

На правах рукописи

Баранник Михаил Иванович

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ТКАНЕЙ
НА ИМПЛАНТАЦИЮ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

14.03.01 – анатомия человека

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени доктора медицинских наук

Новосибирск – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Майбородин Игорь Валентинович**

доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач России

Шевела Андрей Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Логвинов Сергей Валентинович**

(Сибирский государственный медицинский университет, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии)

доктор медицинских наук, профессор **Акулинин Виктор Александрович**

(Омская государственная медицинская академия, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии)

доктор медицинских наук, профессор **Горчаков Владимир Николаевич**

(НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск, заведующий лабораторией функциональной морфологии лимфатической системы)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул)

Защита диссертации состоится "_____" _____ 2014 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.05, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан "_____" _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

А.В. Волков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Изучение процессов интеграции живых тканей и искусственных материалов в различных условиях имеет большое значение для качества жизни больных, нуждающихся в применении различных эндопротезов в хирургии, травматологии и ортопедии, восстановительной медицине и стоматологии. В настоящее время для замещения утраченных тканей или с косметической целью применяют материалы, вызывающие минимальную макрофагальную и соединительнотканную реакцию и индуцирующие формирование как можно более тонкой капсулы.

Тканевой ответ на имплантацию инородного тела обычно включает в себя воспалительную реакцию. *In vitro* было показано, что лимфоциты могут влиять на способность макрофагов к адгезии к поверхности биоматериалов, но эти данные не подтвердились при исследовании на донорах. Сами макрофаги и гигантские клетки инородных тел также могут синтезировать множество цитокинов и медиаторов при контакте с различными материалами поверхностей имплантатов [Rodriguez A. et al., 2009; Miro-Mur F. et al., 2009; Rodriguez A., J.M., 2010].

При исследовании частоты и структуры осложнений, развившихся после использования синтетических материалов, достаточно часто сообщается об образовании, деформациях и разрывах плотных соединительнотканых капсул вокруг имплантата, миграции материала протезов в лимфатические узлы с воспалительной реакцией в них и других осложнениях. Скорее всего, в данном случае речь идет не об осложнениях, а о комплексе физиологических реакций организма на инородное тело, которые включают в себя реакцию фагоцитов, образование гигантских клеток инородных тел и изоляцию инородного тела фиброзной капсулой [Laitung J.K. et al., 1987; Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; Майбородин И.В. и др., 2007а, 2011а, 2011б, 2012а, 2012б].

Чем инертнее материал имплантата для живого организма, тем меньше он стимулирует макрофагальную реакцию. Чем прочнее имплантат фиксирован соединительнотканной капсулой, тем меньше он смещается и, таким образом, травмирует окружающие ткани. Задача создания новых имплантатов сводится к поиску максимально биоинертных материалов, достаточно прочных к сжатию капсулой и к фрагментированию и, при этом, сходных по эластичности с нормальными тканями организма [Майбородин И.В. и др., 2007а].

В научной литературе практически нет данных о взаимодействии имплантата с организмом уже после отграничения его от живых тканей фиброзной капсулой, также нет сведений как далее ведет себя макрофагальная система и как организм реципиента избавляется от относительно массивного имплантата. Однако без учета указанных факторов невозможно разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения развивающихся осложнений использования синтетических материалов для эндопротезирования.

Цель исследования. Изучить общие и частные закономерности морфологических тканевых реакций на имплантацию различных материалов в клинических условиях и в эксперименте.

Задачи исследования:

1. Методами световой микроскопии исследовать реакцию тканей организма после имплантации жидких инородных тел (олеоимплантат).
2. На светооптическом и ультраструктурном уровне изучить реакции различных тканей на внедрение мягких инородных тел (силикон).
3. Установить изменения тканей организма после контакта с твердыми упругими синтетическими материалами (полимерные материалы на основе полигидроксиалканоатов (ПГА)).
4. Выявить особенности деградации твердых инородных тел на основе биodeградируемых материалов (полимеры на основе коллагена или молочной кислоты).
5. Определить состояние тканей при имплантации твердых недеградируемых материалов (металлические имплантаты).
6. Найти общие и частные закономерности морфологических реакций организма на внедрение различных инородных тел.

Научная новизна. Впервые проведено сравнительное исследование морфологических реакций тканей на имплантацию различных инородных тел.

Впервые показано, что после имплантации жидкого или полужидкого инородного тела (растительное масло), окружающая толстая капсула вследствие деятельности миофибробластов для минимизации объема чужеродного тела сжимается, внутренняя ее поверхность деформируется и приобретает волнообразный вид с множеством выростов или выпячиваний внутрь. Далее вследствие продолжающейся контракции капсулы эти выпячивания на противоположных сторонах капсулы сближаются и соединяются, масло оказывается разделенным на несколько больших фрагментов. Этот процесс проходит до тех пор, пока фрагменты имплантируемого материала не смогут быть поглощены макрофагами или гигантскими клетками инородных тел.

Впервые установлено, что при деградации массивных мягких (силиконовых) имплантатов к неровностям на их поверхности прикрепляется коллаген. Благодаря действию миофибробластов и ферментов фагоцитов большие и маленькие микровыросты на поверхности имплантата вытягиваются и отшнуровываются или отрываются от протеза. Далее эти фрагменты снова окружаются макрофагами и соединительной тканью и постепенно части имплантата измельчаются до той степени, когда могут быть поглощены фагоцитами.

Впервые получены свидетельства, что после имплантации ПГА в виде ультратонких волокон, перфорированных и неперфорированных пленок, уже к 4-м суткам происходит их деформация и переламывание вследствие контракции фибрина. Далее инородное тело покрывается соединительнотканной капсулой и происходит его дальнейшее разрушение в результате сжатия капсулы и формирование гранулем инородного тела для лизиса мелких фрагментов имплантируемого материала.

Впервые доказано, что после внедрения в организм биопластического коллагенового материала с полностью сохраненной волокнистой структурой, он пропитывается кровью и за счет этого плотно прилипает к поврежденным тканям. Далее по кровяному сгустку мигрируют клетки из окружающих тканей, которые,

располагаясь в сети волокон имплантата, начинают поглощать из него коллаген. Такой имплантат замещается соединительной тканью быстрее, чем вокруг него формируется капсула, способная к контракции.

Впервые продемонстрировано, что после имплантации большого объема биodeградируемого ПЛ инородное тело инкапсулируется соединительной тканью, в капсуле и рядом с ней присутствуют гигантские клетки инородных тел. Постепенно активность воспалительного процесса снижается, но она резко возрастает, когда в результате действия ферментов фагоцитов и деформации капсулой ПЛ или фрагментируется или разжижается.

Впервые получены данные, что независимо от имплантированного инородного тела индуцируются практически одинаковые реакции организма. Сначала инородное тело покрывается фибрином, который постепенно замещается соединительнотканной капсулой. Далее капсула начинает сжиматься с целью элиминации, выдавливания инородного тела. При невозможности удаления имплантата, капсула продолжает сжимать его, в значительной степени деформирует и, в конце концов, фрагментирует. Далее каждый фрагмент имплантата покрывается своей собственной капсулой, и процесс повторяется.

Впервые обнаружено, что мягкие, податливые к деформирующему воздействию капсулы инородные тела фрагментируются быстрее, а твердые – медленнее, но подобный процесс все равно имеет место, о чем свидетельствуют частицы металла, найденные в тканях вокруг имплантированного никелид-титана.

Теоретическое и практическое значение работы. Получены новые знания об особенностях взаимодействия инородных тел в разных физических состояниях с тканями организма, о влиянии интеграции и деградации различных имплантатов на процессы регенерации тканей (ускорение или замедление в связи с необходимостью лизиса данного материала, как инородного тела). Для изготовления имплантатов при замещении и пластике тканевых дефектов необходимо выбирать материал, который наиболее совместим с живой тканью и вызывает минимальные изменения в окружающих тканях и наименьшую лейкоцитарную и соединительнотканную реакции на инородное тело. Для длительного нахождения в тканях более целесообразно применение прочных недеградирующих (или медленно разрушающихся) веществ. При необходимости соответствовать по плотности и упругости окружающим тканям материалом выбора является силикон, вызывающий образование тонкой капсулы и устойчивый к деформации капсулой и к ферментам фагоцитов. При необходимости временного замещения тканевого дефекта более эффективно использование биodeградируемых материалов, таких как коллост, которые сами служат основой для синтеза компонентов собственных тканей организма-реципиента. При необходимости применения имплантатов из инородных для организма, но биodeградируемых материалов, следует учитывать, каким образом происходит их разрушение: постепенное замещение различными типами соединительной ткани (коллост), лизис в результате воспалительного процесса (ПЛ), длительное разрушение в результате постепенного измельчения и продолжительной воспалительной реакции с участием фагоцитов (ПГА). Высокая активность гранулематозного воспаления, формирование толстой капсулы с

признаками фиброзирования после имплантации любого инородного вещества во всех исследованных физических состояниях являются неблагоприятными прогностическими признаками, указывающими на более высокую вероятность развития в дальнейшем различных осложнений.

На защиту выносятся следующие основные положения:

1. Независимо от физического состояния имплантированного инородного тела индуцируются практически одинаковые реакции организма: Сначала инородное тело покрывается фибрином, который постепенно замещается соединительнотканной капсулой. Далее капсула начинает сжиматься, деформирует и фрагментирует инородное тело. Этот процесс неоднократно повторяется, пока не образуются достаточно мелкие инородные частицы, которые элиминируются макрофагами.

2. Основную роль в разрушении олеоимплантатов играет сжатие соединительнотканной капсулой, при котором инородное тело разделяется на несколько фрагментов.

3. При деградации мягких объемных инородных тел в результате действия капсулярных миофибробластов и ферментов фагоцитов микровыросты на поверхности имплантата вытягиваются и постепенно отделяются от инородного тела.

4. Имплантация ПГА индуцирует формирование в тканях обширных гранул инородного тела.

5. При внедрении быстро биodeградируемого инородного тела его объем уменьшается быстрее, чем формируется периимплантная капсула.

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертации доложены на Всероссийской конференции «Регенеративная биология и медицина» (Москва, 2011), на международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты воспаления» (Минск, 2011), на научной конференции «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2012), на 7 межрегиональной конференции, посвященной памяти акад. РАМН проф. Л.В. Полуэктова (Омск, 2013), на научно-практической конференции, посвященной 65-летию кафедры детской хирургии ВГМА им. Н.Н. Бурденко «Новые технологии в детской хирургии, травматологии и ортопедии» (Воронеж, 2013), на IV Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием «Современные проблемы анатомии, гистологии эмбриологии животных» (Казань, 2013), на международной научно-практической конференции «Фундаментальные проблемы науки» (Уфа, 2013) и на заседании научного персонала лабораторий стволовой клетки, восстановительной медицины и персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск, 2013).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследований внедрены в научно-исследовательскую работу Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; на кафедре пластической хирургии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН; в ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России»; в ГБУ здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 28 печатных работ, в том числе 16 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, главы с обзором литературы, главы материалов и методов исследования, 6 глав собственных результатов с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников и 6 приложений. Диссертация изложена на 607 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 186 многокомпонентными комбинированными рисунками. Список использованных источников включает 759 источников (143 отечественных и 616 иностранных). Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на результатах морфологического исследования тканей вокруг синтетических материалов, имплантированных в различные участки тела пациентов и экспериментальных животных.

На работу получено разрешение Локального комитета по медицинской этике Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 5 заседания Этического комитета от 04 февраля 2011 года).

Для оценки изменений тканей, окружающих oleoимплантаты после маммопластики по методу А.А. Вишневого и В.П. Оленина [1982], были забраны фрагменты соединительнотканной капсулы у пациенток, оперированных по поводу деформации oleoимплантата. Всего было обследовано 12 человек, средний возраст которых составлял $30,5 \pm 4,23$ лет, а срок после операции – $8,33 \pm 1,21$ лет.

После использования силиконовых маммоимплантатов обследовано 65 женщин в возрасте от 25 до 45 лет. Была проведена аугментационная маммопластика по поводу гипомастии, срок наблюдения от 2 до 7 лет после операции. Были использованы следующие маммоимплантаты: «Ника» (Россия, низкопрофильные, с гладкой поверхностью, наполненные низкосшитым силиконовым гелем, оболочка из силиконовой резины), «Mentor» (США, однокамерные протезы, наполненные физиологическим раствором, с текстурированной оболочкой) и «МакГан» (США, полусферические, с текстурированной поверхностью, наполненные силиконовым гелем с высокой степенью сшивки). Для изучения процессов взаимодействия имплантатов с окружающими тканями были забраны фрагменты соединительнотканной капсулы у пациенток, оперированных по поводу фиброзной капсулярной контрактуры III–IV степени.

Для исследования результатов применения твердых волокнистых и твердых упругих пластинчатых инородных тел в качестве модели были использованы самцы крыс инбредной линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Все крысы были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН, содержание и работу с животными проводили на базе данного вивария. ПГА

(сополимер из 85 % полигидроксibuтирата и 15 % гидроксивалериата) в виде ультратонких волокон диаметром 20 мкм, (авторское название), а также в физическом состоянии неперфорированной или перфорированной пленки толщиной 20 мкм был предоставлен для исследования Институтом биофизики СО РАН (г. Красноярск).

Имплантация в брюшную полость: Производили разрез по срединной линии живота (лапаротомия) длиной 2-3 см. На расстоянии не менее 2 см от разреза справа со стороны брюшной полости к передней ее стенке (со стороны париетальной брюшины) фиксировали одним узловым швом ПГА стерильный ПГА в виде перфорированной или неперфорированной пленки в виде дисков диаметром 1 см (отсутствие острых углов). Полимер в виде ультратонких волокон отрезали *ex tempore* ножницами размером, примерно, 1 см². Для фиксации полимера использовали шовный материал капрофил (Джонсон и Джонсон, США). Послеоперационные раны ушивали непрерывными швами.

Подкожная имплантация: Производили разрез кожи в области шеи от основания черепа до лопаток длиной 1-2 см. Тупым способом (сомкнутым зажимом) формировали слепой канал длиной 1,5-2 см над правой лопаткой. В данный канал помещали ПГА.

Внутримышечная имплантация: Разрез кожи в области передненаружной поверхности левого бедра длиной 1 см. Тупым способом (бранша пинцета «Москит») разделяли волокна мышц бедра, куда помещали ПГА, но размер имплантат был в 4 раза меньше.

Спустя 4, 12, 18 суток, 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции имплантированные материалы биоптировали вместе с окружающими тканями. На каждую точку исследования было использовано от 6 до 12 животных, всего 182 крысы.

Для имплантации коллоста в качестве модели были использованы самцы крыс линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Использовали стерильные мембраны 50 x 60 мм коллоста (биопластический коллагеновый материал с полностью сохраненной волокнистой структурой, обеспечивающий регенерацию пораженных тканей [Возможности применения Коллоста – революционного биопластического материала нового поколения, 2008; Нестеренко В.Г. и др., 2010; Сулимов А.Ф., Кузнецова А.Б., 2012]).

Модель дефекта костной ткани и применения коллоста в эксперименте: После обработки кожи спиртом производили разрез в области передненаружной поверхности правого коленного сустава длиной до 1 см. Пинцетом «Москит» отщепляли и удаляли часть медиального мыщелка большеберцовой кости 1-2 мм по ширине и 3-5 мм по длиннику кости, с полостью коленного сустава дефект кости не сообщался. В участок повреждения помещали подходящий по размеру фрагмент коллоста (вырезанный *ex tempore* ножницами). Послойно непрерывным викриловым швом ушивали кожу и обрабатывали послеоперационный шов спиртом. В группе крыс со спонтанным заживлением участка повреждения кости (контроль) после отщепления мыщелка сразу ушивали кожу. Животных выводили из эксперимента через 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции. На каждую точку исследования было использовано 6 животных, всего 48 крыс.

С изучением реакций организма на внедрение ПЛ эксперименты проводили

на самцах крыс линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. ПЛ (гомополимер молочной кислоты, poly(D,L-lactide)) для исследования был синтезирован и стерилизован группой клеточной биологии ИХБФМ СО РАН. Имплантировали подкожно, как указано выше при описании внедрения ПГА.

Экспериментальная часть работы по изучению тканей, примыкающих к никелиду титана, выполнена на базе Новосибирского государственного медицинского университета на 45 крысах-самцах породы Вистар массой 180-200 г. Все животные были разделены на девять групп по 5 крыс, одна из них была контрольной, восемь – опытные. Под эфирным наркозом животным выполняли срединную лапаротомию. На сигмовидную кишку в верхней ее трети или нисходящую кишку на участке с постоянным диаметром помещали одно полукольцо из сверхэластичного пористого никелида титана от 0,4 до 0,6 см в длину. Животных выводили из эксперимента через 1, 3, 7, 14 суток, 1, 2, 3 и 8 месяцев после операции передозировкой эфирного наркоза.

Объекты для светооптического исследования фиксировали в 4 % растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 часов, обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Фрагменты костей голени крыс вместе с имплантированным материалом (коллост) после фиксации дополнительно декальцинировали в растворе «Биодек R» (Bio Optica Milano, Италия) в течение 24 часов. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и по Романовскому [Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996].

Для электронномикроскопического исследования иссекали фрагменты из разных участков тканей, окружающих имплантат, размером не более 3 x 3 мм. Образцы фиксировали 4 % раствором параформальдегида, дофиксировали в 1 % растворе тетраоксида осмия на фосфатном буфере (pH = 7,4) [Пиз Д., 1971] в течение 3 часов, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне. Заливку проводили в смесь эпон с аралдитом (Serva, Merk) [Уикли Б., 1975]. Блоки выдерживали в термостате для полимеризации в течение 24 часов при температуре 48°C, затем в течение 48 часов при температуре 60 °C. На ультратоме ЛКБ 8800 получали ультратонкие срезы, которые монтировали на палладированные медно-никелевые сеточки и контрастировали водными растворами уранилацетата и цитрата свинца [Reunolds E.S., 1963]. Ультратонкие срезы исследовали в электронном микроскопе JEM-1010 (Джеол, Япония).

Для исследования структурной организации исследуемых тканей и клеточных элементов в их зонах применяли квадратную тестовую систему, совмещаемую на экране компьютера с изображением, полученным при помощи цифровой видеокамеры микроскопа. При использовании объектива с увеличением $\times 5$ конечная площадь тестового квадрата была равна 16900 мкм² (сторона квадрата 130 мкм), при подсчете цитогаммы клеток (применение объектива с увеличением $\times 40$) – 256 мкм² (сторона квадрата 16 мкм) [Майбородин И.В. и др., 2003, 2008в, 2009]. Статистическую обработку результатов проводили на прикладной статистической программе MS Excel (Microsoft, USA), определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение. Различия между средними считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты имплантации жидких инородных тел

В случае, когда имплантируется жидкий или полужидкий материал, например, стерильное невысыхающее растительное масло по методу А.А. Вишневого и В.П. Оленина [1982] в собственную соединительнотканную капсулу, этот материал какое-то время, иногда очень длительное, до нескольких лет, присутствует в ограниченной полости. Следует отметить, что эта капсула очень толстая с фиброзными изменениями и неровными краями и в структуре капсулы можно выделить плотную фиброзную часть снаружи и рыхлую, с множеством сосудов, внутреннюю часть.

Постепенно эта капсула сжимается, внутренняя ее поверхность деформируется и приобретает волнообразный вид с множеством выростов или выпячиваний внутрь. Скорее всего, это происходит для минимизации объема чужеродного тела.

Со временем масло мигрирует в ткани капсулы. В капсуле были найдены довольно значительные фрагменты масла, расположенные свободно, без клеточной реакции вокруг. Также присутствовали небольшие группы гигантских клеток инородных тел, сформированные, видимо, для лизиса масляных фрагментов. Миграция масла в ткани капсулы могла произойти как в результате длительной диффузии масла в окружающие ткани, так и из-за выдавливания масла при контракции капсулы.

Имеются данные о присутствии в соединительнотканых капсулах способных к сокращению миофибриллярных структур [Lin W.G., 1993; Smahel J. et al., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000]. Считается, что сократительная активность миофибробластов – наиболее вероятная причина капсулярных контрактур [Baker J.L. et al., 1981; Lin W.G., 1993]. Но по мнению других исследователей, неудачные результаты применения синтетических материалов не связаны с действием миофибробластов, число которых слишком невелико [Ginsbach G., Kuhnel W., 1979; Smahel J. et al., 1993; Piscatelli S.J. et al., 1994; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000].

Кроме того, нельзя исключить уменьшение объема масла в капсуле за счет поглощения его фагоцитами, которые могут фагоцитировать довольно крупные капли жидких инородных тел и или лизировать их на месте или мигрировать с ними в регионарные и отдаленные лимфатические узлы.

Таким образом объем масла постепенно уменьшается и капсула сокращается для соответствия объему инородного тела, при этом внутренняя часть капсулы волнообразно деформируется.

В том случае, если миофибробласты пытаются сжать масляный имплантат, то масло просто просачивается через разрывы и микротрещины капсулы в окружающие ткани, где сначала находится в виде капель и уже затем лизируется макрофагами.

Далее, вследствие продолжающегося сжатия капсулы, выпячивания на противоположных сторонах капсулы сближаются и соединяются, масло оказывается разделенным на несколько больших фрагментов. Такие большие фрагменты масла затем продолжают измельчаться.

Параллельно в большие и малые полости с маслом из сосудистого русла поступает фибрин и формирует в масле тонкую сеточку, по которой или внутри которой мигрируют фибробласты, лимфоциты и макрофаги и там начинается синтез коллагена. Необходимо отметить, что сам по себе фибрин ускоряет синтез соединительной ткани [Schwartz-Arad D. et al., 2007; You T.M. et al., 2007a, 2007b; Lee H.J. et al., 2007; Рагимова Т.М., 2009] и служит матрицей для миграции фибробластов и лейкоцитов. Со временем нити фибриновой сети становятся все толще, замещаются соединительной тканью и участвуют в фрагментации полости с маслом. Параллельно продолжается поглощение масла слившимися макрофагами – гигантскими клетками инородных тел.

Постепенно одна или несколько крупных полостей с маслом разделяются на мелкие полости, похожие на соты. Этот процесс проходит до тех пор, пока фрагменты имплантируемого материала не смогут быть поглощены макрофагами или гигантскими клетками инородных тел для элиминации из организма. В результате вся полость с маслом оказывается замещенной фиброзной или плотной волокнистой соединительной тканью с неровной бугристой поверхностью, что приводит к деформации молочной железы.

Результаты имплантации мягких объемных упругих инородных тел

Капсула, ограничивающая данные инородные тела от живых тканей, состоит из двух частей: плотной наружной части (плотная волокнистая соединительная ткань, рубец) и более рыхлой внутренней части (рыхлая неоформленная соединительная ткань), которая непосредственно граничит с материалом имплантатов. Снаружи плотная часть капсулы переходит или в жировую клетчатку или в поперечнополосатую мышечную ткань (в зависимости от способа размещения имплантата – подкожно или субпекторально). Эти наши результаты полностью совпадают с данными литературы [Добрякова О.Б., 1996; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000]. Следует отметить, что в некоторых случаях были обнаружены признаки дистрофии и некроза мышечных волокон рядом с имплантатом [Noda S. et al., 1994; Gabriel S.E. et al., 1997; Kanhai R.C. et al., 1999].

На некоторых участках плотная часть капсулы непосредственно граничила с материалом инородных тел. В ряде случаев можно было наблюдать грыжеподобные (грибообразные) [Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000] выпячивания плотной капсулы в сторону имплантата. Возможно, что данные выпячивания были образованы в результате контрактур миофибробластов. В ряде случаев эти выпячивания были довольно объемными, грубыми и в них часто присутствовала воспалительная (лейкоцитарная) инфильтрация.

При использовании имплантатов «Ника» и «Ментор» в структурах плотной части капсулы иногда присутствовал материал самих протезов как без клеточной реакции, так и с выраженной реакцией, вплоть до образования гигантских клеток инородных тел. Материал имплантатов «МакГан» никогда не был найден в плотной части соединительнотканной капсулы.

Внутренняя часть соединительнотканной капсулы очень часто представлена грануляциями (или похожими на них структурами), в этой части капсулы довольно много фрагментов материала имплантатов и практически всегда имеется выраженная клеточная реакция на них, часто с образованием гигантских клеток

инородных тел. Частота обнаружения материала имплантата и выраженности клеточной реакции по убывающей: имплантаты «Ника», «Ментор», «МакГан». Следует отметить еще одно наблюдение: мы ни разу не обнаружили образования гигантских клеток инородных тел на фрагменты имплантатов «МакГан».

Можно предположить, во внутренней части капсулы происходит реакция тканей организма на инородное тело. Здесь живые ткани травмируются при смещении имплантата (сотрясение при ходьбе, прыжках), следовательно, должна быть клеточная реакция на повреждение тканей. Кроме того, так как даже прочные инородные тела разрушаются системами защиты организма, именно во внутренней части капсулы происходят процессы разрушения имплантатов. Большие и малые фрагменты протезов «отрезаются» фагоцитами [Ersek R.A., Beisang A.A., 1991; Greene W.B. et al., 1995; Caffee H.H. et al., 1995], обволакиваются соединительной тканью, поглощаются и транспортируются в другие органы для элиминации макрофагами (гигантскими клетками инородных тел). Чем инертнее для организма материал имплантата, тем менее выраженной на него будет реакция макрофагальной системы (и наоборот), и, следовательно, меньше выраженность воспалительной реакции и толщина внутренней части соединительнотканной капсулы.

Скорее всего, наибольшая толщина внутренней части капсулы при применении имплантата «Ника» связана с выраженной иммунной реакцией на материал этого протеза, наоборот, наименьшая толщина внутренней части при использовании имплантатов «МакГан» свидетельствует о наибольшей совместимости их материала с живыми тканями.

Наиболее выражен сосудистый компонент в наружной части капсулы вокруг имплантата «Ника», а наименее – в капсуле, окружающей имплантат «МакГан». Возможно, что это связано с более выраженной реакцией организма на имплантат «Ника» как на инородное тело. Это доказывается и тем, что в окружающих эти имплантаты тканях больше фрагментов чужеродного материала, и более выражена клеточная (макрофагальная) реакция на эти фрагменты – образование большого количества гигантских клеток инородных тел.

То есть происходит асептическая воспалительная реакция, индуцируемая инородным телом, при имплантате «Ника» выраженность воспаления наибольшая, а при использовании имплантата «МакГан» – наименьшая.

Численная плотность тканевых лейкоцитов в наружной части соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов, используемых для аугментационной маммопластики, была максимальной в случае применения имплантатов «Ника». Количественная плотность лейкоцитов в наружной части капсулы вокруг имплантата «МакГан» была меньше, по сравнению с капсулой вокруг имплантатов «Ника» и «Ментор» в 5,4 и 4,9 раза, соответственно.

Скорее всего, наибольшее число тканевых лейкоцитов в наружной части капсулы вокруг имплантата «Ника» свидетельствует о массивном поступлении антигенов в организм. Так как при использовании для аугментационной маммопластики имплантата «МакГан» численность тканевых лейкоцитов наименьшая, то на этот имплантат развивается минимальная воспалительная реакция и минимальное повреждение окружающих тканей. Говоря другими

словами, имплантат «МакГан» более биологически инертен, обладает минимальными антигенными свойствами (сам по себе и/или продукты его деградации под действием ферментов лизосом макрофагов) и не вызывает выраженной воспалительной реакции.

Количество лимфоцитов на единицу площади среза наружной части соединительнотканной капсулы было меньше при применении имплантата «МакГан» в 5,2 и 4,9 раза, по сравнению с состоянием тканей вокруг имплантатов «Ника» и «Ментор», соответственно. В капсуле вокруг имплантата «МакГан» нейтрофильных лейкоцитов было меньше, чем при применении имплантатов «Ника» и «Ментор» в 11,2 и 9,4 раза, также соответственно.

При неизменной относительной численности моноцитов, их абсолютное количество в тканях наружной части капсулы вокруг имплантата «МакГан» было меньше в 3,4 раза, чем при использовании имплантатов «Ментор».

Численная плотность макрофагов в тканях была меньше при аугментационной маммопластике имплантатом «МакГан» в 3,7 и 4,3 раза соответственно, чем при использовании имплантатов «Ника» и «Ментор».

Абсолютное число всех лейкоцитов было максимально в наружной части капсулы при применении имплантата «Ника» и минимально вокруг имплантата «МакГан»: это еще раз подтверждает наше предположение о максимальной ответной реакции системы иммунитета на имплантат «Ника» и минимальной – на имплантат «МакГан».

Как и в случае с моноцитами и макрофагами, отсутствие гигантских клеток инородных тел при применении имплантата «МакГан» еще раз доказывает его большую инертность для макрофагальной системы: макрофаги хотя и выстраиваются в ряд вокруг имплантата или его фрагментов, но не образуют (или образуют крайне редко) гигантских клеток инородных тел.

Внутренняя часть соединительнотканной капсулы вокруг различных имплантатов представляет собой рыхлую неоформленную соединительную ткань, часто напоминающая грануляции, которая с одной стороны ограничена наружной плотной частью капсулы, а с другой – граничит с инородным телом, имплантатом. В отличие от наружной части капсулы, коллаген которой довольно часто просто переходит (прикрепляется) в инородное тело, внутренняя рыхлая часть всегда отграничена от имплантата одним или несколькими слоями макрофагов или гигантских клеток инородных тел.

Во внутренней части капсулы содержится довольно большое количество лейкоцитов и лейкоцитарных инфильтратов, сосудов и капилляров всех типов, в этой части капсулы расположены отщепленные от имплантатов фрагменты с или без окружающих их гигантских клеток инородных тел, полости от уже лизированного фагоцитами инородного материала.

Тканевые лейкоциты во внутренней части капсулы встречались намного чаще, чем в наружной. Это вполне объяснимо: ведь в этой части живая ткань непосредственно граничит с неживым материалом, здесь проходят все реакции по отграничению чужеродного материала от организма, элиминации имплантата, организации или лизиса его.

Во внутренней части соединительнотканной капсулы наибольшее общее

число всех лейкоцитов на единицу площади среза ткани было при аугментационной маммопластике имплантатом «Ника». При аугментации имплантатом «МакГан» всех лейкоцитов было меньше в 4,4 и 3,1 раза, по сравнению с результатами операции с имплантатами «Ника» и «Ментор», соответственно.

Абсолютное число лимфоцитов было минимальным при применении имплантата «МакГан»: эта величина была меньше в 3,7 и 2,7 раза, по сравнению с результатами аугментации имплантатами «Ника» и «Ментор», соответственно.

Процент нейтрофильных лейкоцитов во внутренней части капсулы при использовании имплантата «МакГан» был меньше, чем при применении имплантатов «Ника» и «Ментор», в 2,7 и 2,3 раза соответственно. Количество нейтрофилов на единицу площади среза при использовании имплантата «МакГан» было меньше в 11,2 и 6,9 раза соответственно, по сравнению с результатами увеличения груди имплантатами «Ника» и «Ментор».

Численная плотность лейкоцитов во внутренней части капсулы, где проходят основные процессы реакций организма на инородное вещество, свидетельствует о наименьшей реактогенности имплантата «МакГан».

Процентная численность макрофагов достоверно не отличалась, но количество данных клеток на единицу площади среза при использовании имплантатов «МакГан» было меньше в 3,9 и 2,8 раза, чем при аугментационной маммопластике имплантатами «Ника» и «Ментор», соответственно.

Гигантские клетки инородных тел всегда присутствовали в этой части капсулы при применении имплантата «Ника», иногда – при использовании имплантата «Ментор», но никогда не были найдены в тканях вокруг имплантата «МакГан».

Мы считаем, что малое число макрофагов и отсутствие гигантских клеток инородных тел при аугментации имплантатом «МакГан» взаимосвязано. Гигантские клетки инородных тел происходят из слившихся макрофагов и, если макрофагальная реакция на этот тип имплантата не выражена, то и гигантским клеткам не из чего образовываться. Возможно, это связано как с малой реактогенностью имплантата «МакГан», так и с его большей, относительно других имплантатов, прочностью. Наиболее вероятно, что отсутствие слившихся макрофагов при ответе организма на имплантат «МакГан» связано с сочетанием этих двух, а может быть и еще нескольких других, причин.

Структура тканей вокруг волокнистых инородных тел

На все сроки имплантации ПГА в состоянии ультратонких волокон присутствовал в тканях в регионе введения и был окружен плотной соединительнотканной капсулой и плотно спаян с гиперемизированными окружающими тканями. В брюшной полости всегда были отмечены спайки между ПГА и большим сальником (чаще) или петлями тонкого и толстого кишечника (реже).

В тканях спустя 1 месяц после операции присутствовали обширные гранулемы инородного тела, окруженные толстой соединительнотканной капсулой с явлениями фиброизирования. В таких гранулемах волокна материала диаметром от 5 до 30 мкм были окружены фибрином, волокнами коллагена и макрофагами,

лежащими как поодиночке, так и многоядерными со слившейся цитоплазмой (гигантскими клетками инородных тел). Следует отметить, что не было найдено длинных волокон полимера.

В некоторых случаях при поперечном срезе все волокно полимера было окутано одной крупной многоядерной клеткой. Также в гранулемах были найдены гигантские клетки инородных тел без материала полимера внутри, но соответствующие по размерам диаметру волокнам ПГА. Иногда рядом с такими клетками (или непосредственно внутри их) присутствовали очень небольшие фрагменты полимера. На основании этого можно предположить, что данные клетки инородных тел остались на месте полностью лизированных волокон.

Скорее всего, когда подобные материалы, состоящие из множества нитей, помещают в организм, они покрываются фибрином, который частично или полностью покрывает каждое волокно. Далее по этому фибрину мигрируют нейтрофилы, лимфоциты, эндотелиоциты, фибробласты и другие клетки, в том числе и макрофаги, которые за счет амёбовидного движения проникают даже туда, где еще нет фибрина [Schmidt M.B. et al., 2006; McDougall S. et al., 2006; Schwartz-Arad D. et al., 2007]. Постепенно цитоплазма макрофагов сливается, и образуются крупные объемные клетки, отодвигающие волокна друг от друга и обволакивающие каждое волокно. В то же время фибрин и макрофаги препятствуют значительному расхождению волокон друг от друга и расширению впоследствии образующейся гранулемы

К 2-му месяцу в клетчатке присутствовали точно такие же гранулемы с соединительнотканной фиброзной капсулой. Большинство фрагментов волокон ПГА в гранулемах были значительно тоньше, чем на предыдущий срок, и также были полностью окружены гигантскими клетками инородных тел. Сами слившиеся многоядерные макрофаги уже не имели четкой овальной формы, а были бесформенными и разного размера, очень часто в них не было найдено остатков ПГА. К этому сроку в гранулемах инородных тел, сформированных вокруг волокон ПГА, появляются молодые грануляции и начинаются процессы замещения этого инородного тела соединительной тканью.

В гранулемах также были найдены своеобразные псевдокисты, сформированные при сворачивании остатков ультратонких волокон практически в кольцо. То есть стенки псевдокист состояли из волокон ПГА, которые также были значительно тоньше, чем во время имплантации. Данные структуры были окружены тонким слоем плотной волокнистой соединительной ткани, за счет контракции миофибробластов которой [Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынец Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002] и произошло сворачивание волокон в кольцо и переламывание их с образованием более мелких фрагментов. В полости таких псевдокист присутствовали отложения фибрина, клеточный и тканевой детрит и очень крупные макрофаги.

Следует отметить наличие грыжеподобных соединительнотканых структур, сходных с теми, которые были описаны в разделе, посвященном изменениям тканей после имплантации силикона. Эти образования на краю псевдокист способствовали выпячиванию полимера внутрь и, таким образом, происходило сближение стенки псевдокист и фрагментация больших полостей с содержимым

на несколько более мелких.

К 6 месяцам были расположены гранулемы инородных тел двух видов.

Чаще в ткани были найдены изогнутые волокна полимера, иногда с признаками переламывания, окруженные тонкой фиброзной капсулой. Небольшие фрагменты полимера были также расположены в самой капсуле и в окружающих тканях. В таких случаях каждое волокно имело свою отдельную капсулу и рядом с большой гранулемой присутствовало несколько более мелких гранул. Воспалительная инфильтрация была незначительна и представлена, в основном, лимфоцитами. Гигантские клетки инородных тел имели небольшой размер и присутствовали в капсуле в торце волокон. Во всех подобных случаях выраженность воспаления к данному сроку значительно уменьшается, но остается высокой только в области острых краев волокон полимера.

Несколько реже на этот срок присутствовали типичные гранулемы с высокой активностью воспалительного процесса. Размер этих структур был практически таким же, как и на предыдущие сроки. Небольшие группы волокон полимера в самой грануле, вместе с окружающими макрофагами и гигантскими клетками инородных тел, оказываются окруженными своей собственной капсулой и представляют собой небольшие участки с активно протекающей гранулематозной воспалительной реакцией.

К сроку в 12 месяцев также были найдены как инкапсулированные волокна без выраженной воспалительной реакции, так и типичные гранулемы инородного тела с высокоактивным воспалительным процессом. Причем размер этих гранул на этот срок был не меньше, чем через 1 месяц после операции.

Морфологические изменения тканей в процессе интеграции в организм твердых упругих пластинчатых инородных тел

Через 4 суток после имплантации пленки из ПГА полимер был деформирован: согнут и в некоторых местах переломан. В самой пленке были полости, заполненные оптически прозрачным содержимым с небольшим количеством лейкоцитов и нитей фибрина, среди лейкоцитов преобладали лимфоциты.

Таким образом уже на данный срок была отмечена деформация инородного тела. Так как к 4-м суткам соединительнотканная капсула еще не была сформирована и вокруг полимера отсутствовали миофибробласты, можно сделать заключение, что перегибание и фрагментация полимера произошла за счет констрикции фибрина на поверхности имплантата.

Сама пленка была инкапсулирована рыхлой волокнистой соединительной тканью с большим числом широких тонкостенных сосудов и лейкоцитов (грануляции). Лейкоцитарная инфильтрация была значительно более выраженной вблизи инородного тела, среди лейкоцитов преобладали лимфоциты. В тканях, непосредственно прилегающих к полимеру, были обширные участки геморрагий, возможно, образованные при отрыве полимера от тканей (возможно, спаянных за счет оставшегося фибрина) во время его деформации.

Лейкоцитарная инфильтрация вокруг полимера, скорее всего, связана как с воспалительной реакцией организма на само инородное тело, так и с необходимостью лизиса фибрина на поверхности имплантата и началом

формирования соединительнотканной капсулы. Следует учитывать и то, что лимфоциты могут влиять на способность макрофагов к адгезии к поверхности биоматериалов [Miro-Mur F. et al., 2009; Rodriguez A., Anderson J.M., 2010].

Спустя 12 суток лейкоцитарная инфильтрация тканей вокруг полимера уменьшилась и на многих местах практически отсутствовала. Сам имплантат был окружен капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани, которая со стороны ПГА имела признаки фиброзирования. То есть активность воспалительного процесса к этому сроку, по сравнению с предыдущей датой, значительно уменьшилась. Видимо, воспаление на срок в 4 дня было вызвано, прежде всего, хирургической травмой, и к 12-м суткам все поврежденные ткани были лизированы или замещены соединительной тканью.

Несмотря на стихание воспалительного процесса, деформация полимерных пленок была более выраженной, пленки были не только перегнуты, но и согнуты в полное кольцо. В соединительнотканной капсуле присутствовали своеобразные псевдокисты, стенки которых состояли из полимера, а полость была заполнена прозрачным содержимым с небольшим содержанием белка, нитей фибрина, эритроцитов и лейкоцитов, в основном, лимфоцитов и макрофагов. Также там были найдены признаки формирования соединительной ткани.

В толще периимплантной капсулы присутствовали мелкие гранулемы инородного тела с формированием многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой. Гранулематозная воспалительная реакция, скорее всего, была вызвана наличием мелких фрагментов полимера, оторванных от основной пленки в результате ее деформации и постепенного фрагментирования.

Скорее всего, учитывая наличие соединительнотканной капсулы с явлениями фиброзирования вокруг полимера, такая нарастающая деформация инородного тела обусловлена действием капсулярных миофибробластов [Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002]. Эти клетки, стягивая капсулу, все более деформируют инородное тело, способствуя его переламыванию и измельчению для облегчения поглощения макрофагами, которые также начинают сливаться и становиться все крупнее.

При исследовании на 18-е сутки в тканях уже присутствовало несколько крупных, но разных по размерам, фрагментов полимерной пленки. Некоторые были просто изогнуты, другие – представляли собой кольцо, свободное пространство которого было оптически прозрачным и содержало небольшое количество фибрина, единичные лейкоциты и обрывки соединительной ткани.

Соединительнотканная капсула вокруг инородного тела стала толще, окутывала каждый фрагмент, и в ней стали более выраженными признаки фиброзирования. На отдельных участках можно было найти мелкие гранулемы инородного тела, иногда – выраженную лейкоцитарную инфильтрацию.

К этому сроку продолжается деформация упругого инородного тела за счет сжатия соединительнотканной капсулы миофибробластами. При сильной деформации пленка переламывается, и каждый фрагмент снова инкапсулируется, деформируется и опять переламывается. Более мелкие фрагменты окружаются гигантскими клетками инородных тел, которые пытаются их поглотить и лизировать. В связи с этим в месте имплантации появляются небольшие

гранулемы инородных тел: для поглощения мелких фрагментов ПГА.

При переламывании пленки каждый новый фрагмент имеет острые края, повреждающие капсулу и окружающие ткани. Из-за постоянной травматизации капсулы она фиброзируется, и в фиброзной ткани появляется множество лейкоцитов. Воспалительная реакция в местах повреждения тканей также способствует прогрессирующему развитию фиброзной ткани в капсуле вокруг инородного тела. Капсула становится все толще и плотнее, чтобы изолировать от организма инородное тело с острыми краями.

Точно такую же картину наблюдали через 1 месяц после операции. В соединительнотканной капсуле с сильными явлениями фиброзирования присутствовало множество различных по величине фрагментов ПГА. Часть фрагментов была просто изогнута, самые крупные представляли собой полное кольцо. Возможно, такие кольцеобразные структуры являлись псевдокистами со стенкой из полимерной пленки с жидким содержимым внутри, где было небольшое количество фибрина, лейкоциты и обрывки соединительной ткани.

В полость, образованную таким деформированным имплантатом, происходит выпот тканевой жидкости, где есть фибрин, туда мигрируют лейкоциты и фибробласты. Лейкоциты лизируют выпот и фибрин, а фибробласты начинают продуцировать компоненты матрикса соединительной ткани. Постепенно каждый фрагмент измельченной пленки инкапсулируется отдельно и со всех сторон, в том числе и с внутренней стороны полости [Kaiser W., Zazgornik J., 1992; Майбородин И.В. и др., 2007а).

Вследствие того, что острые края фрагментов полимерной пленки повреждают капсулу, травмируются и окружающие ткани. В этих тканях также можно найти признаки острого или обострения хронического воспаления. Ткани инфильтрированы лейкоцитами и макрофагами, в них присутствуют признаки склероза и фиброза. Даже могут быть отмечены некротические явления.

Через 2 месяца после операции всех животных по состоянию тканей в области хирургического вмешательства можно разделить на 2 группы:

1. С присутствием нескольких больших фрагментов ПГА и небольшой активностью воспалительной реакции.

2. Полимерная пленка представляет собой множество мелких фрагментов, расположенных в фиброзной ткани в различных направлениях и с очень активным воспалительным процессом вокруг.

В первом случае большие фрагменты полимерной пленки свернуты кольцеобразно и формируют несколько псевдокист с оптически прозрачным содержимым и большими разрастаниями фиброзной ткани между фрагментами ПГА. В некоторых случаях обнаружено раздвоение полимерной пленки и в этих участках имеются разрастания соединительной ткани и расположены крупные многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой.

Мелкие немногочисленные частицы полимера расположены в тканях рядом с крупными, вокруг острых концов пленки фиброзная ткань более плотная, имеет большую численную плотность клеток, которые ориентированы по длиннику параллельно фрагментам инородного тела. Также в тканях возле острых фрагментов выше активность воспалительной реакции, скорее всего, связанная с

постоянной травматизацией тканей, и присутствуют единичные крупные гигантские клетки инородных тел.

У животных с высокой активностью воспалительной реакции в тканях вокруг ПГА псевдокисты практически отсутствуют или очень мелкие. В фиброзной ткани расположено множество мелких фрагментов полимера с острыми краями, и в области этих краев и вне их очень высока лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием макрофагов и лимфоцитов. Везде присутствуют многочисленные мелкие гигантские клетки инородных тел, то есть вся структура является одной большой гранулемой инородного тела.

Можно предположить, что такая большая выраженность воспалительного процесса в гранулеме обусловлена значительной фрагментацией полимерной пленки. При любом ее переламывании образуется несколько фрагментов с острыми краями, которые повреждают окружающие ткани и вызывают или поддерживают воспалительную реакцию. Когда таких острых фрагментов мало – вся пленка оказывается инкапсулированной фиброзной тканью с немногочисленными воспалительными очагами.

В тех случаях, если полимер значительно фрагментирован – возле каждого острого фрагмента расположен участок ткани со значительной воспалительной инфильтрацией, такие участки сливаются, и весь обширный участок фиброзной ткани представляет собой воспалительный очаг или гранулему инородного тела.

Примерно одинаковую морфологическую картину наблюдали у всех животных на срок в 6 месяцев после имплантации полимера. В соединительной или фиброзной ткани были расположены различные по размерам фрагменты имплантата, окруженные опять-таки общей соединительнотканной капсулой с явлениями фиброзирования. Лейкоцитарная инфильтрация тканей между фрагментами инородного тела была умеренной, гигантские клетки инородных тел практически отсутствовали.

Большинство из частиц полимера имело острые концы, на таких участках была более выраженной лейкоцитарная инфильтрация, а волокна коллагена и клеточные элементы соединительной ткани располагались параллельно поверхности инородного тела. Некоторые фрагменты пленки имели признаки переламывания по длине, другие имели изогнутые концы, от которых часть была отломлена. Такие участки также имели признаки более активной воспалительной реакции и более выраженного синтеза компонентов соединительной ткани.

Такое усиление лейкоцитарной инфильтрации, уплотнение коллагеновых волокон и увеличение содержания клеточных элементов в соединительной ткани вокруг острых концов полимера, скорее всего, обусловлено необходимостью защиты тканей и капсулы от разрывов этими острыми краями.

Возможно, что к данному сроку контракция капсулы не может далее деформировать и переломить оставшиеся крупные части полимера. К этому моменту уже лизированы все мелкие фрагменты полимера, в связи с этим стихает активность воспалительной реакции (не полностью, так как сохраняется лейкоцитарная инфильтрация тканей, местами присутствуют гигантские клетки инородных тел и т.д.), острые края, образовавшиеся после фрагментирования полимерной пленки, окутаны плотной соединительной капсулой.

Через 1 год после операции у большинства животных оставшиеся крупные фрагменты ПГА инкапсулированы тонким слоем фиброзной ткани. Однако в этой капсуле все равно остаются участки с гранулематозным воспалительным процессом, в основном, вблизи острых концов полимера, там же находятся и гигантские клетки инородных тел. Следует отметить, выстраивание нитей коллагена и клеток фибробластного ряда параллельно острым краям пленки для защиты капсулы и окружающих тканей от повреждения.

Таким образом процессы измельчения и элиминации инородного тела полностью не стихают даже к этому времени, а значит остается возможность активации этих процессов и рецидива возникновения обширной гранулемы инородного тела с активно текущим гранулематозным воспалительным процессом.

В других случаях, когда пленка ПГА была сильно фрагментирована, в тканях между этими фрагментами была очень выражена воспалительная инфильтрация. Лейкоцитарная инфильтрация и гигантские клетки инородных тел наиболее часто были найдены у коротких фрагментов пленки и у острых краев крупных частей полимера.

Результаты имплантации твердых биodeградируемых инородных тел

Имплантация коллоста. Сразу после контакта коллоста (биопластический коллагеновый материал с полностью сохраненной волокнистой структурой, обеспечивающий регенерацию пораженных тканей (Возможности применения Коллоста – революционного биопластического материала нового поколения, 2008; Нестеренко В.Г. и др., 2010; Сулимов А.Ф., Кузнецова А.Б., 2012) с поврежденной тканью мыщелка большеберцовой кости инородный материал пропитывается кровью за счет своей волокнистой гидрофильной структуры, и плотно прилипает к раневой поверхности.

Через **1 месяц** после имплантации коллоста в участок поврежденной кости инородный материал был найден в области правого коленного сустава. Кожа и подкожно-жировая клетчатка над коллостом были подвижны и легко смещались, но коллост был плотно спаян с подлежащими тканями. Гиперемии и других признаков воспаления не было.

При гистологическом исследовании в области правого коленного сустава были обнаружены гомогенные эозинофильные массы. Четкого перехода между коллостом и окружающими тканями не было. Часто только по наличию нелизированного шовного материала можно было обнаружить место имплантации инородного тела. Эти гомогенные эозинофильные депозиты с одной стороны прилегали непосредственно к костной ткани (иногда через очень тонкую полоску кости к структурам костного мозга), а с другой – были покрыты рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Непосредственно в толще инородного материала были отмечены волокнистые структуры и овальные и вытянутые клеточные элементы. Эти клетки сходны по своей морфологии с молодыми фибробластами, а вместе с окружающими структурами похожи как на плотную соединительную ткань формирующегося рубца, так и на грубоволокнистую ткань надкостницы.

Благодаря своей биосовместимой структуре и строению, а также стерильным

условиям имплантации коллост не вызывает фагоцитарной реакции на свое присутствие. Также не происходит отграничения такого инородного тела капсулой. После контакта с поврежденными тканями коллост, благодаря волокнистой структуре и гидрофильности коллагена, пропитывается кровью и фибрином. Таким образом коллост достаточно быстро интегрируется к месту имплантации. Причем контакт с кровью происходит не только по поверхности материала, но и в глубине его. Далее кровяной сгусток быстро лизируется, а по волокнам фибрина и по волокнам самого материала по его поверхности и сразу же вглубь его мигрируют клетки из окружающих тканей.

Можно предположить, что после имплантации в участок поврежденной кости (мышцелок) коллагенового материала с волокнистой структурой между волокнами коллоста проникают клетки регенерирующей костной ткани и надкостницы, то есть остеобласты и фибробласты.

Клетки, как фибробластного, так и остеосинтетического рядов, проникшие в толщу инородного тела, сразу начинают синтез межклеточного вещества для заживления раны и репарации поврежденных тканей. Не исключено, что для синтеза межклеточного вещества того же коллагена, клетки используют материал коллоста (биопластический коллагеновый материал).

Следует особо отметить отсутствие в структуре имплантированного материала многоядерных макрофагов: гигантских клеток инородных тел и остеокластов, что еще раз свидетельствует в пользу биосовместимости коллоста и отсутствия макрофагальной реакции на его имплантацию.

Параллельно миграции клеток в инородное тело и одновременно с этим прорастают кровеносные сосуды. Большое число полнокровных сосудов с широким просветом и тонкими стенками (молодых сосудов) на границе инфильтрированного клетками и разволокненного коллоста, по-видимому, связано с процессами прорастания сосудов в инородное тело. Также возможно, что это – грануляции, отграничивающие живые ткани от еще не интегрированного коллоста.

Спустя 2 месяца после операции были найдены практически такие же изменения. Также под подвижными покровными тканями находился покрытый прозрачной капсулой имплантированный коллост без признаков воспаления.

При микроскопическом изучении можно отметить более структурированные массы на месте коллоста, которые на периферии напоминали рыхлую соединительную ткань, а ближе к центру – плотную.

К этой дате продолжается биодеградация материала и постепенное замещение его клетками и структурами соединительной ткани. Не исключено, что когда клетки соединительной ткани постепенно инфильтрируют инородное тело, они используют его материал для своего роста и размножения и для синтеза межклеточного вещества. Лизированный вокруг клеток коллост становится светлее, и образуются своеобразные ячейки сети. Постепенно лизированного материала становится все больше, становятся шире светлые участки, и по мере выработки фибробластами своего коллагена формируется плотная или рыхлая соединительная ткань. Объем этой ткани практически равен объему имплантированного материала. То есть происходит замещение коллоста различными типами соединительной ткани.

На точку наблюдения в **6 месяцев** микроскопически ткани на месте имплантации коллоста среди связочного аппарата коленного сустава можно было обнаружить только приблизительно: по рубцовым изменениям кости. Весь коллост был замещен ячеистыми структурами, похожими на волокнистую соединительную ткань с большим количеством коллагена, в волокнах которого располагались клетки, сходные с фибробластами. В ряде случаев ткань на месте коллоста была отграничена от структур костного мозга только тонкой пластинкой компактной кости.

Объем ячеистых структур соответствовал размеру имплантированного инородного материала и был несколько больше объема нормальных тканей на соседних участках.

То есть к 6 месяцам произошло замещение имплантированного материала соединительной тканью.

К 12 месяцам после имплантации в области поврежденного коленного сустава визуально не было никаких признаков имплантированного материала. Только можно было отметить несколько больший объем тканей, но не за счет отека, гиперемии или воспаления.

При изучении гистологических образцов было найдено, что кость была покрыта надкостницей, непосредственно к которой прилегал большой слой рыхлой волокнистой соединительной ткани.

Имплантация биodeградируемого полимера на основе молочной кислоты. Через **1 месяц** после имплантации биodeградируемого полимера на основе ПЛ (молочной кислоты) он был инкапсулирован тонкой прозрачной капсулой без признаков гиперемии и воспалительных изменений. Капсула была плотно спаяна с тканями межлопаточной области, кожа и подкожная клетчатка над полимером легко смещались.

Микроскопически полимер был заключен в тонкую капсулу из рыхлой соединительной ткани, содержащей мало межклеточного вещества и множество клеточных элементов, среди которых преобладали фибробласты, лимфоциты и макрофаги. Следует отметить наличие множества мелких тонкостенных кровеносных сосудов вокруг капсулы и формирование единичных слившихся многоядерных макрофагов.

Скорее всего, несмотря на свой состав из мономеров молочной кислоты и потенциальную легкую биodeградируемость, о которой широко сообщается в научной литературе [Wei S. et al., 1999; Leiggener C.S. et al., 2006; Yang Y. et al., 2009], данный полимер при попадании в ткани организма сразу покрывается фибрином, как и другие инородные тела. Далее в фибрин мигрируют лейкоциты и фибробласты. Лейкоциты разжижают и лизируют фибрин, а фибробласты начинают синтез соединительной ткани и постепенно инкапсулируют инородное тело соединительнотканной капсулой [Kaijzel E.L. et al., 2006; McDougall S. et al., 2006; Schwartz-Arad D. et al., 2007].

Макрофаги в этой капсуле, при невозможности быстро лизировать инородное тело, сливаются и формируют многоядерные формы – гигантские клетки инородных тел. То есть идет асептическая воспалительная реакция, вызванная присутствием инородного тела – полимера. Об этом же свидетельствуют мелкие

кровеносные сосуды, скорее всего, являющиеся грануляциями.

Активность воспалительного процесса очень невысокая, на что указывают тонкая капсула, слабая инфильтрация ее лейкоцитами, невыраженная васкуляризация капсулы, позднее формирование гигантских клеток инородных тел и малочисленность их.

К **2 месяцу** после операции полимер был покрыт тонкой прозрачной капсулой без признаков воспаления.

По морфологическим изменениям все наблюдения можно разделить на 2 группы:

Чаще полимер был деформирован и инкапсулирован тонкой полоской плотной соединительной ткани с минимальными воспалительными изменениями в окружающих тканях: лейкоцитарная инфильтрация и сосудистые реакции. Однако в окружающих тканях даже в этих случаях присутствовали гигантские клетки инородных тел.

Деформация инородных тел в организме и ее возможные причины были подробно рассмотрены выше. Это – контракция капсулы в результате действия миофибробластов [Lossing C., Hansson H.A., 1993; Добрякова О.Б., Ковынец Н.Н., 2000; McLean A.L. et al., 2002], приводящая к сгибанию и фрагментированию инородного тела [Майбородин И.В. и др., 2012а, 2012б].

Следует отметить, что толщина капсулы была значительно выше в области острых краев полимера, там же была значительно более выраженной лейкоцитарная инфильтрация.

Несколько реже полимер был покрыт толстой капсулой из плотной соединительной ткани с выраженной лейкоцитарной (макрофагальной) инфильтрацией. В капсуле было множество различных по размерам гигантских клеток инородных тел. Окружающие ткани были в значительной степени склерозированы, инфильтрированы лейкоцитами и содержали полнокровные кровеносные сосуды с широким просветом и тонкими стенками (грануляции).

По-видимому, такие изменения произошли в результате имплантации фрагментов полимера, имеющих больше острых краев, которые сильнее травмировали окружающие ткани как сами по себе, так и при контракции капсулы [Майбородин И.В. и др., 2012а, 2012б]. Такая постоянная травматизация капсулы и тканей вокруг нее при ее разрывах привело к склерозу окружающих тканей, утолщению капсулы и более выраженной воспалительной реакции: лейкоцитарной инфильтрации, формированию слившихся многоядерных макрофагов и значительному объему грануляций.

На дату в **6 месяцев** после имплантации ПЛ инородное тело по-прежнему можно было найти в тканях между лопаток. Имплантат был окружен очень тонкой прозрачной капсулой без признаков воспаления. Прочность прикрепления полимера к подлежащим тканям стала намного меньше, и он легко смещался как относительно кожи, так и по отношению к мышцам и фасциям. Визуально объем имплантированного материала не изменился.

Скорее всего, воспалительная реакция на инородное тело к этому времени уменьшилась, и, соответственно, сократилась толщина отграничивающей капсулы и прочность ее прикрепления к окружающим тканям.

Овальные фрагменты полимера, при изучении гистологических срезов, были окружены тонкой плотной соединительнотканной капсулой с умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Далее располагался тонкий слой склерозированных тканей, а затем – жировая ткань. Следует отметить, что у фрагментов полимера практически отсутствовали острые края, но небольшие гигантские клетки инородных тел все равно присутствовали в тканях рядом с капсулой.

Возможно, что постепенно, под действием лизосомальных фрагментов макрофагов [Курбангалеев С.М., 1985; Kanzler M.H., 1986; Fredriksson M.I. et al., 2003] постепенно лизируются острые выступы на поверхности ПЛ, который, согласно литературным данным, является быстро биodeградируемым полимером [Wei S. et al., 1999; Leiggener C.S. et al., 2006; Yang Y. et al., 2009].

Также не исключено, что острые выступы на поверхности инородного тела отламываются при сжатии его капсулой в результате все возрастающего действия миофибробластов [Майбородин И.В. и др., 2012а, 2012б].

После сглаживания поверхности полимера снижается степень травмирования капсулы и окружающих тканей, следствием этого является снижение уровня воспалительной реакции и постепенное уменьшение толщины капсулы и объема склерозированных тканей вокруг нее.

Спустя **1 год** после внедрения ПЛ полимер все еще присутствовал в тканях межлопаточной области крыс. Толщина капсулы варьировала от очень толстой, через промежуточные формы, вплоть до очень тонкой, практически полностью отсутствующей, и очень подвижной. В толстой капсуле присутствовали признаки воспалительной реакции, в первую очередь, гиперемия и спаянность с окружающими тканями.

Микроскопически толстая капсула имела выраженные воспалительные изменения: лейкоцитарная инфильтрация, грануляции, формирование гигантских клеток инородных тел. Ткани вокруг такой капсулы были также склерозированы на значительную толщину и в большой степени. Полимер часто был разделен на несколько крупных фрагментов, каждый из которых имел свою капсулу.

В случае тонкой капсулы полимер в ней подвергся деградации и представлял собой сеть из остатков ПЛ, фибрина и различных клеточных элементов. В капсуле также содержались слившиеся многоядерные макрофаги.

Наиболее вероятно, резкое возрастание уровня воспалительной реакции и в случае тонкой, и в случае толстой капсулы связано с уровнем деградации полимера.

В том случае, когда полимер фрагментирован макрофагами и сжатием капсулой (размягчение под действием ферментов макрофагов и разделение на несколько частей при деформации капсулой) образуется несколько фрагментов с острыми краями, каждый из которых травмирует ткани, повреждает капсулу и активирует воспалительный процесс.

Когда полимер деградировал до полужидкого или жидкого вещества, идет активное поглощение различных по величине цепочек полимера как клетками (фагоцитами), так и методом диффузии через окружающие ткани. Воспалительная реакция усиливается в результате миграции в такие участки лейкоцитов для

поглощения инородного материала. Скорее всего, свой вклад вносит и повреждение тканей в результате закисления среды (мономеры и различные по длине полимеры молочной кислоты) [Shi X. et al., 2009], хотя другие исследователи отрицают такую возможность [Martin C. et al., 1996; Heidemann W. et al., 2001]. Оставшиеся твердыми фрагменты полимера, в силу тех или иных причин устойчивые к деградации, вызывают формирование гигантских клеток инородных тел в капсуле или окружающих тканях.

Следует отметить, что присутствие самого имплантированного материала и гигантских клеток инородных тел на все сроки наблюдения, возможно, служит свидетельством того, что полимер на основе молочной кислоты (ПЛ) не является в полной мере биodeградируемым и подвергается разрушению в течение длительного времени и, в основном, через лизис макрофагами.

Морфологические изменения тканей в процессе интеграции в организм твердых нелизируемых инородных тел (металлы)

На все сроки исследования имплантаты были расположены на толстой кишке крыс в том самом месте, куда и были помещены. Отека, гиперемии стенки кишки не наблюдали, признаки воспаления (выпот, фибрин и другие симптомы перитонита в брюшной полости) так же отсутствовали. Во всех случаях у места имплантации располагался сальник.

Через 1 или 3 суток после операции имплантаты не были покрыты брюшиной и, хотя интимно прилежали к кишке, сращения с кишкой не было отмечено. Спустя 7 суток после операции имплантаты прочно фиксированы к кишке, неподвижны, сверху покрыты разных размеров участками мезотелия. К 14-м суткам после операции на имплантатах единичные участки мезотелия начинают сливаться между собой, покрывая инородные тела тонким слоем брюшины. Через 1 месяц после операции имплантаты сверху полностью покрыты прозрачным слоем брюшины. Спустя 2, 3 и 8 месяцев после операции имплантаты были прочно сращены с кишкой, не смещаемы, покрыты сверху прозрачным листком брюшины. К месту установки имплантата всегда был прочно фиксирован сальник.

Методами световой микроскопии была изучена воспалительная реакция кишечной стенки в месте стояния имплантата, содержание лейкоцитов, фибробластов и фиброцитов в зависимости от сроков наблюдения.

Спустя 1 сутки после установки имплантата из пористого никелид-титана на толстую кишку было установлено, что стенка кишки имеет прежнюю толщину и складчатость слизистой оболочки. Соотношение между слоями в месте стояния имплантата не были изменены. Толщина циркулярного и продольного мышечных слоев оставалась равномерной. Серозная оболочка во всех случаях была ареактивна, без патологических наслоений. Была отмечена незначительная инфильтрация серозной оболочки лимфоцитами, моноцитами и макрофагами в месте контакта с имплантатом.

На третьи сутки в зоне стояния имплантата из пористого никелид-титана значительных изменений в стенке кишки найдено не было. В серозной оболочке было отмечено расширение мелких кровеносных сосудов, в некоторых случаях – отчетливое краевое стояние лейкоцитов. Было обнаружено возрастание размеров клеток мезотелия, в первую очередь за счет возрастания объема цитоплазмы.

Серозная оболочка кишки имела признаки отека, присутствовали мелкие очаговые скопления нейтрофильных лейкоцитов. Мышечный слой – без признаков гипертрофии, некоторые волокна – с контрактурными изменениями без видимого количественного увеличения числа клеток. Нервные стволы видимых изменений не имели.

На седьмые сутки эксперимента мезотелиальный покров на поверхности никелид-титана проникает между порами металла, образуя на имплантате очаги серозирования. Брюшинный покров кишки утолщен за счет отека – скопление жидкости между волокнами соединительнотканной части висцеральной брюшины. В этих местах отмечали увеличение количества моноцитов и макрофагов и пролиферацию кровеносных капилляров. Мышечный слой значительных изменений не претерпел, было обнаружено некоторое уплотнение межмышечных промежутков, удлинение и истончение гладкомышечных клеток. Слизистая оболочка имела нормальное строение на всем протяжении препарата, содержимое полости кишки также не отличалось от состояния в контроле.

На четырнадцатые сутки было найдено прорастание пор имплантата соединительной тканью. Малое количество клеток макрофагального ряда, рыхло расположенные коллагеновые волокна, умеренное число сосудов капиллярного типа свидетельствуют об асептическом характере слабой воспалительной реакции, о реакции отграничения инородного вещества от тканей организма различными типами соединительной ткани. В мышечный и слизистый оболочки признаков воспаления обнаружено не было, но отметили признаки атрофических изменений.

Через один месяц в зоне присутствия замыкательного устройства в мышечной оболочке стенки кишки появляется фиброзная ткань. Преобладающим видом волокон являются коллагеновые пучки, ориентированные как параллельно наружному продольному мышечному слою, так и частично перпендикулярно по просвету кишки. В последнем случае волокна почти всегда окружают частицы металла. Серозная оболочка под имплантатом замещена рыхлой соединительной тканью с большим количеством кровеносных капилляров. На поверхности имплантата слой коллагеновых волокон был покрыт одним слоем мезотелиальных клеток – восстановленный брюшинный покров или, говоря другими словами, произошла перитонизация инородного тела в брюшной полости.

Через два месяца после операции в области стояния имплантируемого устройства из пористого Ti-Ni частицы металла были обнаружены практически во всех слоях кишечной стенки, кроме внутреннего мышечного слоя и слизистой оболочки. Стенка кишки была словно погружена в поры имплантата. Просвет кишки на этом участке во всех случаях заполнен каловыми массами. Таким образом, перитонизация инородного тела является своевременной и единственной естественной реакцией организма в данном случае.

По истечению трех месяцев после хирургического вмешательства, в области присутствия имплантата из пористого Ti-Ni кишечная стенка представляет собой металлический каркас, погруженный под брюшину в мышечные слои. Мышечная оболочка сохранена большей частью за счет внутреннего циркулярного слоя. Наружный слой выглядит в виде пучков и отдельных групп мышечных клеток, вместе с коллагеновыми волокнами проникающих между порами имплантата.

Признаков изменения слизистой оболочки нет. Произошла перитонизация имплантата, вновь образованный мезотелиальный покров представлен в виде непрерывного полноценного слоя, идентичного брюшине в контрольной группе.

Спустя восемь месяцев после имплантации частицы Ti-Ni были найдены непосредственно на серозном и наружном мышечных слоях, покрыты рыхловолокнистой, неоформленной соединительной тканью и мезотелием. Наличие рыхлой неоформленной соединительной ткани говорит об отсутствии перенесенных грубых деструктивно-воспалительных реакций. Мышечные слои ориентированы, атрофичны, волокна частично фиброзированы. Межмышечные ганглии присутствовали в 2-3 полях зрения в виде единичных клеток. Слизистая оболочка практически не изменена.

Исходя из вышеизложенного можно сделать заключение, что применение имплантата из сверхэластичного пористого Ti-Ni с памятью формы не вызывает спаечного процесса в брюшной полости, не отторгается и не вызывает каких-либо значительных воспалительных и некротических изменений. Снаружи имплантат постепенно перитонизируется, а по внутренней поверхности происходит его полное сращение со стенкой кишки.

Происходит частичная атрофия мышечных и нервных волокон в месте стояния имплантата. Это ведет, в свою очередь, к остановке перистальтической волны в этом месте. Нужна большая величина давления для продвижения кишечного содержимого по данному участку кишки.

По-видимому, склеротические, атрофические и дистрофические явления в тканях толстой кишки происходят в результате сдавления инородным телом (имплантатом) кровеносных и лимфатических сосудов, питающих эти ткани и осуществляющих отток от нее. Хронические нарушения трофики в результате приводят к полному замещению структур стенки кишки, непосредственно контактирующих с имплантатом, различными типами волокнистой соединительной ткани.

В месте контакта живых тканей с имплантатом происходит реакция тканей организма на инородное тело. Здесь живые ткани травмируются при смещении имплантата (перистальтика, сотрясение при ходьбе), следовательно, должна быть клеточная реакция на повреждение тканей.

Чем инертнее для организма материал имплантата, тем менее выраженной на него будет реакция макрофагальной системы (и наоборот). Следовательно, минимальная выраженность воспалительной реакции, отсутствие гигантских клеток инородных тел в окружающих тканях на все сроки исследования, незначительная толщина соединительнотканной капсулы свидетельствуют об инертности пористого никелид-титана для живого организма, о совместимости этого искусственного материала с тканями.

При электронномикроскопическом исследовании не отмечали выраженных изменений в структурной организации слизистой, подслизистой и мышечной оболочках толстой кишки крыс в участках, расположенных до запирающего устройства.

Ультраструктурное изучение стенки толстой кишки в области запирающего устройства выявило наличие участков с развитием соединительной ткани в

слизистой оболочке, особенно в области основания крипт и в подслизистой основе. Наблюдали вакуольную дистрофию гладкомышечных клеток, пикнотические изменения ядер некоторых клеток.

Нервные волокна имели отечный вид, аксоны отличались низкой электронной плотностью. В цитоплазме было небольшое количество секреторных гранул и органоидов.

Эндотелиоциты кровеносных капилляров имели признаки отека. Снижалось число микропиноцитарных везикул, связанных с базальной и люминарной поверхностью эндотелиальных клеток. Возрастало количество цитоплазматических микропиноцитарных везикул. Отмечали слияние отдельных микропиноцитозных везикул с образованием крупных внутриклеточных каналов. Люминарная поверхность эндотелиальных клеток кровеносных капилляров отличалась ровным контуром с наличием коротких одиночных микроворсинок и выростов цитоплазмы.

Сниженным было количество митохондрий, размеры которых возрастали за счет набухания органоидов, как следствие, уменьшалась концентрация крист митохондрий.

Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума были расширены. Снижалось количество прикрепленных рибосом. Число свободных полисомальных рибосом так же было снижено. Возрастал объем мембран комплекса Гольджи и количество вторичных лизосом.

Перечисленные структурные изменения эндотелиоцитов кровеносных капилляров свидетельствуют о снижении их транспортной функции.

При ультраструктурном исследовании гладкомышечных клеток было обнаружено, что их средние размеры значительно не отличались от контрольных значений. Размер межклеточных пространств возрастал в 2,7 раза, в них наблюдали коллагеновые волокна, тучные клетки и эозинофилы. Объемные плотности митохондрий и гранулярного ретикулума достоверно не отличались от показателей в контроле, однако отмечали отек и набухание данных органоидов, в митохондриях отсутствовали кристы. Снижались численные плотности прикрепленных и свободных полисомальных рибосом на 46 % и 70 % соответственно.

Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума были расширены. В структуре комплекса Гольджи преобладал вакуолярный аппарат. В цитоплазме некоторых гладкомышечных клеток отмечали аутофагосомы. Возросшим было число вторичных лизосом.

ВЫВОДЫ

1. Ведущую роль в реакции окружающей ткани на имплантацию эндопротезов из различных материалов играют воспалительный процесс и ограничение инородного вещества соединительной тканью.

2. После имплантации жидкого или полужидкого инородного тела (масляные маммоимплантаты) этот материал какое-то время присутствует в ограниченной полости, окруженной толстой фиброзной капсулой. Постепенно эта капсула вследствие деятельности миофибробластов для минимизации объема чужеродного тела сжимается, внутренняя ее поверхность деформируется и

приобретает волнообразный вид с множеством выростов или выпячиваний внутрь. Далее вследствие продолжающейся констрикции капсулы эти выпячивания на ее противоположных сторонах сближаются и соединяются, масло оказывается разделенным на несколько больших фрагментов. Этот процесс проходит до тех пор, пока фрагменты имплантируемого материала не смогут быть поглощены макрофагами или гигантскими клетками инородных тел.

3. Соединительнотканная капсула вокруг силиконовых имплантатов состоит из плотной (наружной, основной) и рыхлой (внутренней, пограничной) частей. Плотная часть капсулы изолирует инородное тело от тканей организма. В рыхлой части происходит постепенное разрушение (фрагментация) и поглощение материала имплантатов клетками организма. К поверхности имплантатов прикрепляется коллаген. Благодаря действию миофибробластов и ферментов фагоцитов большие и маленькие микровыросты на поверхности имплантата вытягиваются и отшнуровываются или отрываются от протеза. Постепенно части имплантата измельчаются до той степени, когда могут быть поглощены фагоцитами.

4. После имплантации ПГА уже к 4-м суткам происходит деформация и переламывание полимера вследствие контракции фибрина. Далее инородное тело покрывается соединительнотканной капсулой, дальнейшее разрушение ПГА происходит в результате контракции капсулы и формирование гранулем инородного тела. В результате имплантации ПГА в состоянии ультратонких волокон образуются обширные гранулемы. При внедрении неперфорированной пленки, которая более устойчива к деформирующему воздействию капсулярных миофибробластов, гранулемы инородного тела формируются реже, меньше как их размер, так и время существования.

5. После внедрения биопластического коллагенового материала с полностью сохраненной волокнистой структурой (коллоста) в его толщу мигрируют клетки из окружающих тканей, которые, располагаясь в сети волокон коллоста, начинают поглощать коллаген из окружающего материала. Постепенно коллост становится похож на сеть, в ячейках которой располагаются клетки. Объем собственного синтезированного коллагена постепенно увеличивается и со временем весь инородный материал замещается соединительной тканью, сначала – плотной, а затем – рыхлой. Имплантат уменьшается быстрее, чем вокруг него формируется толстая капсула, способная к сжатию.

6. После имплантации большого объема биodeградируемого ПЛ инородное тело инкапсулируется соединительной тканью, в капсуле и рядом с ней присутствуют гигантские клетки инородных тел. Постепенно активность воспалительного процесса снижается, но она резко возрастает, когда в результате действия ферментов фагоцитов и деформации капсулой полилактид или фрагментируется или разжижается.

7. Никелид-титан в брюшной полости не вызывает спаечной реакции брюшины и со временем постепенно перитонизируется. Минимальная выраженность воспалительного процесса, отсутствие гигантских клеток инородных тел, незначительная толщина соединительнотканной капсулы в окружающих тканях свидетельствуют об инертности пористого никелид-титана

для живого организма, о высокой совместимости этого искусственного материала с биологическими тканями. Но даже после внедрения такого плотного инородного тела в окружающих тканях как пациентов, так и экспериментальных животных присутствуют частицы металла, то есть происходит постепенное разрушение имплантированного металла.

8. Независимо от физического состояния имплантированного инородного тела индуцируются практически одинаковые реакции организма. Сначала инородное тело покрывается фибрином, который постепенно замещается соединительнотканной капсулой. Далее капсула начинает сжиматься с целью элиминации, выдавливания инородного тела. При невозможности удаления имплантата, капсула продолжает сжимать его, в значительной степени деформирует и, в конце концов, фрагментирует (пережимает или переламывает). Затем каждый фрагмент имплантата покрывается своей собственной капсулой, и процесс повторяется. Параллельно этому в капсулу и в ее полость мигрируют макрофаги, которые пытаются лизировать инородное тело, сливаясь в гигантские многоядерные формы. По мере фрагментации имплантата, когда образуются достаточно мелкие инородные частицы, макрофаги поглощают их и элиминируют из места имплантации.

9. Мягкие, податливые к деформирующему воздействию капсулы инородные тела фрагментируются быстрее, а твердые – медленнее, но подобный процесс имеет место в любом случае, о чем свидетельствуют частицы металла, найденные в тканях вокруг имплантированного никелид-титана через 10 месяцев после его внедрения.

10. Высокая активность гранулематозного воспаления, формирование толстой капсулы с признаками фиброзирования после имплантации любого инородного вещества являются неблагоприятными прогностическими признаками, указывающими на более высокую вероятность развития в дальнейшем различных осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для изготовления имплантатов при замещении и пластике тканевых дефектов необходимо выбирать материал, который наиболее совместим с живой тканью и вызывает минимальные изменения в окружающих тканях и наименьшую лейкоцитарную и соединительнотканную реакции на инородное тело.

2. Для длительного нахождения в тканях более целесообразно применение прочных недеградирующих (или медленно разрушающихся) веществ. При необходимости соответствовать по плотности и упругости окружающим тканям материалом выбора является силикон, вызывающий образование тонкой капсулы и устойчивый к деформации капсулой и к ферментам фагоцитов.

3. При необходимости временного замещения тканевого дефекта более эффективно использование биodeградируемых материалов, таких как коллоиды, которые сами служат основой для синтеза компонентов собственных тканей организма-реципиента.

4. Многие синтетические и естественные полимеры, являющиеся «биodeградируемыми» согласно данным производителя, в полной мере такими не являются. Подобные материалы, длительное время присутствуя в тканях

организма, или полностью не разрушаются в течение жизни, или деградируют только через значительный промежуток времени.

5. При необходимости применения имплантатов из инородных для организма, но биodeградируемых материалов, следует учитывать, каким образом происходит их разрушение: постепенное замещение различными типами соединительной ткани (коллост), лизис в результате воспалительного процесса (ПЛ), длительное разрушение в результате постепенного измельчения и значительной воспалительной реакции с участием фагоцитов.

6. Необходимо во всех случаях создания синтетических и естественных материалов для замещения тканевых дефектов исследовать судьбу продуктов их деградации в организме, так как возможно образование своеобразного «порочного круга»: Было показано поглощение макрофагами различных органов некоторых внутривенно введенных полимерных веществ (поливинилпирролидон (гемодез), полиглюкин, реополиглюкин) и миграция этих макрофагов в печень. Затем макрофаги, которые не могут лизировать поглощенные полимеры, разрушаются и эти инородные вещества поглощаются другими макрофагами, в том числе и клетками Купфера. Далее снова все повторяется: разрушение клеток и поглощение полимеров новыми макрофагами (Гаврилин В.Н., Шкурупий В.А., 1995; Гаврилин В.Н., 1997). В результате очень быстро «выбивается» все макрофагальное звено иммунитета, возможно, из-за истощения моноцитарного ростка красного костного мозга.

7. Можно рекомендовать применение ПГА для создания эндопротезов и имплантатов, которые будут длительно существовать в организме, например, плоские пластины для замещения дефектов костей черепа после трепанации или травмы. Но для этого необходимо увеличить прочность ПГА к сжатию и деформации соединительнотканной капсулой. Также, видимо, является целесообразным поиск способов уменьшения макрофагальной реакции на внедрение материалов из ПГА в организм.

8. В связи с наличием выраженного воспалительного процесса и нарушениями микроциркуляции в тканях вокруг имплантированных инородных тел, для профилактики различных осложнений необходимы разработка и проведение мероприятий, направленных на снижение интенсивности воспаления, восстановление и сохранение адекватного лимфотока и гемомикроциркуляции.

9. Задача создания новых имплантатов сводится к поиску максимально биоинертных материалов, достаточно прочных к сжатию капсулой и к фрагментированию и, при этом, сходных по эластичности с нормальными тканями организма.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Имплантация биodeградируемого полигидроксиалканоата в полость поврежденного сустава крысы / Майбородин И.В., Шевела А.И., Береговой Е.А., Дровосеков М.Н., Матвеева В.А., **Баранник М.И.**, Кузнецова И.В. // **Фундаментальные исследования.** – 2011. – № 10. – С. 107-114.

2. Результаты внутрисуставной имплантации пленок из полигидроксиалканоата в эксперименте / Майбородин И.В., Шевела А.И.,

Береговой Е.А., Матвеева В.А., **Баранник М.И.**, Дровосеков М.Н., Кузнецова И.В. // **Вестн. Новосибирского гос. ун-та: Сер. биол., клин. мед.** – 2011. – Т. 9. – № 4. – С. 93-99.

3. Действие интерлейкина-2 и имплантации инородного тела на состояние тканей и регионарных лимфатических узлов крыс / Майбородин И.В., Шевела А.И., **Баранник М.И.**, Кузнецова И.В., Егоров Д.В., Стрельцова Е.И. // **Фундаментальные исследования.** – 2011. – № 11. – С. 60-66.

4. Влияние интерлейкина-2 на результаты имплантации инородного тела / Майбородин И.В., Егоров Д.В., Стрельцова Е.И., Шевела А.И., **Баранник М.И.**, Кузнецова И.В. // **Вестн. Новосибирского гос. ун-та: Сер. биол., клин. мед.** – 2011. – Т. 10. – № 1. – С. 33-41.

5. Морфологические изменения тканей после имплантации упругих пластинчатых инородных тел в эксперименте / Майбородин И.В., Шевела А.И., Матвеева В.А., Дровосеков М.Н., **Баранник М.И.**, Кузнецова И.В. // **Морфология.** – 2012. – Т. 141. – № 2. – С. 54-60.

6. Реакция тканей крыс на имплантацию полигидроксиалканоата в состоянии пленок и ультратонких волокон / Майбородин И.В., Шевела А.И., Морозов В.В., Новикова Я.В., Матвеева В.А., Дровосеков М.Н., **Баранник М.И.** // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2012. – Т. 154. – № 9. – С. 365-370.

7. Особенности ангиогенеза после имплантации пленок из полигидроксиалканоата с адсорбированными мультипотентными стромальными стволовыми клетками костномозгового происхождения / Майбородин И.В., Шевела А.И., Морозов В.В., Новикова Я.В., Матвеева В.А., Дровосеков М.Н., **Баранник М.И.**, Марчуков С.В., Кузнецова И.В. // **Морфология.** – 2013. – Т. 143. – № 1. – С. 41-47.

8. Ангиогенез в грануляционной ткани после имплантации полигидроксиалканоата с мезенхимальными стволовыми клетками / Майбородин И.В., Шевела А.И., Матвеева В.А., Дровосеков М.Н., **Баранник М.И.**, Кузнецова И.В. // **Новости хирургии.** – 2013. – Т. 21 – № 2. – С. 29-36.

9. Некоторые морфологические аспекты имплантации силиконовых материалов в клинке / Майбородин И.В., Шевела А.И., **Баранник М.И.**, Кузнецова И.В., Майбородина В.И. // **Новости хирургии.** – 2013. – Т. 21 – № 3. – С. 16-22.

10. Внутрикостная имплантация полимеров на основе полигидроксиалканоатов в эксперименте / Майбородин И.В., Шевела А.И., Береговой Е.А., **Баранник М.И.**, Кузнецова И.В. // **Вестн. Новосибирского гос. ун-та: Сер. биол., клин. мед.** – 2013. – Т. 11. – № 2. – С. 122-129.

11. Тканевые реакции при деградации имплантатов из полилактида в организме / Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Береговой Е.А., Шевела А.И., **Баранник М.И.**, Манаев А.А., Майбородина В.И. // **Морфология.** – 2013. – Т. 143. – № 3. – С. 59-65.

12. Тканевые реакции на силиконовые материалы в организме / Майбородин И.В., Шевела А.И., Кузнецова И.В., **Баранник М.И.**, Майбородина В.И. // **Архив патологии.** – 2013. – № 4. – С. 28-33.
13. Особенности тканевых реакций при абсорбции лизируемых шовных материалов / Кузнецова И.В., Майбородин И.В., Шевела А.И., **Баранник М.И.**, Манаев А.А., Бромбин А.И., Майбородина В.И. // **Морфология.** – 2013. – Т. 144. – № 4. – С. 53-59.
14. Внутрикостная имплантация коллоста в эксперименте / Майбородин И.В., Береговой Е.А., Кузнецова И.В., Шевела А.И., **Баранник М.И.**, Майбородина В.И. // **Новости хирургии.** – 2013. – Т. 21 – № 6. – С. 17-23.
15. Реакция тканей крыс на имплантацию биodeградируемого полимера на основе молочной кислоты / Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Береговой Е.А., Шевела А.И., **Баранник М.И.**, Майбородина В.И. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2013. – Т. 156. – № 12. – С. 848-853.
16. Морфологические изменения тканей после имплантации биodeградируемого материала на основе коллагена / Майбородин И.В., Береговой Е.А., Шевела А.И., Кузнецова И.В., **Баранник М.И.**, Манаев А.А., Майбородина В.И. // **Морфология.** – 2013. – Т. 144. – № 6. – С. 63-68.
17. Результаты использования полигидроксиалканоатов при повреждении кости нижней челюсти в эксперименте / Майбородин И.В., Шевела А.И., Шевела А.А., Шеплев Б.В., Колесников И.С., Дровосеков М.Н., Тодер М.С., **Баранник М.И.**, Марчуков С.В. // **Хирургия, морфология, лимфология.** – 2011. – Т. 8. – № 15. – С. 69-74.
18. Результаты имплантации полигидроксиалканоата в различные ткани организма / Майбородин И.В., Шевела А.И., Матвеева В.А., **Баранник М.И.**, Дровосеков М.Н. // **Регенеративная биология и медицина: Сб. науч. тр. Всеросс. конф.:** – М.: Издательский дом «Нарконет», 2011. – С. 103-104.
19. Регенерация поврежденной кости нижней челюсти крыс после введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения / Майбородин И.В., Шевела А.И., Матвеева В.А., Марчуков С.В., **Баранник М.И.**, Дровосеков М.Н., Колесников И.С. // **Регенеративная биология и медицина: Сб. науч. тр. Всеросс. конф.** – М.: Издательский дом «Нарконет», 2011. – С. 104-105.
20. Хронический воспалительный процесс в условиях применения интерлейкина-2. / **Баранник М.И.**, Кузнецова И.В., Стрельцова Е.И., Егоров Д.В., Шевела А.И., Майбородин И.В. // **Фундаментальные и прикладные аспекты воспаления: Мат. междунар. науч. конф.** – Минск: Экономпресс, 2011. – С. 117-121.
21. Ангиогенез у крыс после введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в участок хронического воспаления / **Майбородин И.В.**, Шевела А.И., Морозов В.В., Новикова Я.В., Матвеева В.А., Дровосеков М.Н.,

Баранник М.И., Марчуков С.В., Кузнецова И.В., Севостьянова К.С. // Фундаментальные и прикладные аспекты воспаления: Мат. междунаrod. науч. конф. – Минск: Экономпресс, 2011. – С. 156-159.

22. Результаты имплантации полилактида в эксперименте / Майбородин И.В., Береговой Е.А., Шевела А.И., Кузнецова И.В., **Баранник М.И.**, Майбородина В.И. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии: Новые технологии в детской хирургии, травматологии и ортопедии: Мат. науч.-прак. конф., посвященной 65-летию каф. дет. хир. ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – 2013. – С. 46-49.

23. Внутрикостная имплантация материалов на основе полигидроксиалканоатов в эксперименте / Майбородин И.В., Шевела А.И., Береговой Е.А., Дровосеков М.Н., **Баранник М.И.**, Майбородина В.И., Кузнецова И.В. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии: Новые технологии в детской хирургии, травматологии и ортопедии: Мат. науч.-прак. конф., посвященной 65-летию каф. дет. хир. ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – 2013. – С. 49-52.

24. Отдаленные последствия вживления в подкожно-жировую клетчатку крыс биodeградируемых шовных материалов / Кузнецова И.В., Майбородин И.В., **Баранник М.И.**, Манаев А.А. // Современные проблемы анатомии, гистологии эмбриологии животных: Мат. IV Всеросс. науч. Интернет-конф. с междунаrod. участием. – Казань: ИП Синяев Д.Н., 2013. – С. 80.

25. Отдаленные последствия вживления в подкожно-жировую клетчатку крыс неабсорбируемых хирургических материалов / Кузнецова И.В., Майбородин И.В., **Баранник М.И.**, Манаев А.А. // Современные проблемы анатомии, гистологии эмбриологии животных: Мат. IV Всеросс. науч. Интернет-конф. с междунаrod. участием. – Казань: ИП Синяев Д.Н., 2013. – С. 81.

26. Манаев А.А. Строение подкожно-жировой клетчатки крыс после имплантации полилактида / Манаев А.А., **Баранник М.И.** // Фундаментальные проблемы науки: Сб. статей Междунаrod. науч.-прак. конф.: Часть 2. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2013. – С. 193-196.

27. Ангиогенез в результате введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, адсорбированных на пленке из полигидроксиалканоата / Майбородин И.В., Шевела А.И., Морозов В.В., Новикова Я.В., Матвеева В.А., Дровосеков М.Н., **Баранник М.И.**, Марчуков С.В., Кузнецова И.В., Шевела А.А. // Фундаментальные науки – медицине: Сб. тез. науч. конф. Новосибирск, 2013. – С. 35.

28. Отсутствие полной деградации полилактида в эксперименте / Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Береговой Е.А., Шевела А.И., **Баранник М.И.**, Манаев А.А. // Актуальные проблемы хирургии: Сб. науч. тр. 7 межрегион. конф., посвященной памяти акад. РАМН проф. Л.В. Полуэктова: 7 вып. – Омск, 2013. – С. 385-387.

Ссылка *на сайт организации*, где размещена основная информация о защите (пункт 26 Положения):

<http://www.ngmu.ru/dissertation/324>