

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

Манаев Андрей Александрович

**СТРУКТУРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В
РЕГИОНАРНОМ ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ
ПОЛИМЕРА МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
И.В. Майбородин

Новосибирск – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРОВ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Литературные данные, сообщающие о быстрой деградации полимеров молочной кислоты.....	13
1.2 Результаты работ, свидетельствующие о медленном разрушении полимеров молочной кислоты.....	15
1.3 Исследования, доказывающие очень медленную абсорбцию материалов на основе полимеров молочной кислоты.....	20
1.4 Осложнения использования имплантов на основе полимеров молочной кислоты.....	25
1.5 Перспективы использования полимеров молочной кислоты.....	28
2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Группы животных и сроки забора материала.....	32
2.2 Объекты исследования, подготовка материала к изучению, морфологические методы исследования, морфометрия и статистическая обработка полученных данных.....	34
3 МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТКАНЕЙ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ПОЛИМЕРА МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ.....	37
3.1 Один месяц после имплантации полимера молочной кислоты.....	37
3.2 Два месяца после имплантации полимера молочной кислоты.....	40
3.3 Шесть месяцев после имплантации полимера молочной кислоты.....	41
3.4 Двенадцать месяцев после имплантации полимера молочной кислоты.....	43
4 СТРУКТУРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ	

ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ПОЛИМЕРА МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ.....	46
4.1 Строение лимфатических узлов.....	46
4.2 Клеточный состав коркового плато.....	51
4.3 Клеточный состав паракортикальной зоны.....	55
4.4 Клеточный состав лимфоидных узелков без центров размножения.....	58
4.5 Клеточный состав мантийной зоны лимфоидных узелков.....	60
4.6 Клеточный состав центров размножения лимфоидных узелков.....	61
4.7 Клеточный состав мякотных тяжей.....	64
4.8 Клетки в просвете мозговых синусов.....	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	75
ВЫВОДЫ.....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	82
ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное) РИСУНКИ К ГЛАВЕ 3.....	120
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (обязательное) ТАБЛИЦЫ К ГЛАВЕ 4.....	133
ПРИЛОЖЕНИЕ В (обязательное) РИСУНКИ К ГЛАВЕ 4.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

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.

Современный этап развития регенеративной медицины характеризуется высокой потребностью во внедрении новых биосовместимых функциональных материалов, позволяющих конструировать системы, способные воспроизводить биологические функции живого организма. С чем, в свою очередь, связана возможность создавать биоискусственные органы и ткани.

Полимеры молочной кислоты (ПМК) являются самыми старыми и потенциально одними из самых интересных и полезных биodeградируемых искусственных полимеров из-за их происхождения из возобновляемых источников, управляемого синтеза, хороших механических свойств и исходной биологической совместимости [304; 305].

Полимеры, имеющие в своей структуре ПМК – перспективный класс материалов для замещения поврежденных тканей. Согласно литературным данным, эти имплантаты полностью резорбируются и элиминируются из организма через естественный путь (цикл Кребса). ПМК обладают необходимыми механическими свойствами, которыми можно управлять, изменяя степень полимеризации и выраженность поперечных связей. В имплантаты можно добавлять необходимые лекарственные вещества, которые, по мере деградации ПМК, будут медленно поступать в окружающие ткани [76].

Многие вещества, используемые для замещения костных дефектов, имеют побочные эффекты: быстрая деградация, риск смещения и реакция на инородное тело. Вместе с этим, полимерные резорбируемые материалы, применяемые для аллопластики, имеют свои преимущества: в силу той же резорбируемости их не надо удалять и они не требуют доноров [200].

Материалы на основе ПМК эквивалентны ткани и могут благополучно использоваться для фиксации костных фрагментов при переломах даже в тех случаях, когда возможна послеоперационная лучевая терапия [273].

Дефекты костей достоверно значительно заживают быстрее после применения ПМК или его комбинации с полигликолидом [89; 120; 170; 178; 231; 232; 235; 243; 255; 272; 294; 240; 279; 362].

Наносферы из ПМК-полигликолида, применяемые с лечебной и диагностической целью, были найдены в лимфатических узлах. Частицы были обнаружены уже через три часа после инъекции. Это было отмечено на 3 различных видах животных. Частицы размером 0,7–2 мкм более тропны к проникновению в лимфатическое русло [107; 161; 162; 216; 301]. Полимер в узлах концентрируется в макрофагах [245].

Полимеры молочной кислоты входят в состав матриц для роста, адсорбции и доставки в ткани стволовых и дифференцированных клеток [20; 133; 139; 157; 162; 173; 177; 201; 215; 222; 299; 309; 310; 326; 337; 338; 347; 348; 349; 350].

В научной литературе остается открытым вопрос относительно истинного времени биологического распада полилактидных материалов [202; 344]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы точно предсказывать процессы деградации и выявить все потенциальные риски, связанные с биodeградируемыми материалами. Их использование должно быть критически пересмотрено [313].

Имеются противоречия о воспалительной реакции: от полного отрицания воспаления в ответ на имплантацию ПМК [261] вплоть до сообщений о выраженной воспалительной реакции (асептической), обусловленной именно присутствием этого материала в тканях [103; 129].

Некоторые исследователи сообщают о полном отсутствии реакций инородного тела на данный класс имплантатов [159; 196; 210; 228; 229; 279; 339], тогда как другие – об обязательном формировании гигантских клеток инородных тел [169; 200; 248; 256; 257; 263; 292; 298; 315; 316] и об абсорбции

ПМК только в результате поглощения его фрагментов клетками макрофагального ряда [245; 248; 298; 320].

Имеются даже противоречия о воздействии продуктов его распада на ткани: об отсутствии изменений кислотности [165; 225] и о наличии кислых продуктов деградации [300].

Тем не менее, этот класс синтетических полимеров остается очень перспективным, что отражается в широком применении ПМК для адресной доставки в ткани различных препаратов и клеток, он входит в состав большинства матриц для клеточного культивирования и тканевой инженерии. Все это еще более значимо в свете последних данных о возможности управления процессами деградации этих полимеров через добавление в их состав различных веществ и направленных изменений их структуры: плотности, степени полимеризации и поперечных сшивок, размеров, глубины и разветвления пор на его поверхности.

Степень разработанности темы исследования

В доступной литературе имеется множество данных об эффективности использования ПМК в клинической медицине. Однако применение этого полимера как самостоятельно, так и в комбинации с другими препаратами и веществами имеет свои недостатки и преимущества и должно осуществляться только с учетом всех возможных показаний и противопоказаний. Следует отметить отсутствие в литературе сведений об изменениях регионарных лимфатических узлов после применения ПМК, тогда как именно лимфатические узлы являются маркерами выраженности воспалительного процесса в тканях и по их изменениям можно оценивать результативность проведения тех или иных лечебных мероприятий [199].

Цель исследования

Изучить структурно-клеточные взаимоотношения в регионарном лимфатическом узле после имплантации полимера молочной кислоты в

эксперименте.

Задачи исследования

1. Методами световой микроскопии исследовать процессы деградации полимера молочной кислоты в различные сроки после его внедрения в подкожно-жировую клетчатку межлопаточной области крыс.

2. Определить основные изменения структуры регионарных к месту имплантации полимера молочной кислоты (аксиллярных) лимфатических узлов в различные сроки после имплантации полимера молочной кислоты.

3. Установить особенности изменений клеточного состава различных зон подмышечных лимфатических узлов в различные сроки после внедрения полимера молочной кислоты.

Научная новизна

Впервые исследованы реакции лимфатических узлов на имплантацию ПМК в регионе лимфосбора.

Впервые показано, что после внедрения ПМК в подкожно-жировую клетчатку крыс в регионарных лимфатических узлах через 6 и 12 месяцев возрастает объемная плотность соединительной ткани. В мозговом веществе происходит трансформация части синусов в лимфатические сосуды.

Впервые установлено, что в паренхиме и синусах лимфатических узлов спустя 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК возрастает численность макрофагов и клеточных элементов с признаками деструктивных изменений.

Впервые получены свидетельства, что через 6 и 12 месяцев после внедрения ПМК во всех зонах лимфатических узлов, кроме лимфоидных узелков, становится больше ретикулярных клеток и тканевых базофилов, в фолликулах уменьшается содержание делящихся клеток, иммуно- и плазмобластов.

Впервые доказано, что в структурах мозгового вещества лимфатических узлов к исходу 1 года после внедрения полимера снижается количество

плазматических клеток и в 9,1 раза увеличивается численная плотность эозинофилов.

Впервые продемонстрировано, что через 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК в различных отделах лимфатических узлов в 41,7 % наблюдений присутствуют гигантские клетки инородных тел вместе с фагоцитированным материалом.

Теоретическое и практическое значение работы

Получены новые знания об особенностях взаимодействия ПМК с тканями организма. Полилактиды, являющиеся «биodeградируемыми», согласно многочисленным литературным данным, в полной мере такими не являются. Подобные материалы, присутствуя длительное время в тканях организма, или полностью не разрушаются в течение жизни, или деградируют только через значительный промежуток времени. Целесообразно продолжение дальнейших исследований, чтобы точно предсказывать процессы деградации и выявить все потенциальные риски, осложнения и побочные эффекты, связанные с применением биodeградируемых материалов этой группы. В связи с наличием хронического гранулематозного воспалительного процесса в тканях вокруг имплантированного ПМК, для профилактики различных осложнений необходимы разработка и проведение мероприятий, направленных на снижение интенсивности воспаления. Возможность изменений регионарных лимфатических узлов после имплантации изделий из ПМК необходимо учитывать при выборе методов лечения и определении прогноза заболевания. Любое проводимое лечение (как консервативное, так и хирургическое) может улучшить лимфоток, но не приводит к обратному развитию соединительной ткани в регионарных лимфатических узлах. В связи с нарушением функций лимфатических узлов целесообразен поиск методов их сохранения и быстрого восстановления в процессе использования полилактидных материалов.

Методология и методы исследования

В работе использованы современные методы сбора и обработки исходной информации. Диссертация основана на результатах морфологического исследования аксиллярных лимфатических узлов вместе с окружающей клетчаткой 60 крыс-самцов инбредной линии Wag после внедрения большого фрагмента ПМК в подкожно-жировую клетчатку межлопаточной области.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Полимер молочной кислоты не является полностью биodeградируемым, его фрагменты сохраняются в подкожно-жировой клетчатке крыс более 1 года.
2. После внедрения полимера молочной кислоты в подкожно-жировую клетчатку крыс в регионарных лимфатических узлах через 6 и 12 месяцев возрастает объем соединительной ткани, увеличивается численная плотность эозинофилов и появляются гигантские клетки инородных тел.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Все использованные методические приемы и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам и позволяют получить достоверные и доступные анализу результаты. Диссертация выполнена на достаточном экспериментальном материале с использованием сертифицированного оборудования, современных высокоинформативных методов исследования и анализа результатов. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований, не носят характера умозрительных заключений и вытекают из результатов работы.

Основные положения и выводы диссертации доложены на 7-й межрегиональной конференции, посвященной памяти академика РАМН профессора Л. В. Полуэктова (Омск, 2013); на 4-й Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием «Современные проблемы анатомии, гистологии и эмбриологии животных» (Казань, 2013); на

международной научно-практической конференции «Фундаментальные проблемы науки» (Уфа, 2013) и на заседании научного персонала лабораторий: стволовой клетки; инвазивных медицинских технологий; персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск, 2014), а также сотрудников кафедр Новосибирского государственного медицинского университета: анатомии человека; гистологии, эмбриологии и цитологии; патологической анатомии; топографической анатомии и оперативной хирургии; судебной медицины (Новосибирск, 2014).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований внедрены в научно-исследовательскую работу отдела «Центр новых медицинских технологий» Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Публикации

По теме и результатам диссертации опубликованы 11 печатных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, главы с обзором литературы, главы описаний материалов и методов исследования, 2 глав собственных результатов с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников и 3 приложений. Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 35 многокомпонентными комбинированными рисунками. Список использованных источников включает 362 источника (74 отечественных и 288 иностранных).

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.м.н., профессору И. В. Майбородину за научно-методическую помощь, ценные замечания и консультации в ходе выполнения работы.

1 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРОВ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПМК являются самыми старыми и, потенциально, одними из самых интересных и полезных биodeградируемых искусственных полимеров: из-за их происхождения из возобновляемых источников; управляемого синтеза; хороших механических свойств и исходной биологической совместимости [304; 305].

Полимеры, имеющие в своей структуре ПМК – перспективный класс материалов для замещения поврежденных тканей. Эти имплантаты полностью резорбируются и элиминируются из организма через естественный путь (цикл Кребса). ПМК обладают необходимыми механическими свойствами, которыми можно управлять, изменяя степень полимеризации и выраженность поперечных связей. В имплантаты можно добавлять необходимые лекарственные вещества, которые, по мере деградации ПМК, будут медленно поступать в окружающие ткани [76].

Многие вещества, используемые для замещения костных дефектов, имеют побочные эффекты: быстрая деградация, риск смещения и реакция на инородное тело. Вместе с этим, полимерные резорбируемые материалы, применяемые для аллопластики, имеют свои преимущества: в силу той же резорбируемости их не надо удалять и они не требуют доноров [200]. Материалы на основе ПМК эквивалентны ткани и могут благополучно использоваться для фиксации костных фрагментов при переломах, даже в тех случаях, когда возможна послеоперационная лучевая терапия [273].

Дефекты костей достоверно значимо заживают быстрее после применения ПМК или его комбинации с полигликолидом [98; 120; 170; 178; 231; 232; 235; 240; 243; 255; 272; 275; 294; 361].

Препаровальные процедуры при заключении тканей в парафин могут привести к деградации полилактидных полимеров, а гистологическое окрашивание – к их вымыванию. Использование гликоль-метакрилата в

качестве среды для заключения позволяет минимизировать повреждения полимера даже после окрашивания [220].

При изучении литературных данных, посвященных полимерам молочной кислоты, в первую очередь, необходимо обратить внимание на разнородность результатов исследований, которые можно разделить на 3 большие группы:

- а) литературные данные, сообщающие о быстрой деградации ПМК;
- б) результаты работ, свидетельствующие о медленном разрушении полимеров молочной кислоты;
- в) исследования, доказывающие очень медленную абсорбцию или даже отсутствие деградации этого класса синтетических материалов.

Подробно рассмотрим все эти группы публикаций.

1.1 Литературные данные, сообщающие о быстрой деградации полимеров молочной кислоты

Матрицы с высокой пористостью из ПМК вводили подкожно крысам. Спустя 1–2 недели присутствовала тонкая фиброзная капсула, по краю имплантатов отмечали прорастание сосудов и инфильтрацию клетками. Через 4 недели в образцах найдено формирование артериол, а к 7-й неделе были хорошо различимы артериолы, венулы и капилляры. ПМК оставался неизменным в период с 7-й до 15-й недели. Формирование гигантских клеток инородных тел происходило всегда при наличии полимера. В конце концов, полимер полностью деградировал, а клеточные массы на его месте исчезли. Образования рубца не произошло [169].

Стабильность имплантатов из ПМК уменьшилась в течение 5 недель, примерно, вдвое после внедрения в мышцы спины крысы. Все материалы показали хорошую совместимость с тканями организма. После того, как поперечный перелом радиальной кости передней конечности собак был стабилизирован с пластинами и винтами из ПМК, наблюдали отсроченное костное срастание с формированием костной мозоли [128].

Имплантаты для лечения травмированного спинного мозга должны стабилизировать место раны, чтобы предотвратить вторичное повреждение и создать условия для регенерации. Полилактидные имплантаты с пористой основной частью и каналами 150 или 200 мкм были внедрены в место повреждения спинного мозга крысы (гемисекция). Клетки инфильтрировали поры и каналы полимера, размер пор влиял на темп инфильтрации. В порах находились фибробласты, макрофаги, S-100-beta-позитивные клетки и эндотелиоциты. Каналы были полностью заполнены клетками, которые были вытянуты в осевом направлении и представлены, в основном, фибробластами, S-100-beta-позитивными элементами и эндотелиоцитами. Реактивные астроциты наблюдали за пределами имплантата. Окрашивание на нейрофиламенты показало преимущественный рост нервных волокон в пределах каналов полимера, чем в порах [354].

В экспериментах на животных в кость имплантировали титановые пластины и такие же структуры из высокомолекулярного ПМК. Отмечено отсутствие эффекта на репарацию кости, реакция на ПМК была сходна с реакцией на титан. Также отсутствовали признаки реакции на инородное тело и остеолизиса. ПМК не менял форму в течение 3 месяцев, затем распался на фрагменты различных размеров к 6 месяцам, и был полностью резорбирован к исходу 12 месяцев [339].

Полилактидные имплантаты внедряли в билатеральные циркулярные дефекты черепа кроликов на полную толщину. Во время периода наблюдения в 8 недель произошло почти полное заживление дефекта. Со стороны твердой мозговой оболочки не было никаких неблагоприятных реакций. Следует отметить, что полную регенерацию кости можно ожидать только после полной деградации полимера [205].

1.2 Результаты работ, свидетельствующие о медленном разрушении полимеров молочной кислоты

Изучали скорость деградации полимера молочной кислоты после имплантации в костную ткань и переднюю брюшную стенку крыс. Период полужизни полимеров, согласно радиоактивной метке, составлял 6,1 месяца. Достоверных различий скорости деградации в кости и мышцах найдено не было [236].

Три вида ПМК с различным молекулярным весом имплантировали крысам в мышцы спины. На все три образца отмечено формирование коллагеновой фиброзной капсулы. Кристаллический имплантат оставался стабильным все время наблюдения (до 116 недель), у аморфных образцов образовалась шероховатая поверхность уже через неделю после имплантации, затем были найдены глубокие лакуны. В зависимости от молекулярного веса такие имплантаты полностью деградировали в период от 1 до 2 лет. Такая скорость биологического распада, возможно, соответствует требованиям к биodeградируемым материалам для остеосинтеза. Вместе с этим, длительное присутствие инородного тела в тканях грызунов создает проблему онкогенеза (эффект Оппенгеймера) [256; 257].

Губка из ПМК была имплантирована крысам, она деградировала на 80 % через 180 дней. Острой воспалительной реакции не было, гигантские клетки инородных тел появились через 7 дней после операции, в этот же период стартовала фибробластная реакция. Во время нарастания фибробластной и гигантоклеточной реакции снижалось количество нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. Грануляционная ткань появилась через 1 месяц, новая соединительная ткань постепенно формировалась до 180 дней после имплантации. Увеличенное число воспалительных клеток сохранялось после 60-ти дней, спустя 180 дней лейкоциты были замещены фибробластами. Признаков неоваскуляризации не было в течение всего времени наблюдения, но фрагментация имплантатов постепенно нарастала [316].

Мембраны из ПМК 0,4 мм толщиной были имплантированы под кожу 20 крысам. Макрофагальная реакция была отмечена только в 2 случаях. Мембраны имели трещины (большие изломы шли, главным образом, в продольном направлении) и прогрессивно разрушались. Трещины способствовали сгибанию полимера. Было отмечено формирование «неомембран» из фиброзной ткани и имплантата. В реакцию инородного тела на такие мембраны были вовлечены макрофаги и гигантские клетки инородных тел. В одном случае наблюдали инфильтрацию полиморфноядерными клетками, еще в одном – лимфоцитарную реакцию (через 3 месяца), возможно, такие изменения были обусловлены присоединением инфекции. Мембраны деградировали в значительной степени, но не полностью, в течение всего времени наблюдения в 28 недель [86].

Имплантировали ПМК в область спины крысам. Через 72 недели полимер был полностью резорбирован, наблюдали умеренной выраженности реакцию на инородное тело. Признаки кристаллизации полностью отсутствовали. Устойчивость к сгибанию была постоянной до 4-й недели, далее, к 12-й неделе, она сократилась до 60 % начального значения. Примеси в виде фосфатов кальция ухудшают механическую прочность и биологическую совместимость: было отмечено формирование абсцессов и фистул на такой материал [165].

Твердая пена из ПМК-полигликолида в виде трубок была имплантирована подкожно крысам. Оболочка этих структур разрушилась в течение 1-й недели, но гистологическое исследование показало устойчивость пены к деградации. Инфильтрация пены состояла, главным образом, из фиброваскулярной ткани, начиналась со 2-й недели и становилась максимальной к 8-й. Полимер оставался в тканях и после этого срока. Возможно применение подобных трубок для замещения мягких тканей, создания матриц в случае необходимости регенерации трубчатых структур, таких, как кишечник [119].

ПМК, полиоксибутират и полиоксибутират-полиоксивалериат были имплантированы под кожу мышам. Не было отмечено острой воспалительной

реакции, формирования абсцессов или тканевых некрозов на все полимеры. Также не было найдено тканевых реакций и мобилизации лейкоцитов в отдаленных от места имплантации местах. Вместе с этим, авторы отмечают скопления моноядерных макрофагов, пролиферацию фибробластов и инкапсуляцию всех полимеров зрелой васкуляризированной фиброзной тканью. Численность воспалительных клеток была максимальной в случае имплантации полиоксибутирата-полиоксивалериата и прямо зависела от содержания валериатных единиц в полимерной цепи. Деградация полимеров сопровождалась возрастанием содержания коллагена. Все фрагменты ПМК деградировали в течение 6-ти месяцев, скорость разрушения увеличивалась с возрастанием молекулярного веса имплантированного образца. Возможна как энзиматическая деградация, так и неферментное разрушение [151].

Минивинты из ПМК-полигликолида (80/20 %) были установлены в сагиттальный шов черепа кроликов. В качестве контроля использовали титановые винты аналогичного размера. Спустя 2 недели макрофаги были расположены рядом с винтами из обоих материалов. В период с 4 по 8 неделю биоабсорбируемый материал был окружен фиброзной тканью, наблюдали остеобластическую активность и группы гигантских клеток. Через 24 недели уменьшилась активность остеобластов и количество гигантских клеток. Некоторые фрагменты полимера все еще присутствовали в тканях к исходу 1 года после операции. Винты из ПМК были замещены жировой или фиброзной тканью и «пенистыми макрофагами», внутри которых содержались частицы инородного материала. Через полтора года количество оставшегося биоматериала еще более уменьшилось. Практически все частицы биоматериала были внутри пенистых макрофагов [320].

Спиральные полилактидные стенты устанавливали в инфраренальную часть аорты 20 кроликов. Полная эндотелизация была отмечена через 1 месяц. В 2 образцах из 3 спустя три месяца обнаружены признаки умеренной воспалительной реакции, но в сосудистой стенке не было гранулематозного воспаления или формирования гигантских клеток инородных тел, после 6

месяцев воспалительная реакция уменьшилась. На это же время в 1 случае была найдена неоинтимальная хондронидная метаплазия. Гидролиз стента был гистологически очевиден в 12 месяцев с умеренной реакцией на инородное тело, обнаруженной в 2 образцах аорт из 5. Стент распался без фрагментации к 24-м месяцам: постепенно был замещен фиброзной тканью. Сосудистая стенка оставалась доступной все время наблюдения [166].

Полилактидные винты были установлены в лобную кость ягнят. Клинических реакций на инородное тело отмечено не было, гистологическая реакция была очень умеренной. Имплантаты сохраняли свою целостность и удерживающую способность в течение 26 недель и были резорбированы, главным образом, в течение 2 лет [251].

Была произведена остеотомия 36 медиальных мыщелков бедренной кости овец, повреждение фиксировано спицами из ПМК с одной стороны (с другой стороны – контроль). Все повреждения зажили без клинических признаков осложнений и без смещения. Однако было отмечено расширение отверстий в кости в месте имплантации полимера к 18 месяцам, которое исчезло на срок в 36 месяцев. Через 18 месяцев после операции отсутствовали 14 из 18 полимерных спиц, к 36 месяцам исчезли все спицы и были замещены рубцом (2 из 18 наблюдений) или костной тканью (остальные 16 случаев) [260].

У 12 взрослых овец были остеотомированы мыщелки шейных позвонков для моделирования перелома. Дефекты были соединены полилактидными пластинами и винтами. Деградируемые пластины, которые еще были видны на сроке в 6 месяцев, к 12 месяцам были полностью резорбированы без реакций на инородное тело и замещены костной тканью без остеолитического процесса основной кости. В суставных дисках не было найдено признаков дегенерации [264].

Имплантировали ПМК, заполненный костным аутооттрансплантатом, в участок передней цервикальной диссектомии и расщеплений тел позвонков взрослых овец. Коррекция расщеплений тел позвонков была эффективной по данным рентгенографических и биомеханических методов через 6 месяцев после операции, однако, гистологическое изучение показало только частичное

сращение. Полное восстановление у всех животных было отмечено только спустя 12 месяцев. К 36 месяцам имплантаты были полностью резорбированы, неблагоприятные тканевые реакции не наблюдали ни у одного животного [318].

Шесть коз подвергли резекции угла нижней челюсти. Дефект был соединен с матрицей из ПМК, заполненной частицами аутологичной кости (гребень подвздошной кости) и фиксирован двумя пластинами из титана. Чтобы ускорить регенерацию, с частицами костного трансплантата была добавлена аутологичная богатая тромбоцитами плазма крови. У всех коз было отмечено беспрецедентно быстрое заживление. Система остеосинтеза противостояла нагрузке в течение всех 6 недель до выведения животных из эксперимента. Костные трансплантаты в матрице из ПМК были в значительной степени резорбированы и замещены фиброзной тканью. Вместе с этим, у всех животных было найдено формирование костной мозоли вдоль реконструированного сегмента, что обеспечивало непрерывность кости и поддерживало оригинальный контур нижней челюсти [140].

В экспериментально-морфологическом исследовании на 6 собаках изучали в сроки 6 и 9 месяцев динамику формирования регенерата в дефектах локтевой кости и нижней челюсти при имплантации композиции из ПМК с гидроксиапатитом плотностью 0,46–0,50 и 0,38–0,42 г/см³. Гистологическое исследование и анализ распределения структурных детерминант в составе регенерата показали, что оптимальные результаты по критерию замещения костных дефектов костным регенератом к 9-му месяцу эксперимента достигаются при имплантации композиционного материала плотностью 0,38–0,42 г/см³. В регенерате формируется новообразованная трабекулярная костная ткань, проявлявшая отчетливые тенденции к созреванию костного матрикса. Об этом свидетельствовало появление в новообразованных костных трабекулах, расположенных на периферии костного дефекта, участков пластинчатого строения. В костных дефектах угла нижней челюсти процесс замещения имплантатов костной тканью происходил гораздо медленнее, чем в дефектах локтевой кости [38].

Результаты применения винтов из ПМК для фиксации сухожильно-костных фрагментов были оценены на 13 пациентах через 24–49 месяцев после операции (в среднем, 38 месяцев). Компьютерная томография и рентгенография продемонстрировали костную мозоль без остатков винтов, которые были замещены кальцифицированным веществом, не имеющим трабекул. Оссификация в местах расположения винтов присутствовала в 21-м наблюдении и была полной в 5 случаях (всего 26 винтов). Таким образом, полимерные структуры полностью биodeградировали в течение 3 лет [92].

1.3 Исследования, доказывающие очень медленную абсорбцию материалов на основе полимеров молочной кислоты

Образцы высокомолекулярного ПМК, используемые для фиксации переломов челюстей, имплантировали под кожу крысам. После гидролиза в течение 104 недель, фагоцитарная активность макрофагов была найдена в течение 143 недель. Полной деградации полимера не произошло, но не было и реакций отторжения. За исключением ранних и заключительных периодов имплантации, острого и хронического воспалительного процесса не было. Сделано заключение, что необходимо более 3 лет для полной деградации подобных материалов [99].

Признаков деградации спиц из ПМК в бедренной кости крыс не было найдено в течение 52 недель. Активное формирование новой кости привело к закрытию имплантатов через 1 неделю [321]. В другом эксперименте игольчатые полилактидные имплантаты внедряли в дистальную часть бедренной кости крыс. Остеостимулирующий ответ был полным уже через 6 недель, спустя 48 недель фракция трабекулярной кости возросла на 28,1 %. Были отмечены только незначительные признаки деградации полимера [321].

Крысам подкожно вводили полилактидную губку с коллагеновым гелем. Губка слабо абсорбировалась с умеренно выраженной воспалительной реакцией, при которой многоядерные гигантские клетки отграничивали

поверхность инородного тела без образования толстой капсулы. С другой стороны, коллагеновый гель был окружен широкими зонами с воспалительным процессом и инфильтрирован нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами, этот материал исчез более быстро [315].

Полилактидный композит (96 % L-лактида и 4 % D-лактида) был исследован гистологическими методами после подкожной имплантации крысам, в качестве материалов сравнения использовали полиэтилен. На все точки наблюдения (2, 13 и 26 недель) была обнаружена умеренно выраженная местная реакция на оба материала: тонкий слой макрофагоподобных клеток с формированием единичных гигантских многоядерных форм и соединительнотканная капсула. При использовании ПМК на сроках в 13 и 26 недель была отмечена минимальная деградация и прорастание клеток в имплантат. Иммуногистохимически вокруг обоих полимеров были найдены клетки с маркерами макрофагов, CD4⁺ (Т-хелперы) и CD8⁺ (Т-супрессоры/киллеры) клетки присутствовали в малом количестве, причем хелперов было больше. Полиморфноядерные нейтрофильные гранулоциты были найдены, в основном, в течение 2 недель после операции [188].

Полилактидные сетки были внедрены крысам под кожу. Гистологическое изучение периимплантной капсулы показало множество клеток во внешней зоне соединительной ткани вокруг имплантированного материала. Во внутренней и внешней зонах капсулы статистически достоверно различалось содержание I-го и III-го типов коллагена. Имплантаты были только слегка деформированы через 7 месяцев после операции. Наблюдение в сканирующем режиме электронного микроскопа показало существенную деградацию поверхности полимера, которая стала видимой к 7 месяцам. Были обнаружены трещины в перпендикулярном направлении к оси нитей. Реакция на инородное тело была минимальной, но продолжалась в течение всего периода наблюдения. Таким образом, полилактидные имплантаты могут поддерживать структуру ткани достаточно долго, чтобы произошел необходимый рост кости [200].

Полилактидные материалы с применением стереологии были

имплантированы в лобные доли головного мозга крыс. Место имплантации было видно на срезах ткани как светлый, четко ограниченный, дефект ткани с минимальной клеточной реакцией вокруг. В некоторых случаях формировалась тонкая пластинка из волокон глии [331].

На крысах изучали регенерацию нерва, используя в качестве направляющей для его роста полилактидную матрицу. Через 16 месяцев после имплантации были найдены только очень мелкие фрагменты полимера на краю эпинеурия регенерирующего нерва, поддерживая вторичную реакцию на инородное тело. Фрагменты материала и реакция на инородное тело не влияли на регенерацию нерва после 16 месяцев наблюдения [185].

В дефект бедренной кости кроликов вводили имплантаты из ПМК или полигликолида. Полиморфноядерных гранулоцитов и мононуклеаров было мало во всех группах. Количество фагоцитов и гигантских клеток инородных тел стало максимальным через 12 недель после внедрения полигликолида. Эти клетки располагались на поверхности имплантата, окончательное разрушение материала было произведено макрофагами, внедряющимися в инородное тело. Никаких остатков полигликолида не было найдено через 36 недель, тогда как большие фрагменты ПМК оставались интактными и через 48 недель. Воспалительная реакция на эти имплантаты была умеренной [248].

Было обнаружено отсутствие деградации ПМК при внедрении в участок перелома бедренной кости кролика, вместе с этим отметили низкое содержание воспалительных клеток [254].

Биодеградируемые винты из ПМК внедряли в бедренную кость кроликов. Через 3 и 4,5 года микрочастицы полимера (2 мкм^2) были найдены методом трансмиссионной электронной микроскопии внутри фагоцитирующих клеток. Сферические и полигональные частицы были связаны с мембранами и в значительной степени заполняли каждый фагоцит. Через 4,5 года площадь и периметр включений были значительно меньше. Результаты указывают, что окончательный процесс деградации ПМК намного более длителен, чем думали ранее. Полная деградация, вероятно, продолжалась бы еще спустя годы после

4,5 лет наблюдения в данном исследовании [202].

Изучали тканевой ответ после имплантации ПМК с гидроксиапатитным буфером в субхондральную кость (через суставной хрящ в дистальный отдел бедренной кости) кроликов. Только минимальные гистологические признаки деградации полимера были найдены на срезах, эти места были ограничены новообразованной костной тканью. В большинстве наблюдений эта ткань состояла из недавно сформированной кости и недифференцированной мезенхимальной ткани. Хотя участок остеотомии зажил во всех случаях с хорошей интеграцией имплантатов, качество и количество восстановленной ткани суставного хряща возле имплантационного отверстия являлись величинами переменными [207].

Трубки из ПМК были имплантированы подкожно и в костномозговую полость трубчатых костей кроликам. Гистиоциты были найдены в период с 18-ти до 42-х месяцев, максимальную активность их наблюдали с 24 до 36 месяцев. Через 62 месяца после интрамедуллярной имплантации полимер был полностью абсорбирован и замещен клетками костного мозга, осталась лишь небольшая клеточная реакция. При подкожной имплантации материал полностью деградировал через 69 месяцев без образования рубца. В течение процесса разрушения не было обнаружено гигантских клеток инородных тел и остеолизиса, вызванного накоплением жидких продуктов деградации [229].

Проводили послеоперационную оценку результатов имплантации ПМК в бедренную кость кроликов. Было отмечено формирование трабекулярной кости, не отличающейся от нормальной, не было остеостимуляторного эффекта, однако полимер был отделен от этой кости соединительной тканью, где присутствовали активные остеобласты. Объем ПМК уменьшался в период с 36 по 51 месяц, в последующее время имплантат был инертен. Результаты демонстрируют, что полная деградация ПМК – процесс очень медленный и сопровождается формированием фиброзной ткани. Появление макрофагов может быть связано как с медленной деградацией полимера, так и с формированием соединительной ткани, замещающей ПМК [253].

In vivo фрагменты ПМК в тканях персистируют годами. Изучали последовательность реакции после внедрения полимера в костную ткань овец. Первая тканевая реакция была отмечена только спустя 3 месяца после операции. Признаки структурной дезинтеграции ПМК были найдены через год. По мере уменьшения объема имплантата, он замещался безсосудистой фиброзной тканью, содержащей многоядерные гигантские клетки на поверхности полимера. Спустя 3 года остатки полимера все еще сохранялись в тканях в виде изолированных фрагментов [333].

Инъекционно имплантировали ПМК (в виде спиц) в кортикальную пластинку большеберцовой кости овец. Не было найдено потери кости вокруг имплантатов и формирования стерильных кист в течение 1 года, но и не было полной резорбции материала. Образующаяся костная ткань вокруг полимера была отделена от него тонкой пластинкой соединительной ткани [224].

Переломы нижней челюсти в эксперименте на овцах фиксировали пластинами из ПМК. Реакция на инородное тело была умеренной, все переломы консолидировались. Через 5 лет имплантаты полностью деградировали, но остались мелкие частицы полимера в местах имплантации [314].

После внедрения винтов из ПМК в большеберцовую кость минисвиней макроскопически не было отмечено формирования гранул или фистул в течение 3 лет. При микроскопии отсутствовали остеокластная реакция и гигантские клетки инородных тел. Значительная деградация полимера произошла в период с 2 до 3 лет. Спустя 3 года только небольшие остатки разрушенного полимера были видны в макрофагах вокруг имплантатов (электронномикроскопическое изучение) [159].

Костный имплантат из гребня подвздошной кости у 8 пациентов был фиксирован к альвеолярной кости верхней челюсти (для увеличения ее объема перед дентальной имплантацией) с одной стороны титановыми винтами, а с другой – винтами из ПМК. Через 3 месяца была произведена биопсия костной ткани. Клинически не было различий между полилактидными и титановыми

винтами, все имплантаты прижились, раны зажили. Спустя 6 месяцев была произведена дентальная имплантация. Гистологическое исследование показало наличие остатков резорбируемых винтов с незначительной их фрагментацией, винты были инкапсулированы слоем фиброзной ткани с большим числом гигантских клеток. В этих клетках содержались мелкие частицы ПМК. Таким образом, в тканях у человека даже через 9 месяцев еще присутствуют фрагменты ПМК [263].

Биодеградируемый винт из ПМК был удален у пациента из мениска коленного сустава после его репарации через 32 месяца после операции. Методом хроматографии было установлено, что имплантат сохранил 64,7 % своей оригинальной молекулярной массы [344].

Имеется сообщение о 44-летнем мужчине, у которого через 4 года после замены крестообразной связки был удален артроскопическим методом почти абсолютно неповрежденный биодеградируемый винт. Этот объект дислоцировался из канала большеберцовой кости и повреждал ретропателлярный хрящ. Исследование винта не выявило нарушений при его производстве. На основании обзора литературы сделано заключение о существовании 3-х осложнений применения полилактидных материалов [313]:

- а) отсроченная деградация;
- б) реакция на инородное тело;
- в) заполнение полостей в имплантате некостной тканью.

1.4 Осложнения использования имплантов на основе полимеров молочной кислоты

Из-за медленного процесса деградации полилактидных имплантатов не обнаружено клинических данных, свидетельствующих о воспалительном процессе в суставе и лимфатических узлах после внедрения спиц из полимера в медиальный мышцелок бедренной кости овец [261].

Исследовали местный и системный ответ на внедрение имплантатов из

ПМК в глубокие и обширные дефекты кожи (3-й степени). Ранний ответ был ассоциирован с хирургической травмой при имплантации. Все имплантаты были инкапсулированы васкуляризированной фиброзной тканью, плотно спаянной с местом имплантации. Никаких системных реакций обнаружено не было [94].

Круглые дефекты черепа овец (1,5 см) заполняли биodeградируемым материалом. Мембраны служили механическим барьером для предотвращения пролабирования мягких тканей в дефект. Отрицательных эффектов на регенерацию ткани не обнаружили, но наблюдали реакцию на инородное тело [292].

Исследовали эффект деградации полактидных винтов, которые использовали для фиксации аутоимплантата сухожилия надколенника у овец. Макроскопических признаков деградации не наблюдали, однако, через 6 недель были найдены некротические изменения сухожилий в области контакта с винтами. Регенерация через формирование грануляционной ткани присутствовала в той же самой области на 12-й неделе. Реакций инородного тела или выраженного воспаления не было [196]. Об отсутствии реакций на ПМК, как на инородное тело, сообщают и другие исследователи [210; 228; 279].

Семнадцать полилактидных стентов было имплантировано в анастомозы подвздошной артерии свиней. Два животных погибли в течение 3 суток после операции. Через 1 неделю все стенты были тромбированы. Гистологический анализ не показал признаков чрезмерной реакции. Стенты из полимера вызвали значительную воспалительную реакцию и интимальную гиперплазию, по сравнению с металлическими стентами [103].

Большие дефекты мениска коленного сустава 14 собак заполняли органическим полимером, содержащим ПМК и полиуретан. У 10 животных в области повреждения была найдена фиброзная ткань, сходная с регенерирующим гиалиновым хрящом [330].

Для лечения 19 пациентов с переломами лодыжки были установлены пластины и винты, сделанные из полимера молочной кислоты. Консолидация

перелома была достигнута в течение 6 недель. Однако у 52 % пациентов были найдены признаки асептического воспаления мягких тканей, вызванные присутствием мелких частиц полимера [129]. Актуально уменьшение воспалительной реакции, индуцируемой полимерами на основе полимолочной кислоты [180], для этой цели возможно добавление деминерализованных костных фрагментов [357].

При изучении отдаленных результатов применения ПМК (4–9 лет, в среднем – 5,3 года) у 74 пациентов было найдено, что в 15 % случаев происходят остеолитические изменения, но не было асептического отека. Участки имплантации были ограничены и не замещены костной тканью [227].

Гистологические образцы были получены от пациентов, нуждающихся в повторной операции дентальной имплантации после применения для остеосинтеза материалов из ПМК. В 22 случаях не было клинических и рентгенологических признаков дислокации, недостаточного или избыточного формирования костной мозоли, ложного сустава или перелома пластины. У одного пациента развился остеомиелит. Еще у одного – атрофический перелом вследствие развития фиброзного псевдоартроза, гистологически было найдено выраженное воспаление с реакцией на инородное тело [204].

Была предложена коррекция плоскостопия с использованием полилактидных винтовых механизмов. Исправление недостатка было достигнуто при условии минимальной необходимости удаления винтов. На удаленных имплантатах были признаки только хронического воспаления. На гистологическом уровне последовательность событий завершается формированием гигантских клеток инородных тел на участках контакта полимера с тканями. Фактически макрофагальная реакция – гарантируемый долгосрочный механизм удаления инородного тела из организма, но, в то же время, длительный ответ может способствовать развитию побочных эффектов, которые могут препятствовать репаративным процессам [298].

Во время процесса деградации ПМК продукты распада индуцируют реакцию инородного тела из-за неоднородной скорости резорбции. Реакция

инородного тела иногда проявляется флюктуирующим отеком в месте внедрения [90].

Применение медленно биodeградирующих штифтов из ПМК может задержать консолидацию переломов при внутрикостном использовании. Этот полимер может быть более успешно применен в случае переломов, где костная ткань хорошо васкуляризирована [124].

Наряду со сведениями об отсутствии изменений pH ткани после применения полимеров молочной кислоты: не более 0,1–0,2 единиц [225; 165], имеются данные об образовании кислых продуктов деградации ПМК [300].

1.5 Перспективы использования полимеров молочной кислоты

Соединение ПМК с функциональными наночастицами может привести к созданию нового класса гибридных материалов, обычно именуемых бионанокompозитами, где 1–5 % объема различных добавок на молекулярном уровне рассеяны в пределах полилактидной матрицы. Такие наночастицы с их большими площадями поверхности и низкими порогами проникновения могут иметь значительно улучшенные свойства по сравнению с чистым полимером. Добавление всего до 5 объемных процентов различных веществ к ПМК улучшает хранение, изменяет предел прочности, способность к удлинению, устойчивость к разрыву, уровень кристаллизации и другие механические свойства. Что еще более важно, возможно управление биологическим распадом матрицы из ПМК. Постепенно улучшаются физические свойства и изменяются поверхностные особенности полимера, такие как ее тепловая и электрическая проводимость, поверхностная шероховатость и пористость, которые важны для тканевой инженерии и искусственной реконструкции кости. Наконец, введение в бионанокompозиты с биологически совместимой поверхностью различных лекарственных веществ делает возможным их высокоточную местную доставку [305].

В связи с медленной деградацией перспективно создание матриц из ПМК

для имплантации с целью медленного поступления лекарственных веществ в организм [104; 108; 117; 122; 304; 308; 341]. Например: налорфиновых препаратов для лечения героиновой наркомании [135; 174; 175]; инсулина при сахарном диабете [150; 193]; глюкокортикоидов [111; 209; 307]; химиотерапевтических средств при онкологических процессах [83; 95; 127; 132; 146; 163; 208; 214; 217; 223; 246; 249; 288; 335; 351; 352; 358; 359]; иммуносупрессоров при трансплантации тканей [241]; кетотифена и ибупрофена при лечении воспалительных процессов [84; 112; 154; 250; 258; 287]; антибиотиков при профилактике и терапии местных септических реакций [137; 155; 184; 304; 305; 324; 326]; иммунодепрессантов [301]; гормонов [239; 281; 329]; цитокинов [148; 181; 209; 233; 328; 361; 362]; препаратов, подавляющих репликацию вирусов [121]; фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии [126] и даже радиоактивных материалов для длительного воздействия на места злокачественного роста [206]

ПМК применяют для внедрения экстрактов лекарственных растений, таких как подорожник и календула, с последующим использованием полимера в виде микрочастиц для ускорения репарации тканей [48]. Возможна высокоспецифическая метка таких частиц для тропности к определенным рецепторам и адресной доставки лекарственных препаратов [208; 322].

Также перспективно применение полилактидных наночастиц для медленного поступления антигенов, в том числе, и микроорганизмов в организм при вакцинации [118; 147; 152; 183; 226; 280; 284; 303; 334; 360] и для создания депо адьюванта [332]. Есть рекомендации по инъекции непосредственно в лимфатические узлы полимерных микрочастиц с адьювантом [186].

Для наблюдения за деградацией ПМК и распределением его в организме используют внедрение в состав полимера флуоресцентной метки [97; 107; 158; 198; 214; 219; 230; 249; 265; 289; 322; 355] или радиоактивных материалов [278].

Наносферы из ПМК-полигликолида, применяемые с лечебной и

диагностической целью, были найдены в лимфатических узлах. Частицы были обнаружены уже через три часа после инъекции. Это было отмечено на 3 различных видах животных. Частицы размером 0,7–2 мкм более тропны к проникновению в лимфатическое русло [107; 160; 161; 216; 301]. Полимер в узлах концентрируется в макрофагах [245].

Через 7 дней после введения через рот, у мышей наночастицы ПМК были обнаружены в головном мозгу, сердце, почках, печени, легких и селезенке. 40,04 % частиц были локализованы в печени, 25,97 % в почках и 12,86 % в головном мозге. Наименьшая концентрация была найдена в селезенке [297].

Полимеры молочной кислоты входят в состав матриц для роста, адсорбции и доставки в ткани стволовых и дифференцированных клеток [20; 133; 139; 157; 162; 173; 177; 201; 212; 215; 222; 299; 309; 310; 326; 337; 338; 347; 348; 349; 350].

Наночастицы из ПМК попадают в клетки через эндоцитоз [116] и способны проникать через гемато-энцефалический барьер [97; 109; 172; 198; 322; 323]. Поэтому в таких структурах возможна доставка ДНК, РНК и олигонуклеотидов в клетки при трансфекции и генотерапии [124; 125; 182; 291; 334].

Резюме

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно заключить, что в научной литературе остается открытым вопрос относительно истинного времени биологического распада полилактидных материалов [202; 344]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы точно предсказывать процессы деградации и выявить все потенциальные риски, связанные с биodeградируемыми материалами. Их использование должно быть критически пересмотрено [313].

Имеются противоречия о воспалительной реакции: от полного отрицания воспаления в ответ на имплантацию ПМК [261] вплоть до сообщений о выраженной воспалительной реакции (асептической), обусловленной именно присутствием этого материала в тканях [103; 129].

Некоторые исследователи сообщают о полном отсутствии реакций инородного тела на данный класс имплантатов [159; 196; 210; 228; 229; 279; 339], тогда как другие – об обязательном формировании гигантских клеток инородных тел [263; 292; 298] и об абсорбции ПМК только в результате поглощения его фрагментов клетками макрофагального ряда [248; 320; 298; 245].

Имеются даже противоречия о воздействии продуктов его распада на ткани: об отсутствии изменений кислотности [165; 225] и о наличии кислых продуктов деградации [300].

Тем не менее, этот класс синтетических полимеров остается очень перспективным, что отражается в широком применении ПМК для адресной доставки в ткани различных препаратов и клеток, он входит в состав большинства матриц для клеточного культивирования и тканевой инженерии. Все это еще более значимо в свете последних данных о возможности управления процессами деградации этих полимеров через добавление в их состав различных веществ и направленных изменений их структуры: плотности, степени полимеризации и поперечных сшивок, размеров, глубины и разветвления пор на его поверхности.

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Группы животных и сроки забора материала

Работа основана на результатах морфологического исследования регионарных (правых аксиллярных) к месту имплантации ПМК лимфатических узлов крыс-самцов инбредной линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Все крысы были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН, который соответствует категории SPF, содержание и работу с животными проводили на базе данного вивария. Крыс содержали при естественном освещении при свободном доступе к воде и стандартному рациону. ПМК (гомополимер молочной кислоты, poly(D,L-lactide)) для исследования был синтезирован и стерилизован группой клеточной биологии ИХБФМ СО РАН.

Все манипуляции с животными осуществляли под эфирным наркозом и не были связаны с риском причинения им боли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г.; Приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13 ноября 1984 г.). На работу получено разрешение Локального комитета по медицинской этике Центра новых медицинских технологий в Академгородке Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 13 заседания Этического комитета от 09 ноября 2012 года).

Выбор крыс объясняется рядом причин. Прежде всего, организм этих животных характеризуется чрезвычайно высокой устойчивостью к интеркуррентным инфекциям [42; 64]. Большим преимуществом крыс перед другими лабораторными животными (морскими свинками, собаками, кошками, кроликами) является то, что эти животные менее специализированы, характеризуются всеядностью, высоким диапазоном условий существования. По мнению ряда авторов [41; 42; 64], перечисленные свойства организма крыс могут быть весьма полезны при любых экспериментальных исследованиях.

Хирургическое вмешательство по внедрению инородного тела проводили в условиях чистой операционной с соблюдением правил асептики и антисептики. Для подкожной имплантации ПМК 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 [33; 67]. В данный канал помещали фрагмент ПМК с размером граней 3–5 мм, вырезанный *ex tempore* ножницами. Послеоперационные раны ушивали непрерывными швами, кожу и кожные швы обрабатывали спиртом. Воспалительных осложнений в месте послеоперационных швов не было обнаружено.

Животных выводили из эксперимента (декапитировали) через 1; 2; 6 и 12 месяцев после операции. В эксперименте всего было использовано 60 крыс. Количество животных в контрольной и опытных группах представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Группы и количество животных (N) после имплантации ПМК

	Интактные	Срок после имплантации				Всего
		1 месяц	2 месяца	6 месяцев	1 год	
Количество животных	12	12	12	12	12	60

Указанные даты для выведения животных из эксперимента были выбраны в соответствии с рекомендациями литературы. В частности, не было исследования на более ранние сроки, так как ответ на внедрение ПМК до одного месяца ассоциирован с хирургической травмой при имплантации [94].

Тканевые реакции на внедрение ПМК и изменения самого полимера начинаются через 4–5 недель [128; 169]. Лейкоцитарная инфильтрация ПМК была максимальной к 2-м месяцам [119; 320].

Группу ложнооперированных крыс было решено исключить из исследования в связи с тем, что последствия хирургического вмешательства по

внедрению ПМК отсутствуют на точки наблюдения позже 1 месяца [94], а реакции тканей непосредственно на имплантацию ПМК и его изменения самого полимера начинаются через 1 месяц [128; 169].

Период полужизни полимеров на основе ПМК, согласно радиоактивной метке, составляет 6,1 месяца [236]. Имплантаты из ПМК полностью деградируют в период от 1 года до 2 лет [99; 165; 166; 251; 256; 257; 260; 318; 320].

Для исключения возрастных изменений, так как за крысами наблюдали в течение длительного срока, половину интактных животных выводили из эксперимента через 1 месяц после операции, а оставшихся – спустя 1 год, то есть вместе с первой и последней группой опытных животных

2.2 Объекты исследования, подготовка материала к изучению, морфологические методы исследования, морфометрия и статистическая обработка полученных данных

Спустя 1; 2; 6 и 12 месяцев после операции биоптировали имплантированный ПМК вместе с окружающими тканями и правые аксиллярные лимфатические узлы, фиксировали в 4 % растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24 часов, обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

Из каждого объекта готовили не менее 3 срезов толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином [28; 43; 56; 63]. Срезы изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

Морфометрическое исследование структуры исследуемых объектов проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в многочисленных

работах, посвященных теоретическому обоснованию и конкретным примерам применения этих методов [2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 21; 25; 26; 35; 50; 57; 69; 73; 340]. Обозначение и размерность стереологических параметров, использованных в работе, приведены согласно рекомендациям Международного стереологического общества [340].

Для исследования структурной организации аксиллярных лимфатических узлов и клеточных элементов в их зонах проводили измерения изображений, полученных при помощи цифровой видеокамеры микроскопа, на экране компьютера с использованием программного обеспечения морфологического модуля Axiovision (Zeiss, Германия). При использовании объектива с увеличением X 5 конечная площадь тестового прямоугольника была равна 5 600 000 мкм² (стороны 2800x2000 мкм), при объективе X 10 – 1 400 000 мкм² (стороны 1400 x 1000 мкм), при объективе X 20 – 350 000 мкм² (стороны 700x500 мкм), при подсчете цитограммы клеток (применение объектива с увеличением X 40) – 87 500 мкм² (стороны 350 x 250 мкм). С каждого среза проводили 3–5 измерений, в связи с рекомендациями, что для рандомизированного исследования достаточно 3-х срезов [164].

В процессе морфометрических исследований на срезе лимфатических узлов изучали относительную площадь капсулы, соединительнотканых прослоек (отдельно в корковом и мозговом веществе), краевого синуса, коркового плато, паракортеса, лимфоидных фолликулов (без центров и с центрами размножения), мякотных тяжей и мозговых синусов.

Для изучения цитограммы клеток (лимфоцитов, иммуно- и плазмобластов, нейтрофилов, эозинофилов, эритроцитов, моноцитов, макрофагов, тканевых базофилов (тучных клеток), плазматических, делящихся клеток, клеток Мотта и клеток с деструктивными изменениями) определяли от 500 до 1000 клеточных элементов в различных местах препарата, в зависимости от однородности клеточного состава. Приняв общее количество клеток за 100 %, определяли относительное содержание каждого типа, типы клеточных элементов верифицировали в соответствии с рекомендациями [1; 14].

Статистическую обработку результатов проводили на прикладной статистической программе MS Excel 7.0 (Microsoft, USA), определяли среднее арифметическое и ошибку среднего арифметического (стандартное отклонение). Достоверность различий сравниваемых средних величин определяли на основании критерия Стьюдента для заданного порога (p) вероятности безошибочных прогнозов [57]. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше. Если $p \leq 0,05$, то это означало, что ряды совпадают на 95 % на уровне доверительной вероятности. При расчетах учитывали, что распределение исследуемых признаков было близким к нормальному.

3 МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТКАНЕЙ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ПОЛИМЕРА МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

ПМК являются самыми старыми и потенциально одними из самых интересных и полезных биodeградируемых искусственных полимеров из-за их происхождения из возобновляемых источников, управляемого синтеза, хороших механических свойств и исходной биологической совместимости [304; 305].

Полимеры, имеющие в своей структуре ПМК – перспективный класс материалов для замещения поврежденных тканей. Эти имплантаты полностью резорбируются и элиминируются из организма, согласно литературным данным, через естественный путь (цикл Кребса). ПМК обладают необходимыми механическими свойствами, которыми можно управлять, изменяя степень полимеризации и выраженность поперечных связей. В имплантаты можно добавлять необходимые лекарственные вещества, которые, по мере деградации ПМК, будут медленно поступать в окружающие ткани [76].

3.1 Один месяц после имплантации полимера молочной кислоты

Через 1 месяц после имплантации биodeградируемого полимера на основе ПМК в подкожно-жировую клетчатку инородное тело всегда присутствовало в межлопаточной области. Следует отметить, что полимер был введен в слепой канал длиной 1–1,5 см в сторону правой лопатки. Однако в месте имплантации инородное тело найдено не было во всех наблюдениях. Полимер присутствовал в межлопаточной области (чаще всего), справа и даже слева от средней линии (см. рисунок А.1).

В литературе содержится множество сообщений о спонтанных смещениях, перемещениях, ротации и элиминации трансплантированных объектов [27; 75; 88; 93; 145; 189; 194; 317; 330; 336].

В данном случае ПМК перемещается по раневому каналу в направлении наименьшего сопротивления в результате сжатия капсулярными миофибробластами [27; 91; 110; 115; 134; 149; 203; 211; 221; 242; 274]. Возможно, что к этому добавляется дополнительное воздействие при сокращении и расслаблении мышц во время движения животного.

Визуально полимер 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 (см. рисунок А.1).

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 многочисленных мелких тонкостенных кровеносных сосудов вокруг капсулы и формирование единичных слившихся многоядерных макрофагов (см. рисунок А.2).

Образование капсулы и сосудистые реакции вокруг полилактидных материалов описаны в литературе. Матрицы с высокой пористостью из ПМК вводили подкожно крысам. Спустя 1–2 недели присутствовала тонкая фиброзная капсула, по краю имплантатов отмечали прорастание сосудов и инфильтрацию клетками. Через 4 недели в образцах найдено формирование артериол, а к 7-й неделе были хорошо различимы артериолы, венулы и капилляры. ПМК оставался неизменным в период с 7-й до 15-й недели. Формирование гигантских клеток инородных тел происходило всегда при наличии полимера. В конце концов, полимер полностью деградировал, а клеточные массы на его месте исчезли. Образование рубца не произошло [169].

Однако, другие исследователи сообщают об отсутствии неоваскуляризации, хотя описывают формирование грануляционной ткани [316].

Необходимо обратить внимание на разнородность данных литературы о макрофагальной реакции на импланты из ПМК: некоторые исследователи

сообщают о полном отсутствии реакций инородного тела на данный класс имплантатов [159; 196; 210; 228; 229; 279; 339], тогда как другие – об обязательном формировании гигантских клеток инородных тел [169; 200; 248; 256; 257; 263; 292; 298; 315; 316] и об абсорбции ПМК только в результате поглощения его фрагментов клетками макрофагального ряда [245; 248; 298; 320].

Воспалительная реакция (лейкоцитарная инфильтрация) тканей вокруг ПМК также в литературе описана противоречиво. Сообщается как об отсутствии воспалительных изменений [99; 151; 261], так и о длительном выраженном воспалительном процессе [103; 129; 316]. Есть мнение, что выраженная лейкоцитарная инфильтрация обусловлена присоединением инфекции [86; 204].

Скорее всего, несмотря на свой состав из мономеров молочной кислоты и потенциальную легкую биodeградируемость, о которой широко сообщается в научной литературе [128; 169; 205; 339; 354], 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 лизуют фибрин, а фибробласты начинают синтез соединительной ткани и постепенно инкапсулируют инородное тело соединительнотканной капсулой [77; 78; 80; 81; 82; 141; 168; 192; 266; 267; 268; 285; 286; 293; 296; 306; 353].

Макрофаги в этой капсуле, при невозможности быстро лизировать инородное тело, сливаются и формируют многоядерные формы – гигантские клетки инородных тел [169; 200; 248; 256; 257; 263; 292; 298; 315; 316]. То есть, идет асептическая воспалительная реакция, вызванная присутствием инородного тела – полимера [129]. Об этом же свидетельствуют мелкие кровеносные сосуды, скорее всего, являющиеся грануляциями [169; 316].

На основании полученных результатов и отдельных литературных данных можно заключить, что ПМК, несмотря на свою биосовместимость, также вызывает миграцию лейкоцитов [103; 151; 248; 253; 316] и инкапсулируется соединительной тканью [86; 94; 151; 169; 188; 253; 263; 316;

320].

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

3.2 Два месяца после имплантации полимера молочной кислоты

Через 2 месяца после операции макроскопическая картина не изменилась. Полимер присутствовал в межлопаточной области или справа, или слева от средней линии, был покрыт тонкой прозрачной капсулой без признаков воспаления (см. рисунок А.3).

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 вокруг: лейкоцитарная инфильтрация и сосудистые реакции. Однако, в окружающих тканях даже в этих случаях присутствовали гигантские клетки инородных тел (см. рисунок А.4, А.5).

Следует отметить, что толщина капсулы была значительно выше в области острых краев полимера, там же была значительно более выраженной лейкоцитарная инфильтрация (см. рисунок А.4, А.5).

Это, скорее всего, также связано со сжатием капсулы под действием миофибробластов [27; 91; 110; 115; 134; 149; 203; 211; 221; 242; 274]. Когда капсула сокращается для минимизации объема занятого инородным телом или смещения его к кожному разрезу для элиминации, ткани капсулы травмируются об острые края инородного тела. Как реакция на травму, развивается воспалительный процесс, в результате которого утолщается капсула для отграничения тканей организма от повреждающего фактора и усиливается лейкоцитарная инфильтрация самой капсулы и окружающих

тканей [46; 47; 52; 67].

Формирование слившихся многоядерных макрофагов в капсуле и окружающих тканях в данных случаях, наиболее вероятно, обусловлено наличием там мелких фрагментов полимера, которые попали туда либо при имплантации, либо при фрагментации инородного тела при констрикции капсулы.

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. Вокруг, в значительной степени, была развита соединительная ткань, инфильтрирована лейкоцитами и содержали полнокровные кровеносные сосуды с широким просветом и тонкими стенками (грануляции) (см. рисунок А.6, А.7).

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 сжатии капсулы [46; 47; 52; 67]. Такая постоянная травматизация капсулы и тканей вокруг нее при ее разрывах привела к развитию соединительной ткани, утолщению капсулы и более выраженной воспалительной реакции: лейкоцитарной инфильтрации, формированию слившихся многоядерных макрофагов и значительному объему грануляций.

Следует отметить, что в литературе также описывается возможность разнородного ответа на импланты из ПМК. Во время процесса деградации таких материалов продукты распада индуцируют реакции из-за неоднородной скорости резорбции [90].

3.3 Шесть месяцев после имплантации полимера молочной кислоты

Спустя 6 месяцев после имплантации ПМК 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 и полимер все также имел острые края (см. рисунок А.8).

Так как воспалительная реакция на инородное тело к этому времени уменьшилась, то, соответственно, сократилась и 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 рыхлой соединительной ткани, 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 (см. рисунок А.9, А.10).

Возможно, что под действием лизосомальных фрагментов макрофагов (возможен экзоцитоз ферментов лизосом фагоцитами) [37; 39; 40; 143; 195] постепенно лизируются острые выступы на поверхности ПМК, который, согласно литературным данным, является быстро биodeградируемым полимером [128; 169; 205; 339; 354]. Возможна как энзиматическая деградация, так и неферментное разрушение [151], наночастицы из ПМК попадают в клетки через эндоцитоз [116].

Также не исключено, что острые выступы на поверхности инородного тела отламываются при сжатии его капсулой в результате все возрастающего действия миофибробластов [46; 47; 52; 67].

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 соединительной ткани вокруг нее.

Скопления макрофагов, как одиночных, так и их слившихся форм были

обнаружены только у некоторых животных (см. сунок А.10).

Это также указывает на снижение выраженности воспалительного процесса и уменьшения численности мелких фрагментов имплантированного полимера в тканях и капсуле. Постепенное снижение выраженности воспалительной реакции на этот срок отмечают и другие исследователи [90; 99].

3.4 Двенадцать месяцев после имплантации полимера молочной кислоты

Спустя 1 год после внедрения ПМК полимер все еще присутствовал в тканях межлопаточной области крыс (см. рисунок А.11). Толщина капсулы варьировала от очень толстой (см. рисунок А.11а), через промежуточные формы (см. рисунок А.11б, А.11в), вплоть до очень тонкой, практически полностью отсутствующей, и очень подвижной (см. рисунок А.11г). В толстой капсуле присутствовали признаки воспалительной реакции, в первую очередь, гиперемия и спаянность с окружающими тканями (см. рисунок А.11а).

В литературе содержится множество работ, свидетельствующих об очень медленной, в течение нескольких лет, деградации имплантатов из ПМК [99; 185; 188; 200; 202; 207; 224; 227; 229; 248; 253; 254; 263; 313; 314; 315; 321; 331; 333; 341].

Необходимо отметить возможность разнородного ответа на импланты из ПМК из-за неоднородной скорости их резорбции [90]. Также была обнаружена активация хронического воспалительного процесса в заключительные периоды имплантации без полной деградации полимера [99].

Микроскопически толстая капсула имела выраженные воспалительные изменения: лейкоцитарная инфильтрация, грануляции, формирование гигантских клеток инородных тел. Вокруг такой капсулы на значительную толщину и в большой степени была развита соединительная ткань. Полимер часто был разделен на несколько крупных фрагментов, каждый из которых имел свою капсулу (см. рисунок А.12).

В случае тонкой капсулы полимер в ней подвергся деградации и представлял собой сеть из остатков ПМК, фибрина и различных клеточных элементов. В капсуле также содержались слившиеся многоядерные макрофаги (см. рисунок А.13).

Наиболее вероятно, что 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 и представляет собой полужидкое или жидкое вещество, 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) [300], хотя другие исследователи отрицают такую возможность [165; 225]. 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 не является в полной мере биodeградируемым и подвергается разрушению в течение длительного времени и, в основном, через лизис макрофагами. В литературе содержатся данные и об очень длительном лизисе ПМК [99; 159; 185; 188; 200; 202; 207; 224; 227; 229; 248; 253; 254; 263; 313; 314; 315; 321; 331;

333; 344] и об активном участии в этом процессе макрофагов [169; 200; 245; 248; 256; 257; 263; 292; 298; 315; 316; 320].

Вместе с этим необходимо учитывать, что длительное присутствие инородного тела в тканях организма создает проблему онкогенеза (эффект Оппенгеймера) [256; 257].

Можно заключить, что в научной литературе остается открытым вопрос относительно истинного времени биологического распада полилактидных материалов [202; 344]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы точно предсказывать процессы деградации и выявить все потенциальные риски, связанные с биodeградируемыми материалами. Их использование должно быть критически пересмотрено [313].

Резюме

После имплантации большого объема ПМК инородное тело инкапсулируется соединительной тканью. В тех случаях, когда фрагмент ПМК имеет острые края, которые повреждают ткани при констрикции капсулы, капсула толстая, с выраженной воспалительной инфильтрацией и развитой рыхлой соединительной тканью вокруг. Если имплантат не имеет острых краев, капсула тонкая, уровень воспаления минимальный. Во всех случаях в капсуле и рядом с ней присутствуют гигантские клетки инородных тел. Постепенно, в течение 6 месяцев, активность воспалительного процесса снижается. Выраженность воспаления резко возрастает к 12 месяцам после имплантации, когда в результате действия ферментов фагоцитов и деформации капсулой ПМК или фрагментируется, или разжижается. Таким образом, имеет место волнообразное течение воспаления. Сначала постепенное стихание, интеграция ПМК в организм, затем – по мере деградации полимера, воспалительная реакция активизируется.

4 СТРУКТУРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ПОЛИМЕРА МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

4.1 Строение лимфатических узлов

В аксиллярных лимфатических узлах интактных животных присутствуют небольшие прослойки соединительной ткани, как в корковом, так и в мозговом веществе. Цитограмма коркового плато и паракортеса контрольных крыс представлена, преимущественно, лимфоцитами. Лимфоидные узелки небольшие, с незначительной мантийной зоной, содержат единичные макрофаги и клетки с явлениями деструкции. Мозговые синусы широкие, содержат небольшое количество клеток, в основном, лимфоцитов и макрофагов (см. рисунок В.14, В.15).

Спустя 1 и 2 месяца значительного развития соединительной ткани у животных после внедрения ПМК нет (см. рисунок В.16–В.19). Но следует отметить, что у некоторых крыс через 2 месяца в структурах коркового вещества уже присутствует очень много клеточных элементов стромы и незначительно расширяются соединительнотканые прослойки по ходу промежуточных синусов (см. рисунок В.20).

Через 6 месяцев после операции объемная плотность всей соединительной ткани вместе с капсулой в лимфатических узлах была больше в 3,3; 3,1 раза и на 67,2 %, соответственно, чем у интактных крыс и спустя 1 и 2 месяца после операции. Спустя 12 месяцев величина значения данного показателя была выше в 5; 4,7 и 2,7 раза, также соответственно, и также относительно состояния в интактном контроле и через 1 и 2 месяца (см. таблица Б.2; рисунок В.21–В.23).

Заслуживает определенного внимания сообщение Д. Д. Зербино (1966) о том, что в склерозированных узлах наблюдается трансформация части мозговых синусов в лимфатические сосуды. Насколько нам известно,

сообщение такого рода было первым в литературе. Далее трансформация синусов лимфатических узлов в сосуды при венозной обструкции была подтверждена другими исследователями [44; 45; 66; 156; 319]. Такое же трансформирование мозговых синусов в сосуды в регионарных лимфатических узлах было найдено у 4 из 12 крыс (33,3 %) через 1 год после имплантации ПМК (см. рисунок В.25).

Имплантация даже биологически инертного инородного тела в ткани живого организма сопровождается воспалительной реакцией. Сначала это острый воспалительный процесс, являющийся ответом на операцию: повреждение тканей при внедрении имплантата [33; 46; 47; 52; 67]. Потом, по мере регенерации тканей и отграничения имплантата соединительнотканной капсулой [77; 78; 80; 81; 82; 141; 168; 192; 266; 267; 268; 285; 286; 293; 296; 306; 353], острое воспаление постепенно переходит в хроническое, которое является реакцией на само инородное тело [33; 46; 47; 52; 53; 67], в том числе, и на полимеры молочной кислоты [67].

Выше было отмечено, что на все сроки после имплантации ПМК в тканях присутствовали деформация полимера (на срок в 1 и 2 месяца), макрофагальная реакция с формированием гигантских клеток инородных тел, лейкоцитарная инфильтрация периимплантной капсулы и окружающих тканей, расстройства микроциркуляции – гиперемия (выраженные в большей или меньшей степени на все сроки после операции). Эти изменения являются признаками хронического воспалительного процесса в тканях в области внедрения ПМК.

Барьерная функция лимфатических узлов при воспалении состоит в замедлении лимфооттока и создании оптимальных условий для фагоцитоза, накопления лимфоцитов и максимального сближения их с макрофагами [51; 58; 312].

По лимфатическим сосудам осуществляется транспорт микробных токсинов и метаболитов из воспалительного очага в регионарные и коллекторные лимфатические узлы [19]. Последние представляют собой мощный биологический фильтр, способный задержать продукты распада [51;

61; 247; 295].

При воспалении блокируется лимфоток. Острый и хронический воспалительный процесс затрагивает, в первую очередь, лимфатическую систему, которая и осуществляет дренаж посторонних чужеродных и антигенных веществ из патологического очага [19; 29; 31; 32; 51; 54; 105; 142; 154; 247].

Во-первых, тромбируются и эмболизируются детритом лимфатические сосуды и капилляры на протяжении. «Закрытие» лимфатических сосудов является одним из важнейших факторов при возникновении воспалительного отека, ограничивающим попадание бактерий и токсических веществ с места воспаления в кровь. Это, в определенной мере, следует рассматривать как целесообразный защитный механизм [58; 71; 72; 105; 130; 277].

Во-вторых, блокируются лимфатические узлы [16; 17; 18; 61; 62]. Следует отметить, что эти явления блокады лимфатического русла при воспалительной реакции оправданы и предохраняют организм от диссеминации инфекции и токсинов через кровеносную систему [[58; 71; 72; 105; 130; 277]. В лимфатических узлах происходит сброс части лимфы в кровеносные сосуды и вместе с лимфой возможно проникновение микроорганизмов в кровь [12; 13; 14; 15; 60; 259; 277].

Часто такая блокада лимфатических узлов детритом и антигенами может завершаться их склеротической трансформацией: инкапсуляция детрита или заблокированных синусов соединительной тканью и постепенное их полное замещение [49; 59; 68; 70; 114; 346; 197; 179; 262; 325].

Скорее всего, расширение капсулы и соединительнотканых прослоек в корковом и мозговом веществе регионарных лимфатических узлов через 6 и 12 месяце после имплантации ПМК обусловлено хроническим воспалением в регионе лимфосбора, причиной которого является наличие нелизированного инородного тела.

Объем коркового плато через 12 месяцев после внедрения ПМК статистически достоверно уменьшился на 32,1 % и 33,0 %, соответственно,

относительно уровня в контроле и на срок в 2 месяца (см. таблица Б.2).

В связи с длительным хроническим воспалением в тканях постоянно образуется множество антигенных веществ, которые поступают в регионарные лимфатические узлы. В ответ на постоянную антигенную стимуляцию активируется митотическая и дифференцировочная активность клеток коркового плато [19; 54; 105; 142; 247]. Постепенно пул митотически активных клеток истощается и выход клеток за пределы коркового плато, например, в процессе формирования лимфоидных узелков, не компенсируется. В результате таких процессов объем данной структуры сокращается.

Свой вклад в уменьшение относительной площади коркового плато вносит развитие соединительной ткани. По мере расширения старых и формирования новых соединительнотканых прослоек в корковом веществе, они составляют все больший процент от его площади, а все остальные структуры, их процентные доли, соответственно, сокращаются.

Относительная площадь мягкотных тяжей через 1 месяц после операции была больше на 33,3 %, 27,1 %, 32,5 % и 56,5 %, соответственно, чем в интактном контроле и спустя 2; 6 и 12 месяцев (см. таблица Б.2).

Хирургическое вмешательство, даже выполненное с соблюдением всех правил асептики и антисептики, сопровождается повреждением тканей и активацией иммунных функций лимфатических узлов. В этих органах сначала происходит гиперплазия и гипертрофия лимфоидных фолликулов, где стимулируется дифференцировка плазматических клеток из иммуно- и плазмобластов [19; 54; 105; 142; 247]. Далее незрелые и зрелые плазмоциты оказываются в мягкотных тяжях, вызывая их гипертрофию.

Плазматические клетки существуют очень длительное время, по-видимому, в связи с этим стимулированное операцией по имплантации ПМК расширение мягкотных тяжей сохраняется и через 1 месяц после хирургического вмешательства.

На срок в 6 месяцев после имплантации объем мозговых синусов стал меньше уровня спустя 1 месяц на 31,9 %. Величина значения данного

показателя к 1-му году после внедрения полимера была меньше на 26,7 % и 47,3 %, соответственно, по сравнению с состоянием интактного контроля и через 1 месяц (см. таблица Б.2; рисунок В.24, В.25).

Выше было указано, что при длительном хроническом воспалении в регионе лимфосбора, ткани лимфатических узлов вместе с проходящими там лимфатическими сосудами постепенно замещаются соединительной тканью. Из таких тканей лимфоток значительно сокращен.

Согласно литературным данным, уменьшение лимфотока к лимфатическим узлам сопровождается склерозом последних [44; 49; 66; 68; 70; 102; 114; 179; 197; 262; 325; 345; 346]. Кроме того, уменьшение пассажа лимфы через узлы приводит к сокращению их синусной системы, через которую и происходит этот пассаж, в просвет которой выделяются иммуноглобулины и из просвета которой элиминируются антигены, токсины и другие чужеродные вещества.

Индекс К/М (отношение площади коркового вещества на срезе лимфатических узлов к площади мозгового) у интактных животных составлял 1,74, то есть, аксиллярные лимфатические узлы крыс относятся к компактному типу, когда паренхима преобладает над синусной системой. Это характерно для большинства соматических лимфатических узлов млекопитающих [14; 51].

Величина индекса К/М к 1-му месяцу после имплантации снизилась до 1,21 и стала статистически достоверно ниже контроля и состояния через 1 год на 43,8 % и 40,0 %, соответственно, то есть тип лимфатического узла приблизился к промежуточному. Однако на другие точки наблюдения величина значения данного показателя от контроля не отличалась, и лимфатические узлы характеризовались компактным типом структуры (см. таблица Б.2).

Необходимо особо отметить, что в корковом и мозговом веществе лимфатических узлов 5 из 12 животных (41,7 %) через 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК присутствуют гомогенные овальные включения с незначительной зернистостью с наибольшим диаметром до 50 мкм. В таких образованиях иногда можно проследить несколько круглых клеточных ядер

(см. рисунок В.26, В.27).

Скорее всего, подобные структуры являются веществом имплантата, распавшихся в силу тех или иных причин, рассмотренных выше, до более коротких полимерных цепочек, и в таком виде пассивно, с током лимфы через лимфатические сосуды, попавших в лимфатические узлы. Здесь такие скопления внедренного вещества инфильтрируются макрофагами и, постепенно, лизируются ими [169; 200; 248; 256; 257; 263; 292; 298; 315; 316].

Следует учитывать, что некоторые такие структуры очень похожи на гигантские клетки инородных тел, которыми, по-видимому, и являются. То есть, возможно слияние макрофагов для поглощения инородного вещества не только в месте его имплантации, но и в регионарных лимфатических узлах.

Вместе с этим не исключена миграция уже сформированных гигантских клеток инородных тел вместе с фагоцитированным материалом в регионарные лимфатические узлы, где будет продолжен лизис ПМК или передача его для этого другим макрофагам [23; 24].

4.2 Клеточный состав коркового плато

Относительная численность лимфоцитов в корковом плато подмышечных лимфатических узлов через 6 месяцев после имплантации ПМК статистически достоверно сократилась на 15,2 % и 11,9 %, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 месяц после операции. К исходу 1 года величина значения данного показателя была ниже на 16,9 % и 13,6 %, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных на 1-й месяц после хирургического вмешательства (см. таблица Б.3).

Как было уже отмечено выше, имплантированный ПМК абсорбируется в течение достаточно длительного времени, превышающего 1 год у крыс. Это совпадает с данными литературы об очень медленной деградации (или отсутствии таковой) данного класса полимеров [99; 159; 185; 188; 200; 202; 207; 224; 227; 229; 248; 253; 254; 263; 313; 314; 315; 321; 331; 333; 344], но

противоречит данным о быстром [38; 76; 128; 205; 169; 339; 354] или медленном [86; 92; 119; 123; 140; 151; 165; 166; 236; 251; 256; 257; 260; 261; 264; 298; 316; 318; 320] разрушении полилактидов.

На все сроки после внедрения ПМК в тканях присутствуют признаки хронической воспалительной реакции. Постоянное поступление антигенов и токсинов, образующихся в месте воспаления, в лимфатические узлы требует активации и постоянного поддержания их защитных функций, в том числе, и усиленной дифференцировки лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины.

Не исключено, что длительно протекающее воспаление и необходимость синтеза антител приводит к постепенному снижению числа В-лимфоцитов, являющихся предшественниками плазматических клеток, во всех зонах лимфатических узлов, в том числе и в корковом плато.

Лимфоциты – иммунокомпетентные клетки, которые взаимодействуют с другими клетками, осуществляющими защиту организма, количественная характеристика лимфоцитов в формировании иммунного процесса и в воспалительном инфильтрате имеет не только теоретический интерес, но и определенное диагностическое и прогностическое значение [65]. Лимфоциты всех популяций только временно остаются в ткани лимфоидных органов, далее они мигрируют в кровь и ткани и возвращаются в лимфатические узлы через венулы или с током лимфы. В литературе имеется много сообщений о миграции в узлы и из узлов В-клеток при воспалении [96; 100; 101; 136; 252].

Такая миграция В-клеток из подмышечных узлов к месту хронического воспаления, которая не успевает компенсироваться формированием молодых клеток, также может служить одной из причин возможного уменьшения числа лимфоцитов в корковом плато данных органов.

Через 6 месяцев после операции процент ретикулярных клеток стал больше на 41,1 % относительно контрольного уровня. Спустя 12 месяцев величина значения данного показателя была выше на 52,2 % и 47,7 %, соответственно, чем в интактном контроле и через 1 месяц (см. таблица Б.3).

Длительный хронический воспалительный процесс служит причиной того, что в тканях и регионарных лимфатических узлах начинает развиваться соединительная ткань.

Развитие склероза в различных структурах лимфатических узлов, согласно литературным данным, начинается именно с «огрубления» их ретикулярной стромы [49; 58; 59; 68; 70; 102; 114; 179; 197; 262; 325; 345; 346].

То есть, увеличение численности в корковом плато ретикулярных клеток к концу времени наблюдения, скорее всего, связано с постепенным развитием соединительной ткани в этой зоне.

Относительное количество макрофагов на срок в 2 месяца после операции было больше контроля в 2,1 раза. Фагоцитов к 6-ти месяцам после имплантации стало больше в 2,7 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с интактными крысами и через 1 месяц. Величина значения данного показателя на срок в 1 год была выше в 2,6 и 2,3 раза, также соответственно, и также, чем у интактных животных и спустя 1 месяц после операции (см. таблица Б.3).

Абсолютное содержание макрофагов через 6 месяцев после внедрения ПМК возросло в 2,5 и 2,3 раза, соответственно, относительно уровня в контроле и на срок в 1 месяц (см. таблица Б.3).

Увеличение относительной и абсолютной численности макрофагов можно объяснить с 3 позиций.

Во-первых, количество макрофагов возрастает в ответ на все увеличивающийся объем антигенов и токсинов (для их поглощения и обезвреживания), поступающих из очага хронического воспаления в месте имплантации ПМК;

Во-вторых, число фагоцитов в лимфатических узлах может увеличиваться в связи с поступлением туда продуктов деградации и мелких фрагментов ПМК в регионе лимфосбора. Наносферы из ПМК-полигликолида, применяемые с лечебной и диагностической целью, были найдены в лимфатических узлах. Частицы были обнаружены уже через три часа после инъекции. Это было отмечено на 3 различных видах животных. Частицы

размером 0,7–2 мкм более тропны к проникновению в лимфатическое русло [107; 160; 161; 216; 301]. Полимер в узлах концентрируется в макрофагах [245].

Вместе с этим, согласно другим результатам, из-за медленного процесса деградации полилактидных имплантатов не обнаружено клинических данных, свидетельствующих о воспалительном процессе в суставе и лимфатических узлах после внедрения спиц из полимера в медиальный мышечный канал бедренной кости овец [261].

Необходимо отметить возможность закисления тканей в процессе распада полимера молочной кислоты на мономеры, обладающие кислой реакцией [300]. Однако некоторые исследователи отвергают возможность изменений pH тканей при деградации ПМК [165; 225].

Следует учитывать, как отмечено в предыдущей главе, что в тканях рядом с полимером также присутствует множество макрофагов, в том числе и их слившихся многоядерных форм. Поэтому, также возможна миграция макрофагов с поглощенным ПМК или продуктами его распада из тканей в лимфатические узлы вместе с током лимфы. В пользу этого свидетельствуют обнаруженные в корковом и мозговом веществе лимфатических узлов и представленные на рисунках В.26 и В.27 многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой и инородным материалом внутри.

В-третьих, макрофаги принимают активное участие в процессе образования и лизиса компонентов соединительной ткани [253]. В связи с этим существует вероятность возрастания численности данных клеточных элементов в связи с обнаруженными процессами развития соединительной ткани в корковом веществе лимфатических узлов.

Скорее всего, увеличение содержания макрофагов связано с комбинацией воздействия всех указанных причин.

Процент клеточных элементов с признаками деструктивных изменений через 6 и 12 месяцев после операции превосходил исходный уровень в 2,7 и 2,8 раза, соответственно (см. таблица Б.3).

В качестве клеток с признаками деструкции мы рассматривали клетки с

необратимыми некробиотическими изменениями ядра и цитоплазмы (кариопикноз, кариорексис, кариолизис, выраженная вакуолизация ядра или цитоплазмы и т.п.), когда происхождение (тип) этих клеток определить было невозможно. Подобные изменения клетки приобретают при воздействии на них лейкоцитов, когда данные клетки стали по какой-либо причине антигенными для этого организма: ошибки во время митоза; проникновение микроорганизмов; воздействие некоторых физических (ионизирующие излучения) и химических (перекисное окисление) факторов; ферментов бактерий; ферментов из разрушенных собственных тканей организма.

Наиболее вероятно, что возрастание численности клеток с явлениями деструкции обусловлено длительным поступлением большого объема антигенов и токсинов из очага хронического воспалительного процесса – места имплантации ПМК.

Кроме того, необходимо обратить внимание на появление тканевых базофилов в цитограмме коркового плато отдельных крыс через 6 и 12 месяцев после внедрения полимера (см. таблица Б.3; рисунок В.28, В.29).

Возможно, что это отражает процессы более интенсивного формирования соединительной ткани в корковом веществе именно у этих особей [113; 167; 190; 234; 269; 275; 276; 302].

Следует отметить, что возрастание процента ретикулярных клеток, макрофагов, клеточных элементов с признаками деструкции и появление тканевых базофилов может также являться одной из причин уменьшения относительного количества в корковом плато других клеток, в том числе лимфоцитов.

4.3 Клеточный состав паракортикальной зоны

Процентное содержание лимфоцитов в паракортексе аксиллярных лимфатических узлов через 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК статистически достоверно уменьшилось на 19,0 % и 18,6 %, соответственно, по

сравнению с исходным состоянием (см. таблица Б.4).

Паракортикальная зона лимфатических узлов относится к Т-зависимым структурам [29; 51; 62]. Т-лимфоциты в паракортексе активируются, завершают дифференцировку и способны к миграции через кровь к местам с антигенными веществами и обратно.

Выше уже была отмечена возможность миграции при воспалении в регионе в узлы и из узлов В-лимфоцитов [96; 100; 101; 136; 252]. Такой же процесс описывается в литературе и для Т-клеток [87; 89; 144; 187; 244; 327; 342; 343].

По-видимому, вследствие длительного хронического воспаления в месте имплантации ПМК, Т-лимфоциты мигрируют из аксиллярных лимфатических узлов к полимеру. Длительный выход подобных клеточных элементов из узлов не успевает компенсироваться приходом молодых клеток из тимуса, и, численность лимфоцитов в паракортексе хоть и незначительно, но статистически значимо уменьшается к окончанию времени наблюдения.

Спустя 6 и 12 месяцев после операции процент ретикулярных клеток стал больше на 42,7 % и 37,3 %, соответственно, относительно контрольного уровня (см. таблица Б.4).

Относительное количество макрофагов на срок в 6 и 12 месяцев после операции было больше контроля в 2 и 2,1 раза, соответственно (см. таблица Б.4).

Наиболее вероятно, что увеличение численности ретикулярных клеток и макрофагов связано с развитием соединительной ткани в корковом веществе лимфатических узлов в поздние сроки после внедрения инородного тела. Возможные причины появления компонентов соединительной ткани подробно рассмотрены выше, и еще раз останавливаться на этом не будем.

Вместе с этим необходимо отметить, что 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 [270; 271]. Однако, по другим результатам *in vivo* некоторые материалы могут индуцировать выброс провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, но это не является поликлональным активатором CD4⁺ Т-лимфоцитов [238].

Процент тканевых базофилов спустя 1 год после внедрения ПМК возрос в 5 раз, относительно уровня в контроле (см. таблица Б.4; рисунок В.28, В.29).

Тканевые базофилы или тучные клетки, как и макрофаги, принимают участие в синтезе и лизисе различных форм коллагена и присутствие этих клеток, особенно в большом количестве, может свидетельствовать о прогрессирующем склерозе [113; 167; 190; 239; 269; 275; 276; 302].

Таким образом, возрастание числа базофилов в различных структурах лимфатических узлов отражает степень развития соединительной ткани.

Процент клеточных элементов с признаками деструктивных изменений через 6 и 12 месяцев после операции превосходил исходный уровень в 2,5 и 2,4 раза соответственно (см. таблица Б.4).

Скорее всего, возрастание содержания клеток с явлениями деструкции обусловлено длительным поступлением токсинов и антигенов из очага хронического воспаления в регионе лимфосбора – места имплантации ПМК. В паракортикальной зоне расположены промежуточные синусы, часть синусной системы лимфатических узлов, по которой проходит лимфа из региона [29; 51; 62]. Токсические вещества из лимфы частично поступают в паренхиму паракортекса и могут вызвать там повреждение некоторых клеточных элементов, что при продолжительном воздействии способствует достоверному увеличению числа клеток с признаками деструкции в ядре и цитоплазме.

4.4 Клеточный состав лимфоидных узелков без центров размножения

Относительное количество макрофагов в лимфоидных узелках без герминативных центров подмышечных лимфатических узлов через 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК было больше в 2,1 и 2,2 раза, соответственно, по сравнению с исходным состоянием. Кроме того, процент фагоцитов на срок в 6 месяцев превосходил величину значения данного показателя спустя 1 месяц после операции в 2 раза (см. таблица Б.5).

Выше уже были рассмотрены возможные причины увеличения численности макрофагов в различных структурах лимфатических узлах. Вряд ли в лимфоидных фолликулах возрастание содержания фагоцитов обусловлено развитием соединительной ткани. Здесь более вероятны причины, связанные с попаданием в данные органы токсинов и антигенов из региона лимфосбора, где после имплантации полимера существует очаг хронического воспаления.

В лимфатических узлах происходит обезвреживание антигенных веществ, макрофаги принимают в этом самое непосредственное участие [19; 29; 31; 32; 51; 54; 105; 143; 154; 247] и, скорее всего, повышение численности макрофагов, главным образом, связано именно с поступлением токсинов и антигенов в узлы из места имплантации ПМК.

Спустя 12 месяцев после внедрения полимера относительное содержание делящихся клеток уменьшилось в 2,4 раза, по сравнению с состоянием через 1 месяц (см. таблица Б.5).

Были обнаружены изменения численности фигур митозов только между сроками в 1 и 12 месяцев после внедрения полимера. Скорее всего, сначала произошла стимуляция митотической активности клеток лимфоидных фолликулов, вызванная хирургической травмой при моделировании имплантации. Постепенно объем разрушенных клеток и тканей, поступающих в лимфатические узлы из места операции, уменьшается, параллельно нормализуется численность делящихся клеток. К исходу 1 месяца величина значения данного показателя хотя и статистически достоверно не отличается от

уровня контроля, но все-таки незначительно больше его.

Далее постепенно митотическая активность продолжает снижаться, возможно, из-за постепенного развития соединительной ткани в подкожно-жировой клетчатке, где присутствует инородное тело, и в самих лимфатических узлах, куда поступает клеточный и тканевой детрит из региона лимфосбора. Постепенно число митозов становится меньше контрольного, но недостоверно. Однако такое недостоверное снижение количества делящихся клеток уже статистически значимо различается с данными спустя 1 месяц после имплантации, которые также недостоверно выше исходных.

Процент клеточных элементов с признаками деструктивных изменений через 6 и 12 месяцев после операции превосходил исходный уровень в 3,3 и 3,5 раза, соответственно (см. таблица Б.5).

Выше уже были рассмотрены возможные причины повышения численности клеток с явлениями деструкции, подробно останавливаться на них еще раз не будем. Необходимо только отметить, что увеличение содержания нежизнеспособных клеточных элементов, кроме всего прочего, отмеченного выше, может служить одной из причин увеличения численности макрофагов, которые мигрируют в различные структуры лимфатических узлов, где много деструктивных форм клеток, для их фагоцитоза и лизиса.

Кроме того, в данной зоне на срок в 6 и 12 месяцев после операции у отдельных животных появились эритроциты (см. таблица Б.5).

Это, скорее всего, связано с поступлением вазоактивных веществ из региона лимфосбора, где в ответ на присутствие ПМК идет хроническое воспаление. Подобные вещества образуются при воспалительной реакции и облегчают миграцию через стенки сосудов эритроцитов и лейкоцитов, а также вызывают сначала гиперемию и стаз крови, а затем тромбоз сосудов. Такие реакции предохраняют организм от гематогенной диссеминации инфекции из воспалительного очага [22; 37].

4.5 Клеточный состав мантийной зоны лимфоидных узелков

Относительная численность макрофагов в мантийной зоне лимфоидных фолликулов с герминативными центрами подмышечных лимфатических узлов через 6 месяцев после имплантации ПМК стала больше в 2,1; 2,4 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции. К исходу 1 года величина значения данного показателя была выше в 2,2; 2,4 и 2,3 раза, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных на 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства (см. таблица Б.6).

Спустя 6 и 12 месяцев абсолютное содержание макрофагов было выше в 2,2 раза, чем через 2 месяца после внедрения полимера (см. таблица Б.6).

Процент делящихся клеток на срок в 6 месяцев после операции был ниже величины на срок в 2 месяца в 2,3 раза. Фигур митозов к 12 месяцам стало меньше в 2,6 и 2,8 раза, соответственно, по сравнению с данными на 1 и 2 месяца (см. таблица Б.6).

Численная плотность клеток на разных стадиях деления через 12 месяцев после внедрения ПМК уменьшилась в 2,8 раза, относительно уровня на срок в 2 месяца (см. таблица Б.6).

Относительное содержание клеточных элементов с признаками деструктивных изменений через 6 и 12 месяцев после операции превосходило исходный уровень в 5,7 и 6,3 раза, соответственно. Величина значения данного показателя через 1 год была больше такового на срок в 1 месяц в 2,4 раза (см. таблица Б.6).

Спустя 6 и 12 месяцев абсолютное содержание клеток с явлениями деструкции было выше в 5,9 и 6,5 раза, соответственно, чем в интактном контроле (см. таблица Б.6).

Выше уже неоднократно были рассмотрены основные причины возрастания содержания клеток с признаками деструкции, это – длительное поступление токсинов и антигенов (клеточного и тканевого детрита) из места

хронического воспаления в регионе лимфосбора. Скорее всего, в структурах лимфоидных узелков увеличение числа нежизнеспособных клеточных элементов влечет за собой возрастание количества макрофагов, которые необходимы для элиминации деструктивных клеточных форм из лимфатических узлов.

Снижение митотической активности к окончанию времени наблюдения, относительно 1 месяца после операции, как и в фолликулах без светлых центров, связано с повышением числа фигур митозов в первые сроки после операции и постепенным снижением величины этого показателя к исходу 1 года при прогрессивном развитии соединительной ткани в корковом веществе органа.

Следует отметить, присутствие эритроцитов в данной зоне лимфатических узлов у отдельных особей спустя 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК (см. таблица Б.6).

4.6 Клеточный состав центров размножения лимфоидных узелков

Относительное количество иммуно- и плазмобластов в герминативных центрах лимфоидных узелков аксиллярных лимфатических узлов через 6 месяцев после имплантации ПМК стало статистически достоверно меньше на 35,8 %; 33,7 % и 35,4 %, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции. К исходу 1 года величина значения данного показателя была ниже на 33,6 %; 31,6 % и 33,2 %, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных на 1 и 2 месяца после имплантации (см. таблица Б.7).

Через 6 месяцев после операции процент и абсолютное число ретикулярных клеток стало больше на 40,2 % и 70,6 %, соответственно, относительно уровня спустя 1 месяц (см. таблица Б.7).

Относительная численность макрофагов через 6 месяцев после имплантации ПМК возросла на 88 %, по сравнению с интактным контролем.

К исходу 1 года величина значения данного показателя была выше в 2 раза и 94,3 %, соответственно, чем у интактных крыс и у животных спустя 1 месяц после операции (см. таблица Б.7; рисунок В.30, В.31).

Численная плотность макрофагов к 6-ти месяцам после имплантации стала больше в 2,3 и 2,2 раза, соответственно, по сравнению с интактными крысами и состоянием через 2 месяца. Величина значения данного показателя на срок в 1 год была выше в 2,5; 2,4 и 2,4 раза, также соответственно, относительно исходных данных и спустя 1 и 2 месяца после операции (см. таблица Б.7; рисунок В.30, В.31).

Процент делящихся клеток через 6 месяцев после имплантации ПМК стал меньше в 2,4; 2,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции. Через 1 год величина значения данного показателя была ниже в 2,6; 2,7 и 2,5 раза, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных на 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства (см. таблица Б.7).

Относительное количество клеточных элементов с признаками деструктивных изменений через 6 месяцев после операции превосходило исходный уровень в 2,3 раза. Величина значения данного показателя спустя 12 месяцев была ниже в 2,9; 2,6 и 2,8 раза, соответственно, по сравнению с исходными данными и крысами на 1 и 2 месяца после имплантации (см. таблица Б.7; рисунок В.30, В.31).

Численность клеток с деструктивными изменениями на 10^5 мкм² площади среза герминативного центра через 6 месяцев после имплантации ПМК стала больше в 2,7; 2,5 и 2,8 раза, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции. Через 1 год величина значения данного показателя была выше в 3,6; 3,3 и 3,7 раза, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных спустя 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства (см. таблица Б.7; рисунок В.30, В.31).

Основную массу клеток в центрах размножения лимфоидных

фолликулов составляют иммуно- и плазмобласты. После активации антигеном незрелых В-клеток коркового плато, эти клетки начинают делиться и сначала формируют узелки без центров размножения. По мере дифференцировки клеток в центре таких фолликулов, там формируется светлый центр, а в мантийной зоне продолжается быстрая пролиферация активированных В-клеток [29; 51; 62].

Уменьшение численности незрелых клеточных элементов В-линии в герминативных центрах, наиболее вероятно, связано с истощением пула митотически активных клеток. Продолжительное по времени хроническое воспаление в регионе лимфосбора приводит к длительному поступлению клеточного и тканевого детрита, обладающего антигенными свойствами, в лимфу и лимфатические узлы. Как реакция на антиген, стимулируется пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов, которые, достигнув зрелости плазматических клеток, начинают синтезировать антитела.

Но со временем численность клеток, которые обладают пролиферативной активностью, уменьшается, а дифференцировочные процессы продолжаются. Численность незрелых клеточных элементов сокращается, так как новых клеток образуется меньше, а уже имеющиеся быстро созревают.

Это предположение подтверждается параллельным снижением содержания фигур митозов в этой зоне. Иммунокомпетентных клеток становится меньше, и их место занимают стромальные клеточные элементы – ретикулярные клетки, число которых увеличивается к окончанию времени эксперимента.

В процессе деления и дифференцировки клеток в некоторых из них происходят различные изменения. Далее в таких клетках включаются процессы апоптоза или они уничтожаются системой иммунитета. Наиболее вероятно, что возрастание численности клеток с признаками деструкции отражает как эти процессы, так и воздействие токсических веществ, поступивших из региона лимфосбора – очага хронического воспаления в месте имплантации ПМК.

Скорее всего, количество макрофагов в герминативных центрах

увеличивается как для фагоцитоза деструктивных форм клеток, так и для элиминации токсинов и антигенов, попавших в указанные структуры вместе с током лимфы из места внедрения инородного тела.

Кроме того, у отдельных животных в центрах размножения через 6 и 12 месяцев после внедрения полимера появились эритроциты и плазматические клетки (см. таблица Б.7).

Вероятные причины появления эритроцитов были рассмотрены выше. А плазмоциты в герминативных центрах, скорее всего, появились вследствие значительной активации митотической и дифференцировочной активности иммунокомпетентных клеток, обусловленной поступлением токсинов и антигенов из места воспаления вокруг имплантированного ПМК. Возможно, что в результате такой стимуляции образующиеся плазматические клетки не успевают мигрировать в мягкотные тяжи и их можно обнаружить в местах дифференцировки – в центрах размножения.

4.7 Клеточный состав мягкотных тяжей

Численная плотность всех клеток в мягкотных тяжах подмышечных лимфатических узлов через 6 месяцев после имплантации ПМК стала больше на 44,9 % и 47,4 %, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 2 месяца после операции. К исходу 1 года величина значения данного показателя стала выше на 39,8 % и 42,1 %, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных на 2 месяца после хирургического вмешательства (см. таблица Б.8).

Через 12 месяцев после операции абсолютное число лимфоцитов стало больше на 46,7 %; 46,7 % и 49,7 %, соответственно, относительно уровня в контроле, спустя 1 и 2 месяца (см. таблица Б.8).

Процент плазматических клеток через 6 месяцев после имплантации ПМК был статистически достоверно меньше на 15,3 %; 15,9 % и 14,0 %, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и

2 месяца после операции. К исходу 1 года величина значения данного показателя была ниже на 21,2 %; 21,8 % и 19,8 %, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных на 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства (см. таблица Б.8).

Численность ретикулярных клеток на единицу площади среза мягкотных тяжей через 6 месяцев после имплантации ПМК возросла на 94,5 %, по сравнению с состоянием на срок в 2 месяца. К исходу 1 года величина значения данного показателя была выше на 85,3 %; 61,6 % и 97,9 %, соответственно, чем у интактных крыс и у животных спустя 1 и 2 месяца после операции (см. таблица Б.8).

Основное место в клеточном составе мягкотных тяжей занимают вырабатывающие иммуноглобулины зрелые и незрелые плазматические клетки [29; 51; 62]. В связи с развитием соединительной ткани в регионе лимфосбора и в самих лимфатических узлах, снижается лимфоток через эти органы, причины появления компонентов соединительной ткани подробно были рассмотрены выше, и рассматривать их еще раз не будем.

В результате снижения тока лимфы уменьшается и поступление антигенов в лимфатические узлы, этому же способствуют и разрастания соединительной ткани по ходу синусов. При сокращении антигенной нагрузки из мягкотных тяжей постепенно исчезают плазматические клетки (отмечено уменьшение процента плазмоцитов), а их место занимают мало дифференцированные лимфоциты и клеточные элементы стромы (обнаружено возрастание численности лимфоцитов и ретикулярных клеток).

Следует отметить, что такая же динамика клеточного состава мягкотных тяжей была обнаружена при изучении лимфатических узлов на фоне первичной лимфедемы, когда вследствие врожденной облитерации или недоразвития лимфатических сосудов в узлы поступает очень мало лимфы [44; 49; 66].

Относительное количество макрофагов спустя 6 месяцев после внедрения полимера стало больше на 87,2 % и 75,6 %, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием через 1 месяц после операции. К исходу 1

года величина значения данного показателя была выше на 96,9 %; 84,7 % и 79,5 %, соответственно, чем у интактных крыс и у животных на 1 и 2 месяца после имплантации (см. таблица Б.8).

Абсолютное содержание макрофагов через 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК было больше в 2,7; 2,4 и 2,6 раза, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции (см. таблица Б.8).

Относительное количество клеточных элементов с признаками деструктивных изменений через 6 месяцев после операции было больше в 4; 2,5 и 2,3 раза, соответственно, чем у интактных крыс и у животных на 1 и 2 месяца после имплантации. Величина значения данного показателя спустя 12 месяцев была выше в 4,1; 2,6 и 2,4 раза, также соответственно, и также по сравнению с исходными данными и крысами на 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства (см. таблица Б.8).

Численность клеток с деструктивными изменениями на 10^5 мкм² площади среза зоны через 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК стала больше в 5,7; 3,4 и 3,4 раза, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции (см. таблица Б.8).

Как и в других структурах лимфатических узлов, в мягкотных тяжах к окончанию времени наблюдения увеличивается численность клеток с явлениями деструкции в ядре и цитоплазме. Скорее всего, в этой зоне органов главной причиной возрастания содержания таких клеточных элементов является длительное поступление токсинов и антигенов из региона лимфосбора – тканей с хроническим воспалительным процессом вокруг имплантированного ПМК.

Наиболее вероятно, что рост количества макрофагов обусловлен как необходимостью элиминации этих токсинов и антигенов из лимфы, находящейся вокруг мягкотных тяжей, так и для фагоцитоза нежизнеспособных клеток, поврежденных этими токсинами.

Кроме того, в цитограмме мягкотных тяжей отдельных крыс на сроки в 6 и

12 месяцев после внедрения полимера появились тканевые базофилы и эритроциты (см. таблица Б.8; рисунок В.32, В.33).

4.8 Клетки в просвете мозговых синусов

Количество клеточных элементов на единицу площади среза просвета мозговых синусов аксиллярных лимфатических узлов через 6 месяцев после имплантации ПМК стало больше в 2,6; 2,9 и 2,8 раза, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции. К исходу 1 года величина значения данного показателя стала выше в 2,3; 2,6 и 2,5 раза, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных на 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства (см. таблица Б.9).

В систему мозговых синусов происходит секреция иммуноглобулинов для нейтрализации токсинов и антигенов, поступающих из региона лимфосбора [29; 51; 62]. В просвете синусов макрофаги фагоцитируют и лизируют тканевой и клеточный детрит, также приходящий с током лимфы. Также через синусы происходит миграция В-клеток из узлов в ткани и обратно [96; 100; 101; 136; 252].

В связи с уменьшением лимфотока через лимфатические узлы при хроническом воспалении в дренируемых тканях, объем жидкой части лимфы уменьшается, сокращается и просвет самих синусов. Вместе с этим, обмен клетками между узлами и лимфой сохраняется, что может приводить к увеличению численности клеток на единицу объема жидкой лимфы или увеличению количества клеточных элементов на единицу площади среза просвета синусов, где и находится жидкая лимфа.

Через 6 месяцев после операции относительное число лимфоцитов стало статистически достоверно ниже на 26,5 %; 21,8 % и 26,7 %, соответственно, относительно уровня в контроле, спустя 1 и 2 месяца. Спустя 12 месяцев таких лейкоцитов стало меньше на 30,7 %; 25,8 % и 31,0 %, также соответственно, и

также относительно уровня в контроле, спустя 1 и 2 месяца (см. таблица Б.9).

Процент плазматических клеток через 6 месяцев после имплантации ПМК был меньше на 69,7 %; 67,6 % и 54,6 %, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции. К исходу 1 года величина значения данного показателя была ниже на 71,2 %; 69,0 % и 55,9 %, также соответственно, и также чем у интактных крыс и у животных на 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства (см. таблица Б.9).

При нарушении тока лимфы через узел, плазматическим клеткам просто некуда выделять антитела. Свой вклад в это вносит и параллельное снижение антигенной стимуляции лимфатических узлов при уменьшении объема лимфы и развитии соединительной ткани. Постепенно клетки В-линии исчезают из мозгового вещества аксиллярных лимфатических узлов, и уменьшение численности лимфоцитов и плазматических клеток в синусной системе является подтверждением этого процесса.

Относительное число ретикулярных клеток через 6 месяцев после операции стало выше на 51,9 %; 43,3 % и 44,3 %, соответственно, по сравнению с уровнем в контроле, спустя 1 и 2 месяца. Спустя 12 месяцев клеточных элементов стромы стало больше на 63,9 %; 54,6 % и 55,7 %, также соответственно, и также относительно уровня в контроле, спустя 1 и 2 месяца (см. таблица Б.9).

Численность ретикулярных клеток на 10^5 мкм² площади среза просвета синусов через 6 месяцев после имплантации ПМК возросла в 3,8; 4,2 и 4,1 раза, соответственно, по сравнению с состоянием в интактном контроле и на срок в 1 и 2 месяца. К исходу 1 года величина значения данного показателя была выше в 3,7; 4,1 и 4 раза, также соответственно, и также чем у интактных крыс и у животных спустя 1 и 2 месяца после операции (см. таблица Б.9).

Длительный хронический воспалительный процесс в регионе лимфосбора, как уже было неоднократно отмечено выше, способствует нарушениям лимфотока [19; 29; 31; 32; 51; 54; 105; 142; 154; 247] и развитию

соединительной ткани в регионарных лимфатических узлах по ходу мозговых синусов, и первыми этапами этого процесса является огрубление ретикулярной стромы лимфатических узлов [49; 59; 68; 70; 102; 114; 179; 197; 262; 325; 345; 346]. Скорее всего, увеличение численности ретикулярных клеток отражает степень развития соединительной ткани в синусной системе.

Процент макрофагов спустя 6 месяцев после внедрения полимера стал больше на 65,5 % и 85,8 %, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием через 2 месяца после операции. Спустя 1 год величина значения данного показателя была выше на 67,5 % и 88,0 %, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных на 2 месяца после имплантации (см. таблица Б.9).

Абсолютное содержание макрофагов через 6 месяцев после имплантации ПМК было больше в 4,1; 4,3 и 5,2 раза, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции. К 12 месяцам фагоцитов также было больше в 3,8; 4 и 4,7 раза, соответственно, относительно состояния в интактном контроле и у крыс на 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства (см. таблица Б.9).

Именно через синусную систему лимфатических узлов идет транспорт клеточного и тканевого детрита, обладающего токсическими и антигенными свойствами, в просвет мозговых синусов происходит секреция иммуноглобулинов плазматическими клетками, а макрофаги фагоцитируют антигенные вещества и инородный материал.

По-видимому, возрастание численности макрофагов, в первую очередь, может быть связано с ростом объема детрита, поступающего в узлы из места имплантации ПМК при постепенной его деградации с воспалением в тканях вокруг. Также увеличению количества фагоцитов способствует появление компонентов соединительной ткани, так как эти клетки принимают активное участие в синтезе и лизисе ее компонентов. Следует учитывать и уменьшение объема синусной системы, стенки синусов сближаются, макрофаги оказываются ближе друг к другу и это может выглядеть как подъем

численности данных клеточных элементов.

Относительное число эозинофилов через 6 месяцев после операции стало выше в 3,8; 3,2 и 3,5 раза, соответственно, по сравнению с уровнем в контроле, спустя 1 и 2 месяца. Спустя 12 месяцев таких лейкоцитов стало больше в 3,5; 3 и 3,3 раза, также соответственно, и также относительно уровня в контроле, спустя 1 и 2 месяца (см. таблица Б.9; рисунок В.34, В.35).

Численная плотность эозинофильных лейкоцитов через 6 месяцев после имплантации ПМК возросла в 10,7; 9,2 и 10,1 раза, соответственно, по сравнению с состоянием в интактном контроле и на срок в 1 и 2 месяца. К исходу 1 года величина значения данного показателя была выше в 9,1; 7,8 и 8,6 раза, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных спустя 1 и 2 месяца после операции (см. таблица Б.9; рисунок В.34, В.35).

Эозинофилы – это гранулоциты, которые в нормальных условиях ассоциируются с аллергическими болезнями и ответом на паразитарные болезни. Количество эозинофилов в крови и тканях увеличивается при аллергических реакциях (иммунных реакциях повышенного типа) и разного рода патогенных факторах. Большое количество эозинофилов в тканях всегда следует рассматривать с позиций возможной активации тучных клеток, являющихся предвестниками аллергической реакции немедленного типа. Показано, что свою эффекторную функцию эозинофильные лейкоциты выполняют в очагах иммунного воспаления [65; 311].

При иммунологических реакциях повышается продукция гистамина и возникает эозинофилия [34; 36; 85; 138]. Вместе с тучными клетками эозинофилы регулируют уровень биогенных аминов в тканях [74].

Наличие или увеличение числа эозинофилов в лимфатических узлах связано с синтезом антител [11; 85; 138; 213. М. Litt (1964) считает, что эти клетки более чувствительны к антигенным воздействиям и, что образование их опережает образование плазматических клеток. Эозинофилы обеспечивают удаление из организма веществ, образующихся в очаге взаимодействия антиген-антитело [11; 36]. Эозинофилия часто сопровождает гематологические

опухоли, такие как неходжкинские лимфомы и некоторые другие лимфомы, хотя при другой локализации рака эозинофилия также может быть найдена [283].

Эозинофилы, как и тучные клетки, продуцируют трансформирующие ростовые факторы альфа и бета 1 (transforming growth factors-alpha and beta 1), которые индуцируют и принимают участие в ангиогенезе и образовании межклеточного матрикса [131]. Заслуживают особого внимания сообщения о том, что эозинофилы, также как и тучные клетки, опосредованно приводят к деградации соединительнотканного матрикса через выброс протеолитических ферментов (например, Zn-зависимых эндопептидаз), и, таким образом, создают условия для прорастания сосудов [191; 237].

Эозинофилию связывают с ангиогенезом при онкологических процессах и с образованием соединительной ткани [283]. Интерлейкин-4 при онкологических поражениях приводит к подавлению ангиогенеза и значительному возрастанию количества эозинофилов, кроме того, этот интерлейкин подавляет пролиферацию эндотелиоцитов *in vitro* [282]. По данным М. Hoshino и соавт. (2001), эозинофилы вместе с CD34+ клетками и макрофагами участвуют в ангиогенезе при бронхиальной астме. Описаны случаи ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией при дерматофибромах и базальноклеточных эпителиомах [290]. Количество эозинофилов в тканях повышается в процессе реваскуляризации трансплантированных сложных комплексов тканей [45].

Скорее всего, эозинофилы, обнаруженные в синусной системе лимфатических узлов, попали туда вместе с лимфотоком из региона лимфосбора, где находится внедренный ПМК. Таким образом, увеличение численности эозинофилов может свидетельствовать об определенной аллергизации организма к 6-му месяцу после имплантации ПМК, возможно, продуктами его деградации или тканевым детритом, образовавшимся в результате повреждения тканей организма кислыми мономерами при распаде полимера молочной кислоты. Также можно говорить о повышенном

аллергическом компоненте в хронической воспалительной реакции на присутствие ПМК в организме.

Однако не исключено, что возрастание численности эозинофильных лейкоцитов отражает процессы развития соединительной ткани, происходящие при этом процессы формирования сосудов соединительной ткани из синусов.

Спустя 6 месяцев после внедрения полимера процент тканевых базофилов стал больше в 3,8; 4,1 и 3,5 раза, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием через 1 и 2 месяца после операции. Спустя 1 год величина значения данного показателя была выше в 3,9; 4,3 и 3,6 раза, также соответственно, и также, чем у интактных крыс и у животных на 1 и 2 месяца после имплантации (см. таблица Б.9; рисунок В.32, В.33).

Абсолютное содержание тучных клеток через 6 месяцев после имплантации ПМК было больше в 9,2; 11,6 и 10,1 раза, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции. К 12 месяцам базофилов также было больше в 8,8; 11,1 и 9,6 раза, соответственно, относительно состояния в интактном контроле и у крыс на 1 и 2 месяца после хирургического вмешательства (см. таблица Б.9, рисунок В.32, В.33).

Как уже было отмечено ранее, увеличение численности тканевых базофилов отражает активность развития соединительной ткани [113; 167; 190; 239; 269; 275; 276; 302] в мозговом веществе лимфатических узлов. Большое число этих клеток в мозговых синусах свидетельствуют о высокой интенсивности процессов появления компонентов соединительной ткани, начиная с 6 месяцев после имплантации ПМК.

Относительное количество клеточных элементов с признаками деструктивных изменений через 6 месяцев после операции было больше в 2,4 раза, чем у интактных крыс. Величина значения данного показателя спустя 12 месяцев была выше в 2,7; 2,4 и 2,3 раза, соответственно, по сравнению с исходными данными и крысами на 1 и 2 месяца после имплантации (см. таблица Б.9).

Численность клеток с деструктивными изменениями на 10^5 мкм² площади среза зоны через 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК стала больше в 6,7; 6,5 и 5,6 раза, соответственно, по сравнению с интактным контролем и состоянием спустя 1 и 2 месяца после операции (см. таблица Б.9).

Возможные причины увеличения численности клеток с явлениями деструкции (токсическое и антигенное воздействие детрита, поступающего с лимфотоком, из очага хронического воспаления в тканях вокруг имплантированного ПМК) были неоднократно рассмотрены выше и еще раз подробно останавливаться на этом не будем.

Резюме

После имплантации ПМК к 6–12 месяцам у крыс возрастает объемная плотность капсулы и соединительной ткани в корковом и мозговом веществе регионарных лимфатических узлов. Параллельно этому на срезе органов сокращается относительная площадь коркового плато и мозговых синусов.

В структурах коркового вещества на срок в 6 и 12 месяцев возрастает относительная численность лимфоцитов, ретикулярных клеток, макрофагов и клеточных элементов с признаками деструктивных изменений. Кроме того, к этим датам в лимфоидных узелках уменьшается митотическая активность, а в паракортексе становится больше исходного содержание тканевых базофилов.

В мозговом веществе спустя 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК увеличилась численная плотность всех клеточных элементов, ретикулярных клеток, макрофагов и клеток с явлениями деструктивных изменений. При этом параллельно сокращается процент плазмоцитов. Следует особо отметить, что в просвете мозговых синусов возрастает численность тканевых базофилов и эозинофилов.

В корковом и мозговом веществе лимфатических узлов через 6 и 12 месяцев после имплантации ПМК могут быть найдены гигантские клетки инородных тел. То есть, возможно слияние макрофагов для поглощения инородного вещества не только в месте его имплантации, но и в регионарных

лимфатических узлах. Также нельзя исключить миграцию уже сформированных гигантских клеток инородных тел вместе с фагоцитированным материалом из тканей в регионарные лимфатические узлы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно заключить, что после имплантации ПМК в подкожно-жировую клетчатку крыс, полимер можно обнаружить в тканях в течение, как минимум, 1 года. ПМК не всегда присутствует в месте имплантации, а может перемещаться по раневому каналу к точке наименьшего сопротивления.

Полимер всегда, в течение всех 12 месяцев, был инкапсулирован соединительнотканной капсулой, в которой присутствуют признаки хронического асептического воспалительного процесса (диффузная и мелкоочаговая лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов и макрофагов и сосудистые реакции) и гигантские клетки инородных тел, то есть, можно говорить о гранулематозном воспалении.

К 2 месяцам после операции была отмечена деформация полимера, скорее всего, в результате сжатия миофибробластами соединительнотканной капсулы. Также была обнаружена своеобразная разнородность реакций соединительной ткани на ПМК, как инородное тело. Толщина капсулы и лейкоцитарная инфильтрация ее структур были значительно выше в области острых краев полимера. По-видимому, при констрикции капсулы под действием миофибробластов ее ткани травмируются в области острых краев ПМК.

Как реакция на травму, развивается воспалительный процесс, в результате которого утолщается капсула для отграничения тканей организма от повреждающего фактора и усиливается лейкоцитарная инфильтрация самой капсулы и окружающих тканей. Если имплантированный полимер имел множество острых граней – он инкапсулировался толстой соединительнотканной капсулой с признаками фиброзирования и выраженной воспалительной реакцией. Если был внедрен относительно гладкий ПМК – он отграничивался тонкой капсулой практически без воспалительного процесса. Гигантские клетки инородных тел всегда присутствовали в капсуле независимо

от ее толщины.

Через 6 месяцев у крыс стихает воспалительный ответ на присутствие ПМК в тканях, скорее всего, из-за лизирования острых краев или отламывания их при сжатии капсулой. После сглаживания поверхности полимера снижается степень травмирования капсулы и окружающих тканей. Капсула на этот срок тонкая, практически без явлений воспаления, но, все равно в ней присутствуют слившиеся многоядерные макрофаги.

Спустя 1 год после внедрения ПМК снова была отмечена разнородность реакции организма на полимер. Толщина капсулы варьировала от очень толстой с выраженными воспалительными изменениями (лейкоцитарная инфильтрация, грануляции, формирование гигантских клеток инородных тел), 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. Такие отличия, наиболее вероятно, обусловлены индивидуальными различиями реакции животных и неодинаковой скоростью деградации и резорбции оставшихся частиц ПМК. Независимо от толщины капсулы и активности воспалительного процесса, в тканях вокруг полимера всегда были расположены гигантские клетки инородных тел.

Когда ПМК фрагментируется капсулой и макрофагами, и каждый фрагмент имеет острые края – соединительнотканная капсула толстая с активной воспалительной реакцией. Когда полимер представляет собой полужидкую субстанцию с небольшими твердыми включениями практически без острых краев – воспалительная реакция минимальна.

В регионарных (правых аксиллярных) лимфатических узлах до 6-ти месяцев после имплантации ПМК значительных статистически достоверных изменений найдено не было. Однако, к 6–12 месяцам возрастает объемная плотность капсулы и соединительной ткани в корковом и мозговом веществе. Параллельно этому сокращается относительная площадь на срезе органов коркового плато и мозговых синусов.

Крупные фрагменты детрита могут блокировать синусы лимфатических узлов, постепенно они фагоцитируются макрофагами и замещаются соединительной тканью. В результате токсического воздействия этого детрита и продуктов деградации ПМК возможна гибель участков паренхимы данных органов, на месте таких нежизнеспособных тканей также развивается соединительная ткань. Постоянная активная пролиферация и дифференцировка иммунокомпетентных клеток из-за хронического воспаления в регионе приводит к истощению их пула, эти клетки постепенно замещаются клеточными элементами стромы, а затем – соединительной ткани.

Учитывая хронический воспалительный процесс в тканях вокруг имплантированного ПМК, длительное поступление из региона лимфосбора тканевого и клеточного детрита, обладающего антигенными и токсическими свойствами, все это можно считать основной причиной увеличения объема соединительной ткани в лимфатических узлах и сокращения процента коркового плато и синусной системы.

Вместе с этим следует учитывать обнаруженную возможность слияния макрофагов для поглощения инородного вещества в самих регионарных лимфатических узлах. Также надо обратить внимание на миграцию уже сформированных гигантских клеток инородных тел вместе с фагоцитированным материалом из тканей в регионарные лимфатические узлы.

Независимо от причины появления таких больших объектов в лимфатических узлах, эти клетки могут блокировать как афферентные и эфферентные лимфатические сосуды, так и саму синусную систему этих органов. Блокада лимфотока на любом уровне способствует началу развития соединительной ткани и усугубляет уже идущее активное формирование ее компонентов.

В паренхиме и синусах лимфатических узлов через 6–12 месяцев после внедрения полимера возрастает численность макрофагов и клеточных элементов с признаками деструктивных изменений.

Появление большого числа клеток с явлениями деструкции, наиболее

вероятно, обусловлено прямым воздействием токсинов из места хронического воспаления. Рост численности макрофагов является следствием образования нежизнеспособных клеток, а также, поступления антигенных веществ из места имплантации ПМК: для элиминации клеток с деструктивными изменениями и детрита из различных структур лимфатических узлов.

Спустя 6–12 месяцев после операции во всех зонах лимфатических узлов, кроме лимфоидных узелков, становится больше ретикулярных клеток и тканевых базофилов, в фолликулах уменьшается митотическая активность и содержание иммуно- и плазмобластов.

Возрастание содержания клеточных элементов стромы и тканевых базофилов связано со значительной активностью развития соединительной ткани, которые к этому сроку приводят к достоверному увеличению ее объема в данных органах. Появление компонентов соединительной ткани начинается с увеличения количества ретикулярных клеток, которые замещают все другие клеточные элементы. Тканевые базофилы секретируют различные цитокины, необходимые для синтеза структур соединительной ткани. В связи с ее прогрессивным разрастанием в отделах лимфатических узлов падает количество зрелых и незрелых (способных к делению) иммунокомпетентных клеток.

В структурах мозгового вещества к концу эксперимента дополнительно снижается количество плазматических клеток, а в просвете синусов появляется много эозинофилов.

Уменьшение числа плазмоцитов, наиболее вероятно, обусловлено развитием соединительной ткани, когда иммунокомпетентные клетки в мягкотных тяжах и мозговых синусах постепенно замещаются клеточными элементами стромы.

Тогда как эозинофилия может быть обусловлена разными причинами. Основными из этих причин является то же развитие соединительной ткани и ангиогенез в ней или формирование сосудов из мозговых синусов. Также следует отметить возможность присоединения аллергического компонента к

воспалительному процессу, аллергизации организма как продуктами распада собственных тканей при длительном хроническом воспалении, так и кислыми продуктами деградации ПМК.

Тем не менее, ПМК являются самыми старыми и потенциально одними из самых интересных и полезных биodeградируемых искусственных полимеров из-за их происхождения из возобновляемых источников, управляемого синтеза, хороших механических свойств и исходной биологической совместимости.

Этот класс синтетических полимеров остается очень перспективным, что отражается в широком применении ПМК для адресной доставки в ткани различных препаратов и клеток, он входит в состав большинства матриц для клеточного культивирования и тканевой инженерии. Все это еще более значимо в свете последних данных о возможности управления процессами деградации этих полимеров через добавление в их состав различных веществ и направленных изменений их структуры: плотности, степени полимеризации и поперечных сшивок, размеров, глубины и разветвления пор на его поверхности.

ВЫВОДЫ

1. Полимер молочной кислоты после имплантации в подкожно-жировую клетчатку крыс индуцирует хроническую гранулематозную воспалительную реакцию с волнообразным течением и инкапсулируется соединительной тканью.

2. Материалы, приготовленные из полимера молочной кислоты, не являются полностью биodeградируемыми и присутствуют в подкожно-жировой клетчатке крыс в виде фрагментов, как минимум, в течение 1 года.

3. После имплантации полимера молочной кислоты в подкожно-жировую клетчатку крыс статистически значимые изменения в регионарных лимфатических узлах начинаются через полгода, когда возрастает процент соединительной ткани, а в мозговом веществе происходит трансформация части синусов в лимфатические сосуды.

4. В паренхиме и синусах лимфатических узлов спустя 6 и 12 месяцев после имплантации полимера молочной кислоты возрастает численность макрофагов и клеточных элементов с признаками деструктивных изменений, до 9 раз увеличивается содержание эозинофилов, снижается количество плазматических клеток, в 41,7 % наблюдений присутствуют многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой. Кроме того, во всех зонах лимфатических узлов, кроме лимфоидных узелков, становится больше ретикулярных клеток и тканевых базофилов, в фолликулах уменьшается митотическая активность и содержание иммуно- и плазмобластов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полилактиды, являющиеся «биodeградируемыми» согласно многочисленным литературным данным, в полной мере такими не являются. Подобные материалы, присутствуя длительное время в тканях организма, или полностью не разрушаются в течение жизни, или деградируют только через значительный промежуток времени. Целесообразно продолжение дальнейших исследований, чтобы точно предсказывать процессы деградации и выявлять все потенциальные риски, осложнения и побочные эффекты, связанные с применением биodeградируемых материалов этой группы. Необходимо учитывать, что длительное присутствие инородного тела в тканях организма создает проблему онкогенеза (эффект Оппенгеймера). Использование полилактидных материалов должно быть критически пересмотрено.

2. В связи с наличием хронического гранулематозного воспалительного процесса в тканях вокруг имплантированного полимера молочной кислоты, для профилактики различных осложнений необходимы разработка и проведение мероприятий, направленных на снижение интенсивности воспаления.

3. Возможность изменений регионарных лимфатических узлов после имплантации изделий из полимера молочной кислоты необходимо учитывать при выборе методов лечения и определении прогноза заболевания. Любое проводимое лечение (как консервативное, так и хирургическое) может улучшить лимфоток, но не приводит к обратному развитию соединительной ткани в регионарных лимфатических узлах. В связи с нарушением функций лимфатических узлов целесообразен поиск методов их сохранения и быстрого восстановления в процессе использования полилактидных материалов.

4. Задача создания новых имплантатов на основе полимера молочной кислоты сводится к синтезу материалов, достаточно прочных к сжатию капсулой, фрагментированию и без острых выступов, которые могут повредить окружающие ткани и поддерживать высокую активность перифокального воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, М. Г. Гематологический атлас / М. Г. Абрамов. – М. : Медицина, 1985. – 344 с.
2. Автандилов, Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1980. – 216 с.
3. Автандилов, Г. Г. Количественная морфология и математическое моделирование инфаркта миокарда / Г. Г. Автандилов, Н. И. Яблучанский, К. Д. Салбиев. – Новосибирск : Наука, 1984. – 288 с.
4. Автандилов, Г. Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистопатологии / Г. Г. Автандилов. – М. : РМАПО, 1996. – 256 с.
5. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 382 с.
6. Автандилов, Г. Г. Морфометрия в патологии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1973. – 248 с.
7. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии : учеб. пособие / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
8. Автандилов, Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1984. – 285 с.
9. Автандилов, Г. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса / Г. Г. Автандилов, Н. И. Яблучанский, В. Г. Губенко. – М. : Медицина, 1981. – 192 с.
10. Автандилов, Г. Г. Системный стереометрический анализ ультраструктур клеток / Г. Г. Автандилов, В. П. Невзоров, О. Ф. Невзорова. – Кишинев : Штиинца, 1984. – 166 с.
11. Бернет, Ф. М. Клеточная иммунология / Ф. М. Бернет. – М. : Мир, 1971. – 542 с.
12. Бородин, Ю. И. Анатомо-экспериментальное исследование

лимфатических путей и вен в нормальных условиях гемодинамики и при венозном застое : дис. ... д-ра мед. наук / Ю. И. Бородин. – Новосибирск, 1969. – 348 с.

13. Бородин, Ю. И. Динамика формирования окольного венозного русла и транспортные возможности подколенных лимфатических узлов после перевязки бедренной вены у собак / Ю. И. Бородин, Г. В. Томчик // Коллатеральное кровообращение. – Ивано-Франковск, 1967. – С. 330–332.

14. Бородин, Ю. И. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях / Ю. И. Бородин, В. Н. Григорьев. – Новосибирск : Наука, 1986. – 272 с.

15. Бородин, Ю. И. Морфофункциональные параллели между структурой, ангиоархитектоникой и транспортными возможностями лимфатических узлов в эксперименте / Ю. И. Бородин, Г. В. Томчик // Международный конгресс анатомов, гистологов и эмбриологов, 9-й : тез. докл. – Л., 1970. – С. 25.

16. Бородин, Ю. И. Патогенетические подходы к лимфокоррекции в клинике / Ю. И. Бородин, М. С. Любарский, А. В. Ефремов. – Новосибирск : Изд-во СибВО, 1997. – 185 с.

17. Бородин, Ю. И. Сорбционно-аппликационные и лимфотропные методы в комплексном лечении ожогов / Ю. И. Бородин, М. С. Любарский, А. Ю. Летягин. – Новосибирск : Изд-во СибВО, 1995. – 143 с.

18. Бородин, Ю. И. Сорбционно-лимфатический дренаж в гнойно-септической хирургии / Ю. И. Бородин, В. А. Труфакин, М. С. Любарский. – Бишкек; Новосибирск : Илим, 1996. – 346 с.

19. Буянов, В. М. Лимфология эндотоксикоза / В. М. Буянов, А. А. Алексеев. – М. : Медицина, 1990. – 272 с.

20. Вахрушев, И. В. Мезенхимальные клетки пульпы молочного зуба : цитофенотип и первичная оценка возможности применения в тканевой инженерии костной ткани / И. В. Вахрушев, Ю. Г. Суздальцева, В. В. Бурунова // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2010. – № 1. – С. 55–60.

21. Вейбель Э. Р. Морфометрия легких человека / Э. Р. Вейбель. – М. : Медицина, 1970. – 176 с.
22. Воспаление. Ненаркотические анальгетики : рук. для врачей. – М. : ИЦ Гера, 1997. – 436 с.
23. Гаврилин, В. Н. Влияние накопления поливинилпирролидона в синусоидальных клетках печени на характер токсического повреждения органа / В. Н. Гаврилин, В. А. Шкурупий // Бюл. СО РАМН. – 1995. – № 2. – С. 24–28.
24. Гаврилин, В. Н. Структурная организация печени и лимфатических узлов после введения лизосомотропных препаратов : дис. ... д-ра биол. наук / В. Н. Гаврилин. – Новосибирск, 1997. – 320 с.
25. Глаголев, А. А. Геометрические методы количественного анализа агрегатов под микроскопом / А. А. Глаголев. – Львов : Госгеолитиздат, 1941. – 263 с.
26. Горчаков, В. Н. Морфологические методы исследования сосудистого русла / В. Н. Горчаков. – Новосибирск : СО РАМН, 1997. – 440 с.
27. Добрякова, О. Б. Аугментационная маммопластика силиконовыми эндопротезами / О. Б. Добрякова, Н. Н. Ковынецев. – М. : МОК ЦЕНТР, 2000. – 148 с.
28. Елисеев, В. Г. Основы гистологии и гистологической техники / В. Г. Елисеев, М. Я. Субботин, Ю. И. Афанасьев. – М. : Медицина, 1967. – 268 с.
29. Жданов, Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы / Д. А. Жданов. – Л. : Медгиз, 1952. – 336 с.
30. Зербино, Д. Д. Гистопатология лимфатических узлов при хронической недостаточности кровообращения / Д. Д. Зербино // Материалы о морфофункциональных особенностях лимфатической системы. – Киев, 1966. – С. 109–115.
31. Зербино, Д. Д. Клиническая хирургия лимфатической системы / Д. Д. Зербино // Клиническая хирургия. – 1971. – № 7. – С. 80–85.
32. Зербино, Д. Д. Общая патология лимфатической системы / Д. Д. Зербино. – Киев : Здоров'я, 1974. – 160 с.

33. Изменения тканей и регионарных лимфатических узлов крыс при хроническом воспалительном процессе в условиях применения интерлейкина-2 / И. В. Майбородин [и др.] // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 1. – С. 43–48.
34. Истманова, Т. С. Функциональная гематология / Т. С. Истманова, В. А. Алмазов, С. В. Канаев. – Л. : Медицина, 1973. – 311 с.
35. Кати́нас, Г. С. К методике анализа количественных показателей в цитологии / Г. С. Кати́нас, Ю. З. Полонский // Цитология. – 1970. – Т. 12, № 3. – С. 399–403.
36. Кудрявцев, А. А. Клиническая гематология животных / А. А. Кудрявцев, Л. А. Кудрявцева, Т. И. Привольнев. – М. : Колос, 1974. – 320 с.
37. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция : рук. для врачей / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1990. – 592 с.
38. Кулаков, А. А. Процессы регенерации в костных дефектах при имплантации в них композиционного материала различной плотности на основе полилактида, наполненного гидроксиапатитом / А. А. Кулаков, А. С. Григорьян, Л. И. Кротова // Стоматология. – 2009. – № 1. – С. 17–23.
39. Курбангалеев, С. М. Актуальные вопросы гнойной хирургии / С. М. Курбангалеев, О. И. Елецкая, А. А. Зыков. – Л. : Медицина, 1977. – 311 с.
40. Курбангалеев, С. М. Гнойная инфекция в хирургии / С. М. Курбангалеев. – М. : Медицина, 1985. – 272 с.
41. Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – Киев : Віща школа, 1983. – 383 с.
42. Лейн-Петтер, У. Обеспечение научных исследований лабораторными животными / У. Лейн-Петтер. – М. : Медицина, 1964. – 194 с.
43. Лилли, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М. : Мир, 1969. – 648 с.
44. Майбородин, И. В. Варианты и стадии склероза регионарных лимфатических узлов при лимфедеме / И. В. Майбородин, А. И. Шевела, Л. В.

Титова // Арх. патол. – 1998. – Т. 60, № 2. – С. 47–51.

45. Майбородин, И. В. Количество тучных клеток как индикатор ангиогенеза в аутотрансплантированных тканях / И. В. Майбородин, А. В. Домников, К. П. Ковалевский // Морфология. – 2003. – Т. 124, № 6. – С. 66–70.

46. Майбородин, И. В. Особенности реакции тканей крыс на внутрибрюшинные имплантаты из биodeградируемого полигидроксиалканоата / И. В. Майбородин, А. И. Шевела, В. В. Анищенко // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 2. – С. 62–66.

47. Майбородин, И. В. Реакция тканей крыс на имплантацию полигидроксиалканоата в состоянии пленок и ультратонких волокон / И. В. Майбородин, А. И. Шевела, В. В. Морозов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 9. – С. 365–370.

48. Марквичева, Е. А. Биodeградируемые полимерные микрочастицы с экстрактами лекарственных растений: получение с помощью сверхкритического диоксида углерода и применение для репарации тканей / Е. А. Марквичева, Е. Н. Антонов, А. В. Попова // Биомед. химия. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 479–488.

49. Морфологические изменения лимфатической системы у больных с лимфедемой нижних конечностей / Ю. И. Бородин [и др.] // Клінічна хірургія. – 2000. – № 5 (687). – С. 25–28.

50. Непомнящих, Л. М. Морфометрия и стереология гипертрофии сердца / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Г. И. Непомнящих. – Новосибирск : Наука, 1986. – 303 с.

51. Общая анатомия лимфатической системы / Ю. И. Бородин [и др.]. – Новосибирск : Наука, 1990. – 243 с.

52. Особенности ангиогенеза после имплантации пленок из полигидроксиалканоата с адсорбированными мультипотентными стромальными стволовыми клетками костномозгового происхождения / И. В. Майбородин [и др.] // Морфология. – 2013. – Т. 143, № 1. – С. 41–47.

53. Особенности тканевых реакций при абсорбции лизируемых шовных материалов / И. В. Кузнецова [и др.] // Морфология. – 2013. – Т. 144, № 4. – С. 53–59.
54. Панченков, Р. Т. Лимфостимуляция / Р. Т. Панченков, И. В. Ярема, Н. Н. Сильманович. – М. : Медицина, 1986. – 240 с.
55. Паховые лимфатические узлы человека при сочетанном поражении венозного и лимфатического русла нижней конечности / И. В. Майбородин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2003. – № 3. – С. 57–63.
56. Пирс, Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М. : Изд-во иностр. лит-ры, 1964. – 964 с.
57. Плохинский, Н. А. Биометрия / Н. А. Плохинский. – М. : Изд-во МГУ, 1970. – 368 с.
58. Поликар, А. Физиология и патология лимфоидной системы / А. Поликар. – М. : Медицина, 1965. – 210 с.
59. Прокофьев, В. Ф. Лимфоузлы при артериальной ишемии / В. Ф. Прокофьев // Лимфатические и кровеносные пути. – Новосибирск, 1976. – С. 143–144.
60. Русняк, И. Физиология и патология лимфообращения / И. Русняк, М. Фёльди, Д. Сабо. – Будапешт, 1957. – 856 с.
61. Сапин, М. Р. Внеорганные пути транспорта лимфы / М. Р. Сапин, Э. И. Борзяк. – М. : Медицина, 1982. – 264 с.
62. Сапин, М. Р. Лимфатический узел / М. Р. Сапин, Н. А. Юрина, Л. Е. Этинген. – М. : Медицина, 1978. – 272 с.
63. Саркисов, Д. С. Микроскопическая техника : рук. для врачей и лаборантов / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
64. Сахаров, П. П. Лабораторные животные / П. П. Сахаров, А. И. Метелкин, Е. И. Гудкова – М. : Медгиз, 1952. – 316 с.
65. Струков, А. И. Воспаление / А. И. Струков, В. С. Пауков, О. Я. Кауфман // Общая патология человека. – М. : Медицина, 1990. – Т. 2. – С. 3–74.

66. Структурная организация трансплантированных комплексов тканей на сосудистой ножке / И. В. Майбородин, М. С. Любарский, А. В. Домников, К. П. Ковалевский // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2001. – № 3. – С. 50–55.
67. Тканевые реакции при деградации имплантатов из полилактида в организме / И. В. Майбородин [и др.] // Морфология. – 2013. – Т. 143, № 3. – С. 59–65.
68. Хлопина, И. Д. К вопросу о реактивных изменениях структуры лимфатических узлов при атеросклерозе человека / И. Д. Хлопина, В. И. Михалочкина // Сборник научных трудов Витебского медицинского института. – 1964. – Т. 2. – С. 35–40.
69. Христюкова, Н. Б. Возможности применения стереологического анализа в изучении структурной организации клеток и тканей / Н. Б. Христюкова, А. Г. Шилов // Применение стереологических методов в цитологии. – Новосибирск, 1974. – С. 54–62.
70. Цыб, А. Ф. Лимфатические сосуды и узлы нижних конечностей в рентгеноскопическом изображении / А. Ф. Цыб, И. Х. Мухамеджанов, А. И. Дергачев // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1980. – № 6. – С. 58–62.
71. Чернух, А. М. Воспаление / А. М. Чернух. – М. : Медицина, 1979. – 448 с.
72. Чернух, А. М. Кожа / А. М. Чернух, Е. П. Фролов. – М. : Медицина, 1982. – 412 с.
73. Шахламов, В. А. Ультраструктура артериального и венозного отделов капилляров / В. А. Шахламов // Арх. анатомии гистологии и эмбриологии. – 1967. – Т. 52, № 1. – С. 24–31.
74. Юрина, Н. А. Механизмы ранних изменений в системе крови после аллотрансплантации и введения антигена / Н. А. Юрина // Ранние проявления тканевой несовместимости. – М., 1976. – С. 103–104.
75. Abramo, A. C. Late spontaneous extrusion of a texturized silicone gel mammary implant / A. C. Abramo, S. G. Casas, A. A. Dorta // Aesthetic Plast. Surg.

– 1999. – Vol. 23, № 6. – P. 433–436.

76. Alst, van M. ABC's of bioabsorption: application of lactide based polymers in fully resorbable cardiovascular stents / M. Alst van, M. J. Eenink, M. A. Kruft // *Eur. Intervention.* – 2009. – Vol. 5. – Suppl. F. – P. F23–27.

77. Anitua, E. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities / E. Anitua, A. T. Nurden // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2006. – Vol. 77, № 2. – P. 285–293.

78. Anitua, E. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration / E. Anitua, I. Andia, B. Ardanza // *Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 91, № 1. – P. 4–15.

79. Anitua, E. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture / E. Anitua, I. M. Andia, Sanchez // *J. Orthop. Res.* – 2005. – Vol. 23. – № 2. – P. 281–286.

80. Anitua, E. Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface / E. Anitua // *J. Oral. Implant.* – 2006. – Vol. 32, № 2. – P. 72–76.

81. Anitua, E. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies / E. Anitua, M. Sanchez, A. T. Nurden // *Trends Biotechnol.* – 2006. – Vol. 24, № 5. – P. 227–234.

82. Anitua, E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery / E. Anitua // *Pract. Proc. Aesthet. Dent.* – 2001. – Vol. 13, № 6. – P. 487–493.

83. Ankola, D. D. Nanoparticles made of multi-block copolymer of lactic acid and ethylene glycol containing periodic side-chain carboxyl groups for oral delivery of cyclosporine A / D. D. Ankola, A. Battisti, R. Solaro // *J. R. Soc. Interface.* – 2010. – Vol. 7, Suppl. 4. – P. S475–481.

84. Antibody targeting of camptothecin-loaded PLGA nanoparticles to tumor cells / P. A. McCarron [et al.] // *Bioconjug. Chem.* – 2008. – Vol. 19. – № 8. – P. 1561–1569.

85. Archer, R. K. Studies with eosinophil leucocytes isolated from the blood the horse / R. K. Archer // *Br. J. Haemat.* – 1960. – № 6. – P. 229–241.

86. Ashammakhi, N. Histological evaluation of poly(L-lactide/epsilon-caprolactone) membrane implanted subcutaneously in rats / N. Ashammakhi, A. Papp, R. Sayed // *Ann. Chir. Gynaecol.* – 1999. – Vol. 88, № 4. – P. 313–317.
87. Azzali, G. The "mode" of lymphocyte extravasation through HEV of Peyer's patches and its role in normal homing and inflammation / G. Azzali, M. L. Arcari, G. F. Caldara // *Microvasc. Res.* – 2007. – Epub ahead of print.
88. Baeke, J. L. Breast deformity caused by anatomical or teardrop implant rotation / J. L. Baeke // *Plast. Rec. Surg.* – 2002. – Vol. 109, № 7. – P. 2555–2564.
89. Baekkevold, E. S. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules / E. S. Baekkevold, M. Roussigné, T. Yamanaka // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163, № 1. – P. 69–79.
90. Bähr, W. Biodegradable osteosynthesis material for stabilization of midface fractures: experimental investigation in sheep / W. Bähr, A. Stricker, R. Gutwald // *J. Craniomax. Surg.* – 1999. – Vol. 27, № 1. – P. 51–57.
91. Baker, J. L. Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants / J. L. Baker, M. L. Chandler, R. R. LeVier // *Plast. Rec. Surg.* – 1981. – Vol. 68. – № 6. – P. 905–912.
92. Barber, F. A. Long-term degradation of a poly-lactide co-glycolide/ β -tricalcium phosphate biocomposite interference screw / F. A. Barber, W. D. Dockery, S. A. Hrnack // *Arthroscopy.* – 2011. – Vol. 27. – № 5. – P. 637–643.
93. Beekman, W. H. Life span of silicone gel-filled mammary prostheses / W. H. Beekman, R. Feitz, J. J. Hage // *Plast. Rec. Surg.* – 1997. – Vol. 100, № 7. – P. 1723–1726.
94. Beumer, G. J. Biocompatibility of a biodegradable matrix used as a skin substitute: an in vivo evaluation / G. J. Beumer, C. A. Blitterswijk van, M. Ponc // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 1994. – Vol. 28, № 5. – P. 545–552.
95. Bhattacharyya, S. S. Poly (lactide-co-glycolide) acid nanoencapsulation of a synthetic coumarin: cytotoxicity and bio-distribution in mice, in cancer cell line and interaction with calf thymus DNA as target / S. S. Bhattacharyya, S. Paul, A. De // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 253, № 3. – P. 270–281.

96. Bjerke, K. Immunoglobulin- and J chain-producing cells associated with lymphoid follicles in the human appendix, colon and ileum, including Peyer's patches / K. Bjerke, P. Brandtzaeg // Clin. Exp. Immunol. – 1986. – Vol. 64, № 2. – P. 432–441.
97. Bommana, M. M. In vivo brain microdialysis to evaluate FITC-dextran encapsulated immunopegylated nanoparticles / M. M. Bommana, B. Kirthivasan, E. Squillante // Drug Deliv. – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 298–306.
98. Bos, R. R. Bone-plates and screws of bioabsorbable poly (L-lactide) – an animal pilot study / R. R. Bos, F. R. Rozema, G. Boering // Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 1989. – Vol. 27, № 6. – P. 467–476.
99. Bos, R. R. Degradation of and tissue reaction to biodegradable poly(L-lactide) for use as internal fixation of fractures: a study in rats / R. R. Bos, F. R. Rozema // Biomaterials. – 1991. – Vol. 12, № 1. – P. 32–36.
100. Brandtzaeg, P. Human Peyer's patches: lympho-epithelial relationships and characteristics of immunoglobulin-producing cells / P. Brandtzaeg, K. Bjerke // Immunol. Invest. – 1989. – Vol. 18, № 1–4. – P. 29–45.
101. Brandtzaeg, P. Review article: Homing of mucosal immune cells – a possible connection between intestinal and articular inflammation / P. Brandtzaeg // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11, Suppl 3. – P. 24–37; dis. 37–39.
102. Browse, N. L. The diagnosis and management of primary lymphedema / N. L. Browse // J. Vasc. Surg. – 1986. – Vol. 3, № 1. – P. 181–184.
103. Bünger, C. M. Iliac anastomotic stenting with a biodegradable poly-L-lactide stent: a preliminary study after 1 and 6 weeks / C. M. Bünger, N. Grabow, K. Sternberg // J. Endovasc. Ther. – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 539–548.
104. Carlyle, W. C. Enhanced drug delivery capabilities from stents coated with absorbable polymer and crystalline drug / W. C. Carlyle, J. B. McClain, A. R. Tzafriri // J. Control Release. – 2012. – Vol. 162, № 3. – P. 561–567.
105. Casley-Smith, J. R. The lymphatic system in inflammation / J. R. Casley-Smith // The inflammatory process. – 2nd ed. – New York, 1973. – Vol. 2. – P. 161–204.

106. Casley-Smith, J. The structure and Functioning of the Blood vessels, Interstitial tissues and Lymphatics / J. Casley-Smith // *Lymphangiology*. – Stuttgart; New York : Schattauer, 1983. – Ch. 2. – P. 27–143.
107. Chaney, E. J. Lymphatic biodistribution of polylactide nanoparticles / E. J. Chaney, L. Tang, R. Tong // *Mol. Imaging*. – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 153–162.
108. Chen, F. Multifunctional Eu³⁺/Gd³⁺ dual-doped calcium phosphate vesicle-like nanospheres for sustained drug release and imaging / F. Chen, P. Huang, Y. J. Zhu // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33, № 27. – P. 6447–6455.
109. Chen, Y. C. Effects of surface modification of PLGA-PEG-PLGA nanoparticles on loperamide delivery efficiency across the blood-brain barrier / Y. C. Chen, W. Y. Hsieh, W. F. Lee // *J. Biomater. Appl.* – 2011. – Epub ahead of print.
110. Cherup, L. L. Measurement of capsular contracture: the conventional breast implant and the Pittsburgh implant / L. L. Cherup, J. F. Antaki, M. D. Liang // *Plast. Rec. Surg.* – 1989. – Vol. 84, № 6. – P. 893–901.
111. Chorny, M. Site-specific delivery of dexamethasone from biodegradable implants reduces formation of pericardial adhesions in rabbits / M. Chorny, D. Mishaly // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2006. – Vol. 78, № 2. – P. 276–282.
112. Choung, H. K. Slow-releasing paclitaxel in polytetrafluoroethylene/polylactide-co-glycolide laminate delays adjustment after strabismus surgery in rabbit model / H. K. Choung, S. E. Jin, M. J. Lee // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49, № 12. – P. 5340–5345.
113. Chyczewska, E. Morphology of mast cells in experimental pulmonary fibrosis induced with bleomysin / E. Chyczewska, L. Chyczewski, M. Barczyk // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 1995. – Vol. 63, Suppl 2. – P. 87–92.
114. Cimpeanu, L. Morphological changes of the periarticular lymph glands in atherosclerotic lesions of the aged / L. Cimpeanu, M. Castiniu // *International Conference Gerontology*. – Budapest, 1966. – P. 147–154.
115. Coleman, D. J. The role of the contractile fibroblast in the capsules around tissue expanders and implants / D. J. Coleman, D. T. Sharpe, I. L. Naylor // *Br. J. Plast. Surg.* – 1993. – Vol. 46, № 7. – P. 547–556.

116. Contreras, J. Intracellular uptake and trafficking of difluoroboron dibenzoylmethane-poly lactide nanoparticles in HeLa cells / J. Contreras, J. Xie, Y. J. Chen // *ACS Nano*. – 2010. – Vol. 4, № 5. – P. 2735–2747.
117. Cu, Y. In vivo distribution of surface-modified PLGA nanoparticles following intravaginal delivery / Y. Cu, C. J. Booth, W. M. Saltzman // *J. Control Release*. – 2011. – Vol. 156, № 2. – P. 258–264.
118. Davis, S. S. The use of soluble polymers and polymer microparticles to provide improved vaccine responses after parenteral and mucosal delivery / S. S. Davis // *Vaccine*. – 2006. – Vol. 24, Suppl 2. – P. S2–7–10.
119. Day, R. M. In vivo characterisation of a novel bioresorbable poly(lactide-co-glycolide) tubular foam scaffold for tissue engineering applications / R. M. Day, A. R. Boccaccini, V. Maquet // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2004. – Vol. 15, № 6. – P. 729–734.
120. Desilets, C. P. Development of synthetic bone-repair materials for craniofacial reconstruction / C. P. Desilets, L. J. Marden, A. L. Patterson // *J. Craniofac. Surg.* – 1990. – Vol. 1, № 3. – P. 150–153.
121. Destache, C. J. Antiretroviral release from poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles in mice / C. J. Destache, T. Belgum, M. Goede // *J. Antimicrob. Chem.* – 2010. – Vol. 65, № 10. – P. 2183–2187.
122. Devadasu, V. R. Tissue localization of nanoparticles is altered due to hypoxia resulting in poor efficacy of curcumin nanoparticles in pulmonary hypertension / V. R. Devadasu, R. M. Wadsworth, M. N. Ravi Kumar // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2012. – Vol. 80, № 3. – P. 578–584.
123. Ding, Y. Effect of absorbable poly-DL-lactide rods on experimental fracture healing / Y. Ding, Y. Song, J. Wang // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 708–712.
124. Dong, M. Pulmonary delivery and tissue distribution of aerosolized antisense 2'-O-Methyl RNA containing nanoplexes in the isolated perfused and ventilated rat lung / M. Dong, T. E. Mürdter, C. Philippi // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2012. – Vol. 81, № 3. – P. 478–485.

125. Dong, M. Tissue slice model of human lung cancer to investigate telomerase inhibition by nanoparticle delivery of antisense 2'-O-methyl-RNA / M. Dong, C. Philippi, B. Loretz // *Int. J. Pharm.* – 2011. – Vol. 419, № 1–2. – P. 33–42.

126. Donnelly, R. F. Microneedle-mediated intradermal nanoparticle delivery: Potential for enhanced local administration of hydrophobic pre-formed photosensitisers / R. F. Donnelly, D. I. Morrow, F. Fay // *Photodiagnos. Photodyn. Ther.* – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 222–231.

127. Duan, Y. A preliminary study on MeO-PEG-PLGA-PEG-OMe nanoparticles as intravenous carriers / Y. Duan, J. Xu // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2008. – Vol. 87, № 2. – P. 515–523.

128. Eitenmüller, J. Semirigid plate osteosyntheses using absorbable polymers as temporary implants. II. Animal experiment studies / J. Eitenmüller, L. Gerlach, T. Schmickal // *Chirurg.* – 1987. – Vol. 58, № 12. – P. 831–839.

129. Eitenmüller, J. Surgical treatment of ankle joint fractures with biodegradable screws and plates of poly-L-lactide / J. Eitenmüller, A. David, A. Pommer // *Chirurg.* – 1996. – Vol. 67, № 4. – P. 413–418.

130. Elias, R. M. Decreased lymphatic pumping after intravenous endotoxin administration in sheep / R. M. Elias, M. G. Johnston, A. Hayashi // *Am. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 253, № 6. – P. 1349–1357.

131. Elovic, A. Expression of transforming growth factors- α and β 1 messenger RNA and product by eosinophils in nasal polyps / A. Elovic, D. T. Wong, P. F. Weller // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1994. – Vol. 93, № 5. – P. 864–869.

132. Esmaeili, F. Cellular cytotoxicity and in-vivo biodistribution of docetaxel poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles / F. Esmaeili, R. Dinarvand, M. H. Ghahremani // *Anticancer Drugs.* – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 43–52.

133. Establishing a model spinal cord injury in the African green monkey for the preclinical evaluation of biodegradable polymer scaffolds seeded with human neural stem cells / C. D. Pritchard [et al.] // *J. Neurosci. Methods.* – 2010. – Vol. 188, № 2. – P. 258–269.

134. Expression of cyclooxygenase-2 in the periprosthetic capsule surrounding a silicone shell implant in the rat / A. L. McLean [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 2002. – Vol. 48. – № 3. – P. 292–297.

135. Farid, W. O. Minor pathological changes are induced by naltrexone-poly(DL-lactide) implants in pregnant rats / W. O. Farid, D. McCallum, R. J. Tait // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2009. – Vol. 91, № 4. – P. 964–974.

136. Farstad, I. N. Immunoglobulin A cell distribution in the human small intestine: phenotypic and functional characteristics / I. N. Farstad, H. Carlsen // *Immunology.* – 2000. – Vol. 101, № 3. – P. 354–363.

137. Fei, J. Efficacy of a norvancomycin-loaded, PDLLAcoated plate in preventing early infection of rabbit tibia fracture / J. Fei, H. J. Yu, C. J. Pan // *Orthopedics.* – 2010. – Vol. 33, № 5. – P. 316–327.

138. Feldberg, W. A new concept of temperature control in the hypothalamus / W. Feldberg // *Proc. Soc. Med.* – 1965. – № 58. – P. 395–404.

139. Feng, S. W. Static magnetic field exposure promotes differentiation of osteoblastic cells grown on the surface of a poly-L-lactide substrate / S. W. Feng, Y. J. Lo, W. J. Chang // *Med. Biol. Eng. Comp.* – 2010. – Vol. 48, № 8. – P. 793–798.

140. Fennis, J. P. Reconstruction of the mandible with a poly(D,L-lactide) scaffold, autogenous corticocancellous bone graft, and autogenous platelet-rich plasma: an animal experiment / J. P. Fennis, P. J. Stoelinga, M. A. Merckx // *Tissue Eng.* – 2005. – Vol. 11, № 7–8. – P. 1045–1053.

141. Fibroblast migration and collagen deposition during dermal wound healing: mathematical modelling and clinical implications / S. McDougall, J. Dallan, J. Sherratt, P. Maini // *Philos Transact. A Math. Phys. Eng. Sci.* – 2006. – Vol. 364. – № 1843. – P. 1385–1405.

142. Foldi, M. Diseases of lymphatics and lymph circulation / M. Foldi. – Springfield, 1969. – 346 p.

143. Fredriksson, M. I. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis / M. I. Fredriksson, A. K. Gustafsson, K. G. Bergstrom // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 74, № 2. – P. 219–224.

144. Fujimori, H. Intravital demonstration of modulation of T lymphocyte migration by CINC/gro in rat Peyer's patches / H. Fujimori, S. Miura, S. Koseki // *Digestion*. – 2001. – Vol. 63, Suppl. 1. – P. 97–102.
145. Gabriel, S. E. Complications leading to surgery after breast implantation / S. E. Gabriel, J. E. Woods, W. M. O'Fallon // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336, № 10. – P. 677–682.
146. Gan, C. W. Transferrin-conjugated nanoparticles of poly(lactide)-D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate diblock copolymer for targeted drug delivery across the blood-brain barrier / C. W. Gan, S. S. Feng // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31, № 30. – P. 7748–7757.
147. Garg, N. K. Mucosal delivery of vaccines: role of mucoadhesive/biodegradable polymers / N. K. Garg, S. Mangal, H. Khambete // *Rec. Pat. Drug Deliv. Formul.* – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 114–128.
148. Gavenis, K. BMP-7-loaded PGLA microspheres as a new delivery system for the cultivation of human chondrocytes in a collagen type I gel: the common nude mouse model / K. Gavenis, U. Schneider, J. Groll // *Int. J. Art. Org.* – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 45–53.
149. Gayou, R. Capsular contraction around silicone mammary prostheses / R. Gayou, R. Rudolph // *Ann. Plast. Surg.* – 1979. – Vol. 2, № 1. – P. 62–71.
150. Giovino, C. Development and characterisation of chitosan films impregnated with insulin loaded PEG-b-PLA nanoparticles (NPs): a potential approach for buccal delivery of macromolecules / C. Giovino, I. Ayensu, J. Tetteh // *Int. J. Pharm.* – 2012. – Vol. 428, № 1–2. – P. 143–151.
151. Gogolewski, S. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA) / S. Gogolewski, M. Jovanovic, S. M. Perren // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 1993. – Vol. 27, № 9. – P. 1135–1148.
152. Goodsell, A. Beta7-integrin-independent enhancement of mucosal and systemic anti-HIV antibody responses following combined mucosal and systemic gene delivery / A. Goodsell, F. Zhou, S. Gupta // *Immunology*. – 2008. – Vol. 123, №

3. – P. 378–389.

153. Guerrero, S. Ketotifen-loaded microspheres prepared by spray-drying poly(D,L-lactide) and poly(D,L-lactide-co-glycolide) polymers: characterization and in vivo evaluation / S. Guerrero, E. Muñiz, C. Teijón // *J. Pharm. Sci.* – 2008. – Vol. 97, № 8. – P. 3153–3169.

154. Guyton, A. C. Dynamics and control of the body fluids circulatory physiology / A. C. Guyton, A. C. Taylor, H. J. Granger. – Philadelphia : NASA, 1975. – 396 p.

155. Haerdi-Landerer M. C. In vitro cell compatibility and antibacterial activity of microencapsulated doxycycline designed for improved localized therapy of septic arthritis / M. C. Haerdi-Landerer, M. M. Suter, A. Steiner // *J. Antimicrob. Chem.* – 2008. – Vol. 61, № 2. – P. 332–340.

156. Haferkamp, O. Vascular transformation of lymph node sinuses due to venous obstruction / O. Haferkamp, W. Rosenau, K. Lennert // *Arch. Pathol.* – 1971. – Vol. 92, № 2. – P. 81–83.

157. Han, J. Co-electrospun blends of PLGA, gelatin, and elastin as potential nonthrombogenic scaffolds for vascular tissue engineering / J. Han, P. Lazarovici, C. Pomerantz // *Biomacromolecules.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 399–408.

158. Hara, K. Histological examination of PLGA nanospheres for intratracheal drug administration / K. Hara, H. Tsujimoto // *Int. J. Pharm.* – 2008. – Vol. 356, № 1–2. – P. 267–273.

159. Hasegawa, Y. The long-term behavior of poly-L-lactide screws in a minipig fracture model: preliminary report / Y. Hasegawa, S. Sakano, T. Iwase // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2002. – Vol. 63, № 6, P. 679–685.

160. Hawley, A. E. Lymph node localisation of biodegradable nanospheres surface modified with poloxamer and poloxamine block co-polymers / A. E. Hawley, L. Illum, S. S. Davis // *FEBS Lett.* – 1997. – Vol. 400, № 3. – P. 319–323.

161. Hawley, A. E. Preparation of biodegradable, surface engineered PLGA nanospheres with enhanced lymphatic drainage and lymph node uptake / A. E. Hawley, L. Illum, S. S. Davis // *Pharm. Res.* – 1997. – Vol. 14, № 5. – P. 657–661.

162. He, L. Synergistic effects of electrospun PLLA fiber dimension and pattern on neonatal mouse cerebellum C17.2 stem cells / L. He, S. Liao, D. Quan // *Acta Biomater.* – 2010. – Vol. 6, № 8. – P. 2960–2969.
163. He, X. Cytotoxicity of Paclitaxel in biodegradable self-assembled core-shell poly(lactide-co-glycolide ethylene oxide fumarate) nanoparticles / X. He, J. Ma, A. E. Mercado // *Pharm. Res.* – 2008. – Vol. 25, № 7. – P. 1552–1562.
164. Head, J. R. Lymphatic vessels in the uterine endometrium of virgin rats / J. R. Head, L. L. Seeling // *J. Reprod. Immunol.* – 1984. – Vol. 6, № 3. – P. 157–166.
165. Heidemann, W. Degradation of poly(D,L)lactide implants with or without addition of calciumphosphates in vivo / W. Heidemann, S. Jeschkeit, K. Ruffieux // *Biomaterials.* – 2001. – Vol. 22, № 17. – P. 2371–2381.
166. Hietala, E. M. Biodegradation of the copolymeric polylactide stent. Long-term follow-up in a rabbit aorta model / E. M. Hietala, U. S. Salminen, A. Ståhls // *J. Vasc. Res.* – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 361–369.
167. Histopathological characterization of melorheostosis / K. Hoshi [et al.] // *Orthopedics.* – 2001. – Vol. 24, № 3. – P. 273–277.
168. Hokugo, A. Augmented bone regeneration activity of platelet-rich plasma by biodegradable gelatin hydrogel / A. Hokugo, M. Ozeki, O. Kawakami // *Tissue Eng.* – 2005. – Vol. 11, № 7–8. – P. 1224–1233.
169. Holder, W. D. Jr Cellular ingrowth and thickness changes in poly-L-lactide and polyglycolide matrices implanted subcutaneously in the rat / W. D. Holder Jr, H. E. Gruber, A. L. Moore // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 1998. – Vol. 41, № 3. – P. 412–421.
170. Hollinger, J. O. Preliminary report on the osteogenic potential of a biodegradable copolymer of polyactide (PLA) and polyglycolide (PGA) / J. O. Hollinger // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 1983. – Vol. 17, № 1. – P. 71–82.
171. Hoshino, M. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis / M. Hoshino, M. Takahashi, N. Aoike // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 107, № 2. – P. 295–301.

172. Hu, K. Lactoferrin conjugated PEG-PLGA nanoparticles for brain delivery: preparation, characterization and efficacy in Parkinson's disease / K. Hu, Y. Shi, W. Jiang // *Int. J. Pharm.* – 2011. – Vol. 415, № 1–2. – P. 273–283.

173. Huang, Y. Bone marrow stromal cells cultured on poly(lactide-co-glycolide)/nano-hydroxyapatite composites with chemical immobilization of Arg-Gly-Asp peptide and preliminary bone regeneration of mandibular defect thereof / Y. Huang, J. Ren, T. Ren // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 993–1003.

174. Hulse, G. K. Biodegradability of naltrexone-poly(DL) lactide implants in vivo assessed under ultrasound in humans / G. K. Hulse, V. H. Low, V. Stalenberg // *Addict Biol.* – 2008. – Vol. 13, № 3–4. – P. 364–372.

175. Hulse, G. K. Histological changes over time around the site of sustained release naltrexone-poly(DL-lactide) implants in humans / G. K. Hulse, V. Stalenberg, D. McCallum // *J. Control Release.* – 2005. – Vol. 108, № 1. – P. 43–55.

176. Iamaroon, A. Increase of mast cells and tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma / A. Iamaroon, S. Pongsiriwet, S. Jittidecharaks // *J. Oral Pathol. Med.* – 2003. – Vol. 32, № 4. – P. 195–199.

177. Idris, S. B. Polyester copolymer scaffolds enhance expression of bone markers in osteoblast-like cells / S. B. Idris, K. Arvidson, P. Plikk // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2010. – Vol. 94, № 2. – P. 631–639.

178. Ikada, Y. Enhancement of bone formation by drawn poly(L-lactide) / Y. Ikada, Y. Shikinami, Y. Hara // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 1996. – Vol. 30, № 4. – P. 553–558.

179. Intralymphatic steroid therapy for lymphoedema: preliminary studies / N. C. Fyfe, D. L. Rutt, J. M. Edwards, J. B. Kinmonth // *Lymphology.* – 1982. – Vol. 15, № 1. – P. 23–28.

180. Iwasaki, Y. Reduction of surface-induced inflammatory reaction on PLGA/MPC polymer blend / Y. Iwasaki, S. Sawada, K. Ishihara // *Biomaterials.* – 2002. – Vol. 23, № 18. – P. 3897–3903.

181. Jabbarzadeh, E. VEGF-incorporated biomimetic poly(lactide-co-

glycolide) sintered microsphere scaffolds for bone tissue engineering / E. Jabbarzadeh, M. Deng, Q. Lv // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2012. – Vol. 100, № 8. – P. 2187–2196.

182. Jacob, T. A nanotechnology-based delivery system: Nanobots. Novel vehicles for molecular medicine / T. Jacob, K. Hemavathy // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 159–167.

183. Jain, A. K. PEG-PLA-PEG block copolymeric nanoparticles for oral immunization against hepatitis B / A. K. Jain, A. K. Goyal, N. Mishra // Int. J. Pharm. – 2010. – Vol. 387, № 1–2. – P. 253–262.

184. Jain, J. P. Amphotericin-B-loaded polymersomes formulation (PAMBO) based on (PEG)₃-PLA copolymers: an in vivo evaluation in a murine model / J. P. Jain, M. Jatana, A. Chakrabarti // Mol. Pharm. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 204–212.

185. Jansen, K. Long-term regeneration of the rat sciatic nerve through a biodegradable poly(DL-lactide-epsilon-caprolactone) nerve guide: tissue reactions with focus on collagen III/IV reformation / K. Jansen, M. F. Meek, J. F. van der Werff // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2004. – Vol. 69, № 2. – P. 334–341.

186. Jewell, C. M. In situ engineering of the lymph node microenvironment via intranodal injection of adjuvant-releasing polymer particles / C. M. Jewell, S. C. López, D. J. Irvine // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108, № 38. – P. 15745–15750.

187. Johnston, B. Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration / B. Johnston, E. C. Butcher // Semin. Immunol. – 2002. – Vol. 14, № 2. – P. 83–92.

188. Jong, de W. H. Tissue response to partially in vitro predegraded poly-L-lactide implants / W. H. Jong de, J. Eelco Bergsma, J. E. Robinson // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26, № 14. – P. 1781–1791.

189. Jorquera, F. Tolerance, reliability and efficiency of inflatable breast implants after breast reconstruction. Retrospective study of 101 consecutive cases / F. Jorquera, N. Gounot, R. Lopez // Ann. Chir. Plast. Esthet. – 2000. – Vol. 45, № 2. – P. 90–96.

190. Joseph-Silverstein, J. Endothelial cell growth factors and the vessel wall / J. Joseph-Silverstein, D. B. Rifkin // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1987. – Vol. 13, № 4. – P. 504–513.
191. Kahari, V. M. Matrix metalloproteinases in skin / V. M. Kahari, U. Saarialho-Kere // *Exp. Dermatol.* – 1997. – Vol. 6, № 5. – P. 199–213.
192. Kaijzel, E. L. Molecular weight fibrinogen variants determine angiogenesis rate in a fibrin matrix in vitro and in vivo / E. L. Kaijzel, P. Koolwijk, M. G. Erck van // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4, № 9. – P. 1975–1981.
193. Kang, F. Preparation, in vitro release, in vivo absorption and biocompatibility studies of insulin-loaded microspheres in rabbits / F. Kang, J. Singh // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. E487–494.
194. Kanhai, R. C. Exceptional presenting conditions and outcome of augmentation mammoplasty in male-to-female transsexuals / R. C. Kanhai, J. J. Hage, R. B. Karim // *Ann. Plast. Surg.* – 1999. – Vol. 43, № 5. – P. 476–483.
195. Kanzler, M. H. Basic mechanisms in the healing cutaneous wound / M. H. Kanzler // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* – 1986. – Vol. 12, № 11. – P. 1156–1164.
196. Kilicoglu, O. Failure strength of bioabsorbable interference screws: effects of in vivo degradation for 12 weeks / O. Kilicoglu, M. Demirhan // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2003. – Vol. 11, № 4. – P. 228–234.
197. Kinmonth, J. B. Fibrosis in the lymph nodes in primary lymphoedema. Histological and clinical studies in 74 patients with lower-limb oedema / J. B. Kinmonth, J. H. Wolfe // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1980. – Vol. 62. – № 5. – P. 344–354.
198. Kirthivasan, B. Active brain targeting of a fluorescent P-gp substrate using polymeric magnetic nanocarrier system / B. Kirthivasan, D. Singh, M. M. Bommana // *Nanotechnology.* – 2012. – Vol. 23, № 25. – P. 255102.
199. Koch, E. Evidence for immunotoxic effects of crude Ginkgo biloba L. leaf extracts using the popliteal lymph node assay in the mouse / E. Koch, H. Jaggy, S. S. Chatterjee // *Int. J. Immunopharmacol.* – 2000. – Vol. 22, № 3. – P. 229–236.
200. Kontio, R. Biodegradable polydioxanone and poly(l/d)lactide implants:

an experimental study on peri-implant tissue response / R. Kontio, P. Ruuttila, L. Lindroos // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2005. – Vol. 34, № 7. – P. 766–776.

201. Kuo, Y. C. Effect of surface-modified collagen on the adhesion, biocompatibility and differentiation of bone marrow stromal cells in poly(lactide-co-glycolide)/chitosan scaffolds / Y. C. Kuo, C. F. Yeh // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* – 2011. – Vol. 82, № 2. – P. 624–631.

202. Laitinen, O. Transmission electron microscopic visualization of the degradation and phagocytosis of a poly-L-lactide screw in cancellous bone: a long-term experimental study / O. Laitinen, H. Pihlajamäki, A. Sukura // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2002. – Vol. 61, № 1. – P. 33–39.

203. Laitung, J. K. The fibrous capsules around static and dynamic implants: their biochemical, histological, and ultrastructural characteristics / J. K. Laitung, J. McClure, C. A. Shuttleworth // *Ann. Plast. Surg.* – 1987. – Vol. 19, № 3. – P. 208–216.

204. Landes, C. A. Resorbable plate osteosynthesis of dislocated or pathological mandibular fractures: a prospective clinical trial of two amorphous L-/DL-lactide copolymer 2-mm miniplate systems / C. A. Landes, S. Kriener, M. Menzer // *Plast. Rec. Surg.* – 2003. – Vol. 111, № 2. – P. 601–610.

205. Leiggener, C. S. Influence of copolymer composition of polylactide implants on cranial bone regeneration / C. S. Leiggener, R. Curtis, A. A. Müller // *Biomaterials.* – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 202–207.

206. Levy, Y. Biodegradable inflatable balloon for reducing radiation adverse effects in prostate cancer / Y. Levy, A. Paz, R. B. Yosef // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2009. – Vol. 91, № 2. – P. 855–867.

207. Lewandrowski, K. U. Healing of osteochondral osteotomies after fixation with a hydroxyapatite-buffered polylactide. A histomorphometric and radiographic study in rabbits / K. U. Lewandrowski, S. P. Bondre, D. L. Wise // *Biomed. Mater. Eng.* – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 259–270.

208. Liang, C. Improved therapeutic effect of folate-decorated PLGA-PEG nanoparticles for endometrial carcinoma / C. Liang, Y. Yang, Y. Ling // *Bioorg. Med.*

Chem. – 2011. – Vol. 19, № 13. – P. 4057–4066.

209. Liang, C. Z. Dual delivery for stem cell differentiation using dexamethasone and bFGF in/on polymeric microspheres as a cell carrier for nucleus pulposus regeneration / C. Z. Liang, H. Li, Y. Q. Tao // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 1097–1107.

210. Lieger, O. Repair of orbital floor fractures using bioresorbable poly-L/DL-lactide plates / O. Lieger, B. Schaller, J. Zix // Arch. Facial Plast. Surg. – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 399–404.

211. Lin, W. G. Contraction of capsule after augmentation mammoplasty. An analysis of 91 cases / W. G. Lin // Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi. – 1993. – Vol. 9, № 1. – P. 27–29.

212. Lin, Y. M. Tissue engineering of lung: the effect of extracellular matrix on the differentiation of embryonic stem cells to pneumocytes / Y. M. Lin, A. Zhang, H. J. Rippon // Tissue Eng. Part A. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 1515–1526.

213. Litt, M. Eosinophils and antigen-antibody reactions. The acute inflammatory response / M. Litt. – NewYork, 1964. – 587 p.

214. Liu, D. Necrosis of cervical carcinoma by dichloroacetate released from electrospun polylactide mats / D. Liu, S. Liu, X. Jing // Biomaterials. – 2012. – Vol. 33, № 17. – P. 4362–4369.

215. Liu, H. C. Reconstruction of alveolar bone defects using bone morphogenetic protein 2 mediated rabbit dental pulp stem cells seeded on nano-hydroxyapatite/collagen/poly(L-lactide) / H. C. Liu, D. S. Wang, F. Su // Tissue Eng. Part A. – 2011. – Vol. 17, № 19–20. – P. 2417–2433.

216. Liu, J. Targeting colloidal particulates to thoracic lymph nodes / J. Liu, H. L. Wong, J. Moselhy // Lung Cancer. – 2006. – Vol. 51, № 3. – P. 377–386.

217. Liu, J. Translymphatic chemotherapy by intrapleural placement of gelatin sponge containing biodegradable Paclitaxel colloids controls lymphatic metastasis in lung cancer / J. Liu, D. Meisner, E. Kwong // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 3. – P. 1174–1181.

218. Liu, Q. Nose-to-brain transport pathways of wheat germ agglutinin

conjugated PEG-PLA nanoparticles / Q. Liu, Shen, Y. J. Chen // *Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 546–558.

219. Lo, C. T. Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticle assembly for highly efficient delivery of potent therapeutic agents from medical devices / C. T. Lo, P. R. Tassel van, W. M. Saltzman // *Biomaterials.* – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 3631–3642.

220. Loebbeck, A. B. The development of an embedding technique for polylactide sponges / A. B. Loebbeck, C. R. Halberstadt // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 1999. – Vol. 48, № 4. – P. 504–510.

221. Lossing, C. Peptide growth factors and myofibroblasts in capsules around human breast implants / C. Lossing, H. A. Hansson // *Plast. Rec. Surg.* – 1993. – Vol. 91, № 7. – P. 1277–1286.

222. Ma, J. Osteogenic differentiation of marrow stromal cells on random and aligned electrospun poly(L-lactide) nanofibers / J. Ma, X. He, E. Jabbari // *Ann. Biomed. Eng.* – 2011. – Vol. 39, № 1. – P. 14–25.

223. Ma, X. Construction of paclitaxel-loaded poly (2-hydroxyethyl methacrylate)-g-poly(lactide)-1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine copolymer nanoparticle delivery system and evaluation of its anticancer activity / X. Ma, H. Wang, S. Jin // *Int. J. Nanomedicine.* – 2012. – Vol. 7. – P. 1313–1328.

224. Mainil-Varlet, P. Long-term in vivo degradation and bone reaction to various polylactides. 1. One-year results / P. Mainil-Varlet, B. Rahn, S. Gogolewski // *Biomaterials.* – 1997. – Vol. 18, № 3. – P. 257–266.

225. Martin, C. Acidity near eroding polylactide-polyglycolide in vitro and in vivo in rabbit tibial bone chambers / C. Martin, H. Winet, J. Y. Bao // *Biomaterials.* – 1996. – Vol. 17, № 24. – P. 2373–2380.

226. Mata, E. Enhancing immunogenicity to PLGA microparticulate systems by incorporation of alginate and RGD–modified alginate / E. Mata, M. Igartua, M. E. Patarroyo // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 44, № 1–2. – P. 32–40.

227. Matsusue, Y. A long-term clinical study on drawn poly-L-lactide implants in orthopaedic surgery / Y. Matsusue, T. Nakamura, H. Iida // *J. Long Term Eff. Med. Implants.* – 1997. – Vol. 7, № 2. – P. 119–137.

228. Matsusue, Y. In vitro and in vivo studies on bioabsorbable ultra-high-strength poly(L-lactide) rods / Y. Matsusue, T. Yamamuro, M. Oka // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1992. – Vol. 26, № 12. – P. 1553–1567.

229. Matsusue, Y. Tissue reaction of bioabsorbable ultra high strength poly (L–lactide) rod. A long-term study in rabbits / Y. Matsusue, S. Hanafusa, T. Yamamuro // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1995. – № 317. – P. 246–253.

230. Mei, H. EGFP-EGF1 protein-conjugated PEG-PLA nanoparticles for tissue factor targeted drug delivery / H. Mei, W. Shi, Z. Pang // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 21. – P. 5619–5626.

231. Meinig, R. P. Bone regeneration with resorbable polymeric membranes: treatment of diaphyseal bone defects in the rabbit radius with poly(L-lactide) membrane. A pilot study / R. P. Meinig, B. Rahn, S. M. Perren // J. Orthop. Trauma. – 1996. – Vol. 10, № 3. – P. 178–190.

232. Meinig, R. P. Regeneration of diaphyseal bone defects using resorbable poly(L/DL-lactide) and poly(D-lactide) membranes in the Yucatan pig model / R. P. Meinig, C. M. Buesing, J. Helm // J. Orthop. Trauma. – 1997. – Vol. 11, № 8. – P. 551–558.

233. Mercado, A. E. Effect of encapsulation or grafting on release kinetics of recombinant human bone morphogenetic protein-2 from self-assembled poly(lactide-co-glycolide ethylene oxide fumarate) nanoparticles / A. E. Mercado, E. Jabbari // Microsc. Res. Tech. – 2010. – Vol. 73, № 9. – P. 824–833.

234. Michel, L. Studying the mast cell. Recent data / L. Michel, M. Arock, L. Dubertret // Pathol. Biol. (Paris). – 1992. – Vol. 40, № 2. – P. 147–159.

235. Miettinen, H. The effect of an intramedullary self-reinforced poly-L-lactide (SR-PLLA) implant on growing bone with special reference to fixation properties. An experimental study on growing rabbits / H. Miettinen, E. A. Mäkelä, J. Vainio // J. Biomater. Sci. Polym. Ed. – 1992. – Vol. 3, № 6. – P. 443–450.

236. Miller, R. A. Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglycolates): rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios / R. A. Miller, J. M. Brady, D. E. Cutright // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1977. – Vol.

11, № 5. – P. 711–719.

237. Minshall, E. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis / E. Minshall, O. Ghaffar, L. Cameron // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1998. – Vol. 118, № 5. – P. 648–654.

238. Miro-Mur F. Medical-grade silicone induces release of proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells / F. Miro-Mur, M. Hindié, R. Kandhaya-Pillai // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2009. – Vol. 90, № 2. – P. 510–520.

239. Mittal, G. Development and evaluation of polymer nanoparticles for oral delivery of estradiol to rat brain in a model of Alzheimer's pathology / G. Mittal, H. Carswell, R. Brett // *J. Control Release.* – 2011. – Vol. 150, № 2. – P. 220–228.

240. Moe, K. S. Resorbable fixation in facial plastic and head and neck reconstructive surgery: an initial report on polylactic acid implants / K. S. Moe, R. A. Weisman // *Laryngoscope.* – 2001. – Vol. 111, № 10. – P. 1697–1701.

241. Mondon, K. Novel cyclosporin A formulations using MPEG-hexyl-substituted polylactide micelles: a suitability study / K. Mondon, M. Zeisser-Labouèbe, R. Gurny // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2011. – Vol. 77, № 1. – P. 56–65.

242. Montandon, D. Myofibroblasts and free silicon around breast implants / D. Montandon // *Plast. Rec. Surg.* – 1979. – Vol. 63, № 5. – P. 719–720.

243. Mueller, A. A. Early dural reaction to polylactide in cranial defects in rabbits / A. A. Mueller, B. A. Rahn, S. Gogolewski // *Pediatr. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 41, № 6. – P. 285–291.

244. Nagamatsu, H. Regulation of T-lymphocyte trafficking by ICAM-1, MAdCAM-1, and CCR7 in microcirculation of appendicular and intestinal lymphoid tissues / H. Nagamatsu, Y. Tsuzuki, K. Matsuzaki // *Microcirculation.* – 2004. – Vol. 11, № 6. – P. 493–502.

245. Niu, C. Poly(Lactide-co-glycolide) ultrasonographic microbubbles carrying Sudan black for preoperative and intraoperative localization of lymph nodes / C. Niu, Z. Wang, G. Zuo // *Clin. Breast Cancer.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 199–

206.

246. Ortiz, R. Biodegradable intraprostatic doxorubicin implants / R. Ortiz, J. L. Au, Z. Lu // *AAPS J.* – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. E241–250.

247. Ottaviani, G. Biological and clinical consideration of the lymphatic system / G. Ottaviani // *Forum Medici.* – 1970. – Vol. 2. – P. 5–7.

248. Päivärinta, U. Intraosseous cellular response to biodegradable fracture fixation screws made of polyglycolide or polylactide / U. Päivärinta, O. Böstman, A. Majola // *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* – 1993. – Vol. 112, № 2. – P. 71–74.

249. Pamujula, S. Preparation and in-vitro/in-vivo evaluation of surface-modified poly(lactide-co-glycolide) fluorescent nanoparticles / S. Pamujula, S. Hazari, G. Bolden // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 62, № 4. – P. 422–429.

250. Patil, Y. B. Single-step surface functionalization of polymeric nanoparticles for targeted drug delivery / Y. B. Patil, U. S. Toti, A. Khadair // *Biomaterials.* – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 859–866.

251. Peltoniemi, H. H. SR-PLLA and SR-PGA miniscrews: biodegradation and tissue reactions in the calvarium and dura mater / H. H. Peltoniemi, D. Hallikainen, T. Toivonen // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 1999. – Vol. 27, № 1. – P. 42–50.

252. Peng, H. J. B-cell depletion fails to abrogate the induction of oral tolerance of specific Th1 immune responses in mice / H. J. Peng, Z. N. Chang, C. C. Lee // *Scand. J. Immunol.* – 2000. – Vol. 51, № 5. – P. 454–460.

253. Pihlajamäki, H. Long-term tissue response to bioabsorbable poly-L-lactide and metallic screws: an experimental study / H. Pihlajamäki, O. Böstman, O. Tynninen // *Bone.* – 2006. – Vol. 39, № 4. – P. 932–937.

254. Pihlajamäki, H. Tissue-implant interface at an absorbable fracture fixation plug made of polylactide in cancellous bone of distal rabbit femur / H. Pihlajamäki, O. Böstman, M. Manninen // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 1994. – Vol. 113, № 2. – P. 101–105.

255. Pineda, L. M. Bone regeneration with resorbable polymeric membranes. III. Effect of poly(L-lactide) membrane pore size on the bone healing process in large

defects / L. M. Pineda, M. Büsing, R. P. Meinig // J. Biomed. Mater. Res. A. – 1996. – Vol. 31, № 3. – P. 385–394.

256. Pistner, H. Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. I. Biological results / H. Pistner, R. Gutwald, R. Ordnung // Biomaterials. – 1993. – Vol. 14, № 9. – P. 671–677.

257. Pistner, H. Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part II: Physico-mechanical behaviour of implants / H. Pistner, H. Stallforth, R. Gutwald // Biomaterials. – 1994. – Vol. 15, № 6. – P. 439–450.

258. Pitarresi, G. Polyaspartamide-poly lactide electrospun scaffolds for potential topical release of Ibuprofen / G. Pitarresi, C. Fiorica, F. S. Palumbo // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2012. – Vol. 100, № 6. – P. 1565–1572.

259. Pressman, J. J. Further observations related to direct communication between lymph nodes and veins / J. J. Pressman, M. V. Burtz, L. Shafer // Surg. Gynec. Obstet. – 1964. – Vol. 5. – P. 987–990.

260. Prokop, A. Degradation of poly-L/DL-lactide versus TCP composite pins: a three-year animal study / A. Prokop, A. Höfl // J. Biomed. Mater. Res. A. B Appl. Biomater. – 2005. – Vol. 75, № 2. – P. 304–310.

261. Prokop, A. Soft tissue reactions of different biodegradable polylactide implants / A. Prokop, A. Jubel, H. J. Helling // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25, № 2. – P. 259–267.

262. Rada, I. O. Lympho-nodal fibrosclerosis in primary lymphedema. Part two: Consequences of lympho-nodal fibrosclerosis on lymph stasis in primary lymphedema / I. O. Rada, N. Tudose, R. Bibescu Roxin // Lymphology. – 1983. – Vol. 16, № 4. – P. 223–227.

263. Raghoobar, G. M. Resorbable screws for fixation of autologous bone grafts / G. M. Raghoobar, R. S. Liem, R. R. Bos // Clin. Oral Implants Res. – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 288–293.

264. Rasse, M. Resorbable poly(D,L)lactide plates and screws for osteosynthesis of condylar neck fractures in sheep / M. Rasse, D. Moser, C. Zahl // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 35–40.

265. Raut, S. L. The formulation, characterization and in vivo evaluation of a magnetic carrier for brain delivery of NIR dye / S. L. Raut, B. Kirthivasan, M. M. Bommana // *Nanotechnology*. – 2010. – Vol. 21, № 39. – P. 395102.

266. Ren, W. H. Induction of reparative dentin formation in dogs with combined recombinant human bone morphogenetic protein 2 and fibrin sealant / W. H. Ren, L. J. Yang, S. Z. Dong // *Chin. J. Dent. Res.* – 1999. – Vol. 3, № 3–4. – P. 21–24.

267. Ren, W. The effect of fibrin sealant on dental pulp for pulp capping in experimental dogs / W. Ren, L. Yang, X. Chen // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. – 2000. – Vol. 18, № 6. – P. 380–382.

268. Ren, W. The effects of the complex of rhBMP2 and fibrin sealant on dental pulp / W. Ren, L. Yang, S. Dong // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. – 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 18–20.

269. Roche, W. R. Mast cells and tumors. The specific enhancement of tumor proliferation in vitro / W. R. Roche // *Am. J. Pathol.* – 1985. – Vol. 119, № 1. – P. 57–64.

270. Rodriguez, A. Evaluation of clinical biomaterial surface effects on T lymphocyte activation / A. Rodriguez, J. M. Anderson // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2010. – Vol. 92, № 1. – P. 214–220.

271. Rodriguez, A. Quantitative in vivo cytokine analysis at synthetic biomaterial implant sites / A. Rodriguez, H. Meyerson, J. M. Anderson // *J. Biomed. Mater. Res. A*. – 2009. – Vol. 89, № 1. – P. 152–159.

272. Rozema, F. R. Influence of resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws on the dose distributions of radiotherapy beams / F. R. Rozema, P. C. Levendag, R. R. Bos // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1990. – Vol. 19, № 6. – P. 374–376.

273. Rozema, F. R. Poly(L-lactide) implants in repair of defects of the orbital floor: an animal study / F. R. Rozema, R. R. Bos, A. J. Pennings // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1990. – Vol. 48, № 12. – P. 1305–1309.

274. Rudolph, R. Myofibroblasts and free silicon around breast implants / R.

Rudolph, J. Abraham, T. Vecchione // *Plast. Rec. Surg.* – 1978. – Vol. 62, № 2. – P. 185–196.

275. Ruger, B. Human mast cells produce type VIII collagen in vivo / B. Ruger, P. R. Dunbar, Q. Hasan // *Int. J. Exp. Pathol.* – 1994. – Vol. 75, № 6. – P. 397–404.

276. Ruger, B. M. Mast cells and type VIII collagen in human diabetic nephropathy / B. M. Ruger, Q. Hasan, N. S. Greenhill // *Diabetologia.* – 1996. – Vol. 39, № 10. – P. 1215–1222.

277. Rusznyak, I. *Lymphatics and Lymph Circulation* / I. Rusznyak, M. Foldi, G. Szabo. – 2nd ed. – Oxford, 1967. – 198 p.

278. Saatchi, K. Radiolabeling of biodegradable polymeric microspheres with $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ and in vivo biodistribution evaluation using MicroSPECT/CT imaging / K. Saatchi, U. O. Häfeli // *Bioconjug. Chem.* – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 1209–1217.

279. Saikku-Bäckström, A. Intramedullary fixation of femoral cortical osteotomies with interlocked biodegradable self-reinforced poly-96L/4D-lactide (SR-PLA96) nails / A. Saikku-Bäckström, R. M. Tulamo, J. E. Riih   // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25, № 13. – P. 2669–2677.

280. Saini, V. Sufficiency of a single administration of filarial antigens adsorbed on polymeric lamellar substrate particles of poly (L-lactide) for immunization / V. Saini, S. K. Verma, M. K. Sahoo // *Int. J. Pharm.* – 2011. – Vol. 420, № 1. – P. 101–110.

281. Sakai, T. Therapeutic effect of stealth-type polymeric nanoparticles with encapsulated betamethasone phosphate on experimental autoimmune uveoretinitis / T. Sakai, T. Ishihara, M. Higaki // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. 1516–1521.

282. Saleh, M. The paracrine role of tumour-derived mIL-4 on tumour-associated endothelium / M. Saleh, I. D. Davis, A. F. Wilks // *Int. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 72, № 4. – P. 664–672.

283. Samoszuk M. Eosinophils and human cancer / M. Samoszuk // *Histol.*

Histopathol. – 1997. – Vol. 12, № 3. – P. 807–812

284. San Román B. Co-delivery of ovalbumin and CpG motifs into microparticles protected sensitized mice from anaphylaxis / B. San Román, J. M. Irache, S. Gómez // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2009. – Vol. 149, № 2. – P. 111–118.

285. Sanchez, A. R. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review / A. R. Sanchez, P. J. Sheridan, L. I. Kupp // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 93–103.

286. Sanchez, M. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report / M. Sanchez, J. Azofra, E. Anitua // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2003. – Vol. 35, № 10. – P. 1648–1652.

287. Sánchez-Patán, F. Mast cell inhibition by ketotifen reduces splanchnic inflammatory response in a portal hypertension model in rats / F. Sánchez-Patán, M. A. Aller, C. Cuellar // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2008. – Vol. 60, № 4–5. – P. 347–355.

288. Sanders, W. G. A biodegradable perivascular wrap for controlled, local and directed drug delivery / W. G. Sanders, P. C. Hogrebe, D. W. Grainger // *J. Control Release.* – 2012. – Vol. 161, № 1. – P. 81–89.

289. Schädlich, A. How stealthy are PEG-PLA nanoparticles? An NIR in vivo study combined with detailed size measurements / A. Schädlich, C. Rose, J. Kuntsche // *Pharm. Res.* – 2011. – Vol. 28, № 8. – P. 1995–2007.

290. Schaumburg-Lever, G. Ultrastructural localization of factor XIIIa / G. Schaumburg-Lever, B. Gehring, E. Kaiserling // *J. Cutan. Pathol.* – 1994. – Vol. 21, № 2. – P. 129–134.

291. Scheinman, R. I. Functionalized STAT1 siRNA nanoparticles regress rheumatoid arthritis in a mouse model / R. I. Scheinman, R. Trivedi, S. Vermillion // *Nanomedicine (Lond).* – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 1669–1682.

292. Schmidmaier, G. Biodegradable polylactide membranes for bone defect coverage: biocompatibility testing, radiological and histological evaluation in a sheep model / G. Schmidmaier, K. Baehr, S. Mohr // *Clin. Oral Implants Res.* – 2006. – Vol. 17, № 4. – P. 439–444.

293. Schmidt, M. B. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair / M. B. Schmidt, E. H. Chen, S. E. Lynch // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2006. – Vol. 14, № 5. – P. 403–412.
294. Schmitz, J. P. A preliminary study of the osteogenic potential of a biodegradable alloplastic-osteoinductive alloimplant / J. P. Schmitz, J. O. Hollinger // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1988. – № 237. – P. 245–255.
295. Schroer, H. Fluid and substance pathway through the extracellular space / H. Schroer, G. Hauck // *Biol. Anat.* – 1977. – Vol. 15. – P. 231–233.
296. Schwartz-Arad, D. The use of platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRP) extracts in dental implantology and oral surgery / D. Schwartz-Arad, L. Levin, M. Aba // *Refuat Hapeh Vehashinayim*. – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 51–55, 84.
297. Semete, B. In vivo evaluation of the biodistribution and safety of PLGA nanoparticles as drug delivery systems / B. Semete, L. Booyesen, Y. Lemmer // *Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 662–671.
298. Sena, P. Application of poly-L-lactide screws in flat foot surgery: histological and radiological aspects of bio-absorption of degradable devices / P. Sena, G. Manfredini, C. Barbieri // *Histol. Histopathol.* – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 485–496.
299. Shanmugasundaram, S. Microscale versus nanoscale scaffold architecture for mesenchymal stem cell chondrogenesis / S. Shanmugasundaram, H. Chaudhry, T. L. Arinzeh // *Tissue Eng. Part A*. – 2011. – Vol. 17, № 5–6. – P. 831–840.
300. Shi, X. Novel mesoporous silica-based antibiotic releasing scaffold for bone repair / X. Shi, Y. Wang, L. Ren // *Acta Biomater.* – 2009. – Vol. 5, № 5. – P. 1697–1707.
301. Shin, S. B. Preparation and evaluation of tacrolimus-loaded nanoparticles for lymphatic delivery / S. B. Shin, H. Y. Cho, D. D. Kim // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2010. – Vol. 74, № 2. – P. 164–171.

302. Shuttleworth, C. A. Type VIII collagen / C. A. Shuttleworth // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 1997. – Vol. 29, № 10. – P. 1145–1148.
303. Singh, J. Diphtheria toxoid loaded poly-(epsilon-caprolactone) nanoparticles as mucosal vaccine delivery systems / J. Singh, S. Pandit, V. W. Bramwell // *Methods.* – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 96–105.
304. Sinha, B. Poly-lactide-co-glycolide nanoparticles containing voriconazole for pulmonary delivery: in vitro and in vivo study / B. Sinha, B. Mukherjee, G. Pattnaik // *Nanomedicine.* – 2012. – Epub ahead of print.
305. Sinha, R. S. Polylactide-based bionanocomposites: a promising class of hybrid materials / R. S. Sinha // *Acc. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 45, № 10. – P. 1710–1720.
306. Soffer, E. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing / E. Soffer, J. P. Ouhayoun, F. Anagnostou // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2003. – Vol. 95, № 5. – P. 521–528.
307. Son, J. S. Hydroxyapatite/polylactide biphasic combination scaffold loaded with dexamethasone for bone regeneration / J. S. Son, S. G. Kim, J. S. Oh // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2011. – Vol. 99, № 4. – P. 638–647.
308. Song, X. Pharmacokinetics and disposition of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) nanoparticles / X. Song, X. Zhao, Y. Zhou // *Curr. Drug Metab.* – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 859–869.
309. Spadaccio, C. A G-CSF functionalized scaffold for stem cells seeding: a differentiating device for cardiac purposes / C. Spadaccio, A. Rainer, M. Trombetta // *J. Cell. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 1096–1108.
310. Spadaccio, C. Heparin-releasing scaffold for stem cells: a differentiating device for vascular aims / C. Spadaccio, A. Rainer, M. Centola // *Regen. Med.* – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 645–657.
311. Spry, C. Eosinophils of affector cells in diseases / C. Spry // *Schweiz. Med. Wschr.* – 1978. – Vol. 108, № 41. – P. 1572–1576.
312. Sterns, E. Studies on indirect lymphography in the dog / E. Sterns, P. Doris // *Canad. J. Surg.* – 1967. – Vol. 93, № 2. – P. 208–217.

313. Stockheim, M. Cartilage damage caused by a dislocated resorbable interference screw of poly(L-lactide) 46 months after anterior cruciate ligament reconstruction / M. Stockheim, S. Most-Ehrlein, H. J. Rothschenk // *Z. Orthop. Unfall.* – 2010. – Vol. 148, № 1. – P. 44–48.

314. Suuronen, R. A 5-year in vitro and in vivo study of the biodegradation of polylactide plates / R. Suuronen, T. Pohjonen, J. Hietanen // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1998. – Vol. 56, № 5. – P. 604–614.

315. Taira, M. Cellular reactions to polylactide-based sponge and collagen gel in subcutaneous tissue / M. Taira, Y. Araki, H. Nakao // *J. Oral Rehabil.* – 2003. – Vol. 30, № 1. – P. 106–169.

316. Taş, C. In vivo degradation and release kinetics of chloramphenicol-loaded poly(D,L)–lactide sponges / C. Taş, A.Kozluca, M. A. Onur // *Tissue Eng.* – 1998. – Vol. 4, № 4. – P. 353–363.

317. Tenenbaum, S. A. Use of antipolymer antibody assay in recipients of silicone breast implants / S. A. Tenenbaum, J. C. Rice, L. R. Espinoza // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349, № 9050. – P. 449–454.

318. Thomas, K. A. Bioresorbable polylactide interbody implants in an ovine anterior cervical discectomy and fusion model: three-year results / K. A. Thomas, J. M. Toth, N. R. Crawford // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2008. – Vol. 33, №7. – P. 734–742.

319. Thoracic lymphadenopathy due to vascular transformation of lymph node sinuses associated with upper limb edema in a chronic hemodialysis patient with congestive heart failure / C. Catalano [et al.] // *G. Ital. Nefrol.* – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 60–73.

320. Tiainen, J. Self-reinforced polylactide/polyglycolide 80/20 screws take more than 1(1/2) years to resorb in rabbit cranial bone / J. Tiainen, Y. Soini, P. Törmälä // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2004. – Vol. 70, № 1. – P. 49–55.

321. Tissue response to polyglycolide and polylevolactide pins in osteotomized cancellous bone / P. Nordström [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2001. – № 382. – P. 247–257.

322. Tosi, G. Investigation on mechanisms of glycopeptide nanoparticles for drug delivery across the blood–brain barrier / G. Tosi, R. A. Fano, L. Bondioli // *Nanomedicine (Lond)*. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 423–436.

323. Tosi, G. NIR-labeled nanoparticles engineered for brain targeting: in vivo optical imaging application and fluorescent microscopy evidences / G. Tosi, L. Bondioli, B. Ruozzi // *J. Neural Transm.* – 2011. – Vol. 118, № 1. – P. 145–153.

324. Tsiolis, P. Experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with a polylactide carrier releasing linezolid / P. Tsiolis, E. J. Giamarellos-Bourboulis, A. F. Mavrogenis // *Surg. Infect. (Larchmt)*. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 131–135.

325. Tudose, N. Structural and ultrastructural changes of lymph nodes in primary lymphoedema / N. Tudose, O. Rada // *Morphol. Embryol. (Bucur)*. – 1984. – Vol. 30, № 1. – P. 29–31.

326. Ueng, S. W. In vitro and in vivo analysis of a biodegradable poly(lactide-co-glycolide) copolymer capsule and collagen composite system for antibiotics and bone cells delivery / S. W. Ueng, L. J. Yuan, S. S. Lin // *J. Trauma*. – 2011. – Vol. 70, № 6. – P. 1503–1509.

327. Uhlig, H. H. Homing of intestinal immune cells / H. H. Uhlig, C. Mottet, F. Powrie // *Novartis Found Symp.* – 2004. – Vol. 263. – P. 179–188. – disc. 188–192, 211–218.

328. Umeki, N. Preparation and evaluation of biodegradable films containing the potent osteogenic compound BFB0261 for localized delivery / N. Umeki, T. Sato, M. Harada // *Int. J. Pharm.* – 2011. – Vol. 404, № 1–2. – P. 10–18.

329. Veronesi, M. C. Thyrotropin-releasing hormone d,l polylactide nanoparticles (TRH-NPs) protect against glutamate toxicity in vitro and kindling development in vivo / M. C. Veronesi, Y. Aldouby, A. J. Domb // *Brain Res.* – 2009. – Vol. 1303. – P. 151–160.

330. Veth, R. P. Experimental meniscal lesions reconstructed with a carbon fiber-polyurethane-poly(L-lactide) graft / R. P. Veth, H. W. Jansen, J. W. Leenslag // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1986. – № 202. – P. 286–293.

331. Voges, J. Tissue reactions after long-term intracerebral implantation of three different types of biodegradable polylactide rods in the rat / J. Voges, R. Lehrke, D. G. Kim // *J. Exp. Ther. Oncol.* – 2002. – Vol. 2, № 2. – P. 70–76.
332. Wack, A. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice / A. Wack, B. Baudner, A. K. Hilbert // *Vaccine.* – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 552–561.
333. Walton, M. Long-term in vivo degradation of poly-L-lactide (PLLA) in bone / M. Walton, N. J. Cotton // *J. Biomater. Appl.* – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. 395–411.
334. Wang, G. Intranasal delivery of cationic PLGA nano/microparticles-loaded FMDV DNA vaccine encoding IL-6 elicited protective immunity against FMDV challenge / G. Wang, L. Pan, Y. Zhang // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 11. – P. e27605.
335. Wang, H. Enhanced anti-tumor efficacy by co-delivery of doxorubicin and paclitaxel with amphiphilic methoxy PEG-PLGA copolymer nanoparticles / H. Wang, Y. Zhao, Y. Wu // *Biomaterials.* – 2011. – Vol. 32, № 32. – P. 8281–8290.
336. Wang, L. Clinical analysis of 40 patients who were re-operated after prosthetic augmentation mammoplasty / L. Wang, Q. Qiao, J. Luan // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* – 2000. – Vol. 16, № 6. – P. 344–347.
337. Wang, M. Hepatogenesis of adipose-derived stem cells on poly-lactide-co-glycolide scaffolds: in vitro and in vivo studies / M. Wang, H. Pei, L. Zhang // *Tissue Eng. Part C Methods.* – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 1041–1050.
338. Wang, W. In vivo restoration of full-thickness cartilage defects by poly(lactide-co-glycolide) sponges filled with fibrin gel, bone marrow mesenchymal stem cells and DNA complexes / W. Wang, B. Li, Y. Li // *Biomaterials.* – 2010. – Vol. 31, № 23. – P. 5953–5965.
339. Wei, S. Tissue reaction and degradation of super-high molecular weight poly D, L-lactic acid mini-plates and screws: an animal experiment / S. Wei, Q. Zheng, Z. Zhao // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 66–68.

340. Weibel, E. R. Stereological methods / E. R. Weibel. – London : Academic Press, 1979. – 415 p.

341. Wen, Y. Biodegradable nanocomposite microparticles as drug delivering injectable cell scaffolds / Y. Wen, M. R. Gallego, L. F. Nielsen // J. Control. Release. – 2011. – Vol. 156, № 1. – P. 11–20.

342. Weninger, W. Migration and differentiation of CD8⁺ T cells / W. Weninger, N. Manjunath, U. H. Andrian von // Immunol. Rev. – 2002. – Vol. 186. – P. 221–233.

343. Weninger, W. Migratory properties of naive, effector, and memory CD8(+) T cells / W. Weninger, M. A. Crowley, N. Manjunath // J. Exp. Med. – 2001. – Vol. 194, № 7. – P. 953–966.

344. Willcox, N. Delayed biodegradation of a meniscal screw / N. Willcox, S. Roberts // Arthroscopy. – 2004. – Vol. 20, Suppl. 2. – P. 20–22.

345. Wolfe, H. Lymphatic obstruction and lymphnode changes – a study of the rabbit poplitea node / H. Wolfe, D. Rutt, J. Kinmonth // Lymphology. – 1983. – № 1. – P. 19–26.

346. Wolfe, H. The role of nodal disease in primary lymphoedema / H. Wolfe, D. Rutt, J. Kinmonth // The Br. J. Surg. – 1979. – Vol. 66. – P. 369.

347. Woo, Y. I. The biological activities of (1,3)- β -D-glucan and porous electrospun PLGA membranes containing beta-glucan in human dermal fibroblasts and adipose tissue-derived stem cells / Y. I. Woo, B. J. Park, H. L. Kim // Biomed. Mater. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 044109.

348. Xu Z. X. Effects of bioactive modification of poly-D,L-lactide acid scaffolds on the biological behaviors of the seed cells / Z. X. Xu, J. T. Chen, T. Li // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 289–294.

349. Xue, D. Osteochondral repair using porous poly(lactide-co-glycolide)/nano-hydroxyapatite hybrid scaffolds with undifferentiated mesenchymal stem cells in a rat model / D. Xue, Q. Zheng, C. Zong // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2010. – Vol. 94, № 1. – P. 259–270.

350. Xue, Y. Growth and differentiation of bone marrow stromal cells on

biodegradable polymer scaffolds: an in vitro study / Y. Xue, S. Danmark, Z. Xing // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 1244–1251.

351. Yadav, A. K. Development and characterization of hyaluronic acid decorated PLGA nanoparticles for delivery of 5-fluorouracil / A. K. Yadav, A. Agarwal, G. Rai // Drug Deliv. – 2010. – Vol. 17, № 8. – P. 561–572.

352. Yadav, A. K. Development and characterization of hyaluronic acid-anchored PLGA nanoparticulate carriers of doxorubicin / A. K. Yadav, P. Mishra, A. K. Mishra // Nanomedicine. – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 246–257.

353. Yamazaki, S. The effect of transforming growth factor-beta1 on intraosseous healing of flexor tendon autograft replacement of anterior cruciate ligament in dogs / S. Yamazaki, K. Yasuda, F. Tomita // Arthroscopy. – 2005. – Vol. 21, № 9. – P. 1034–1041.

354. Yang, Y. Multiple channel bridges for spinal cord injury: cellular characterization of host response / Y. Yang, L. Laporte de, M. L. Zelivyanskaya // Tissue Eng. Part A. – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 3283–3295.

355. Yang, Y. On-line fluorescent monitoring of the degradation of polymeric scaffolds for tissue engineering / Y. Yang, H. H. Yiu, A. J. El Haj // Analyst. – 2005. – Vol. 130, № 1. – P. 1502–1506.

356. Yeh, K. A. Immediate breast reconstruction in breast cancer: morbidity and outcome / K. A. Yeh, G. Lyle, J. P. Wei // Am. Surg. – 1998. – Vol. 64, № 12. – P. 1195–1199.

357. Yoon, S. J. Reduction of inflammatory reaction of poly(d,l-lactic-co-glycolic Acid) using demineralized bone particles / S. J. Yoon, S. H. Kim, H. J. Ha // Tissue Eng. Part A. – 2008. – Vol. 14, № 4. – P. 539–547.

358. Yu, D. H. Peptide-conjugated biodegradable nanoparticles as a carrier to target paclitaxel to tumor neovasculature / D. H. Yu, Q. Lu, J. Xie // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 8. – P. 2278–2292.

359. Zhang, Z. In vitro and in vivo investigation on PLA-TPGS nanoparticles for controlled and sustained small molecule chemotherapy / Z. Zhang, S. H. Lee, C. W. Gan // Pharm. Res. – 2008. – Vol. 25, № 8. – P. 1925–1935.

360. Zhao, A. Using TEM to couple transient protein distribution and release for PLGA microparticles for potential use as vaccine delivery vehicles / A. Zhao, V. G. Rodgers // J. Control Release. – 2006. – Vol. 113, № 1. – P. 15–22.

361. Zou, B. Promoted healing of femoral defects with in situ grown fibrous composites of hydroxyapatite and poly(DL-lactide) / B. Zou, X. Chen, W. Zhi // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2012. – Vol. 100, № 6. – P. 1407–1418.

362. Zou, G. K. Effects of local delivery of bFGF from PLGA microspheres on osseointegration around implants in diabetic rats / G. K. Zou, Y. L. Song, W. Zhou // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2012. – Vol. 114, № 3. – P. 284–289.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(обязательное)

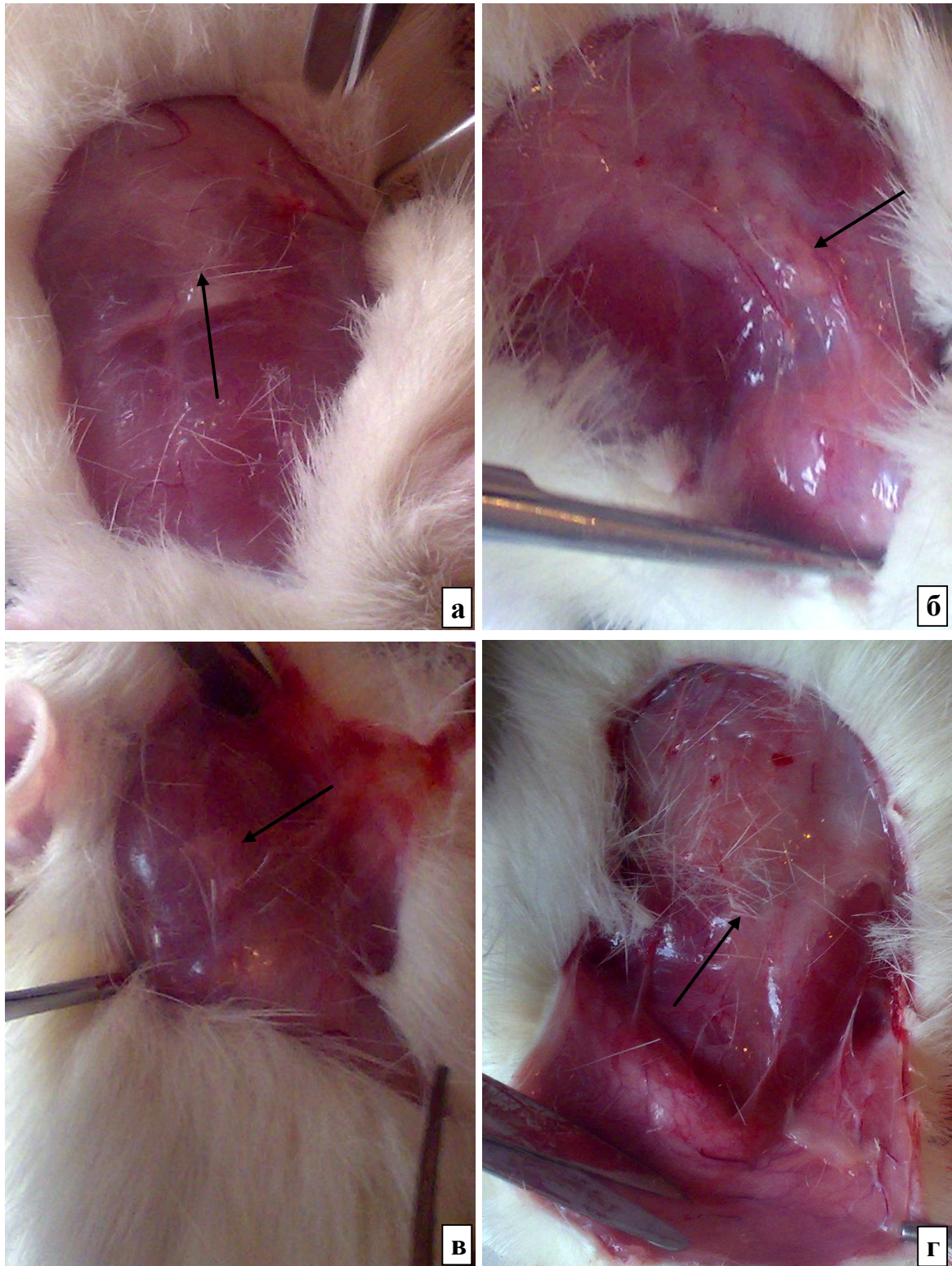
Рисунки к главе 3

Рисунок 1 – ПМК через 1 месяц после имплантации (указано стрелками) присутствует в межлопаточной области справа и слева от центральной линии. Полимер инкапсулирован соединительной тканью: а), б) – ПМК справа от средней линии в межлопаточной области; в), г) – Полимер слева от средней линии.

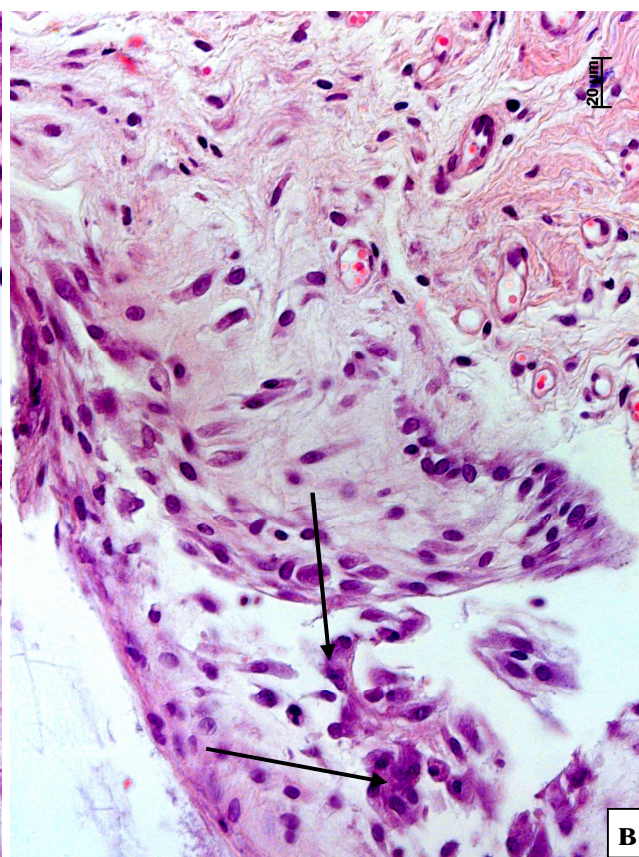
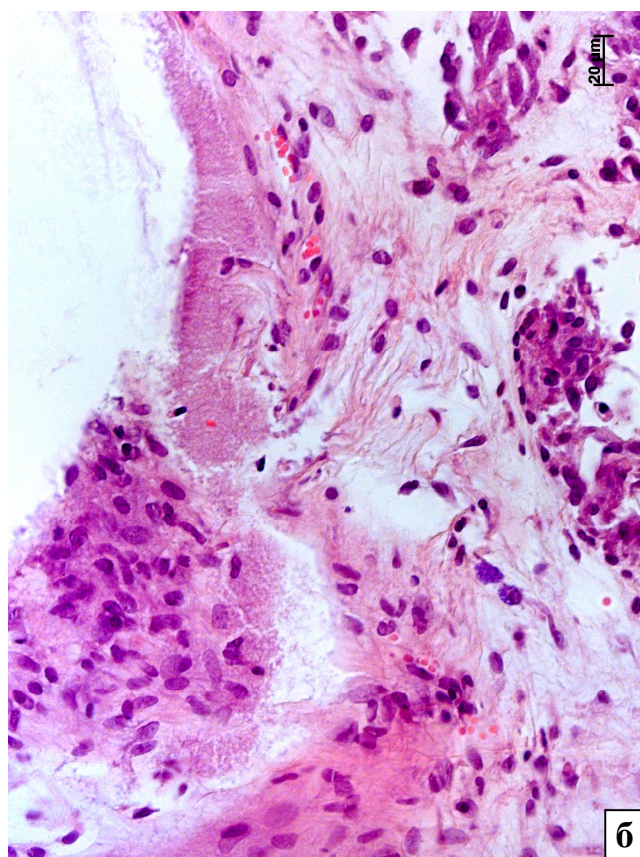
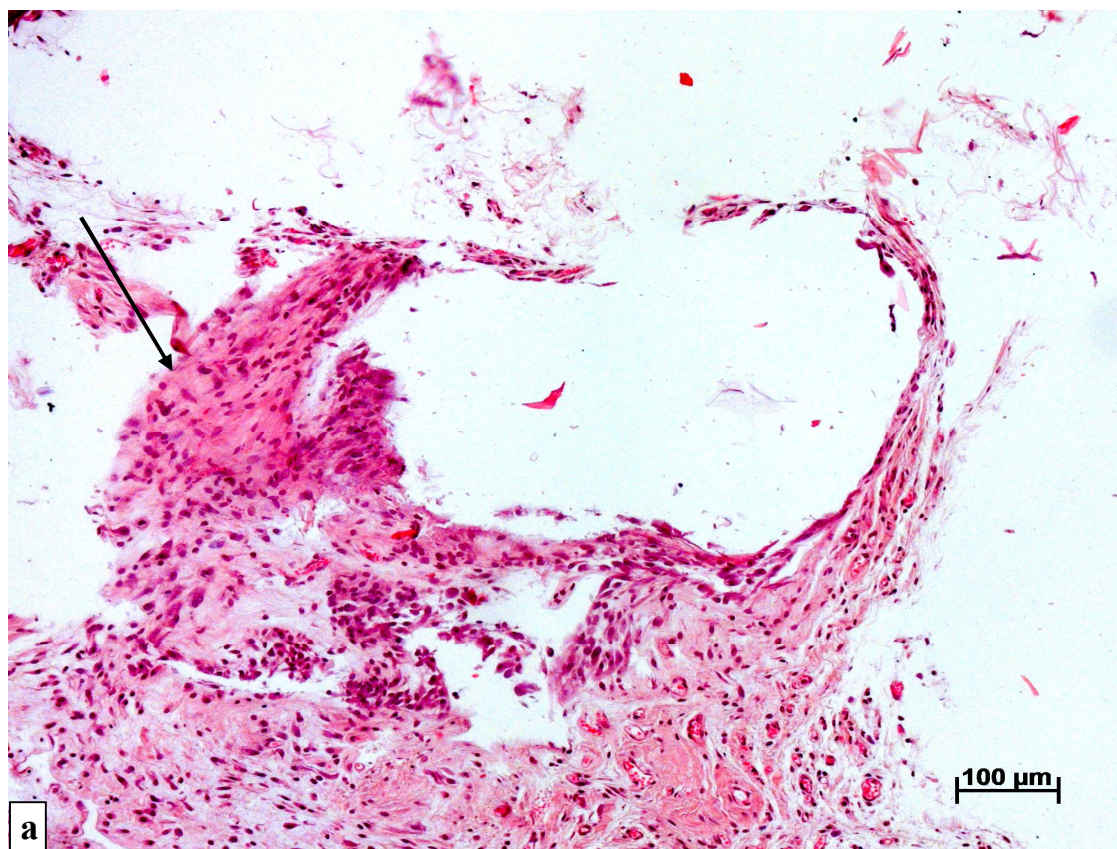


Рисунок 2 – ПМК с окружающими тканями через 1 месяц после имплантации. Капсула вокруг инородного тела со множеством клеточных элементов, среди которых преобладают клеточные элементы стромы, лимфоциты и макрофаги. Присутствуют единичные небольшие гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. а) – Общий вид, б), в) – Различные фрагменты рис. а).

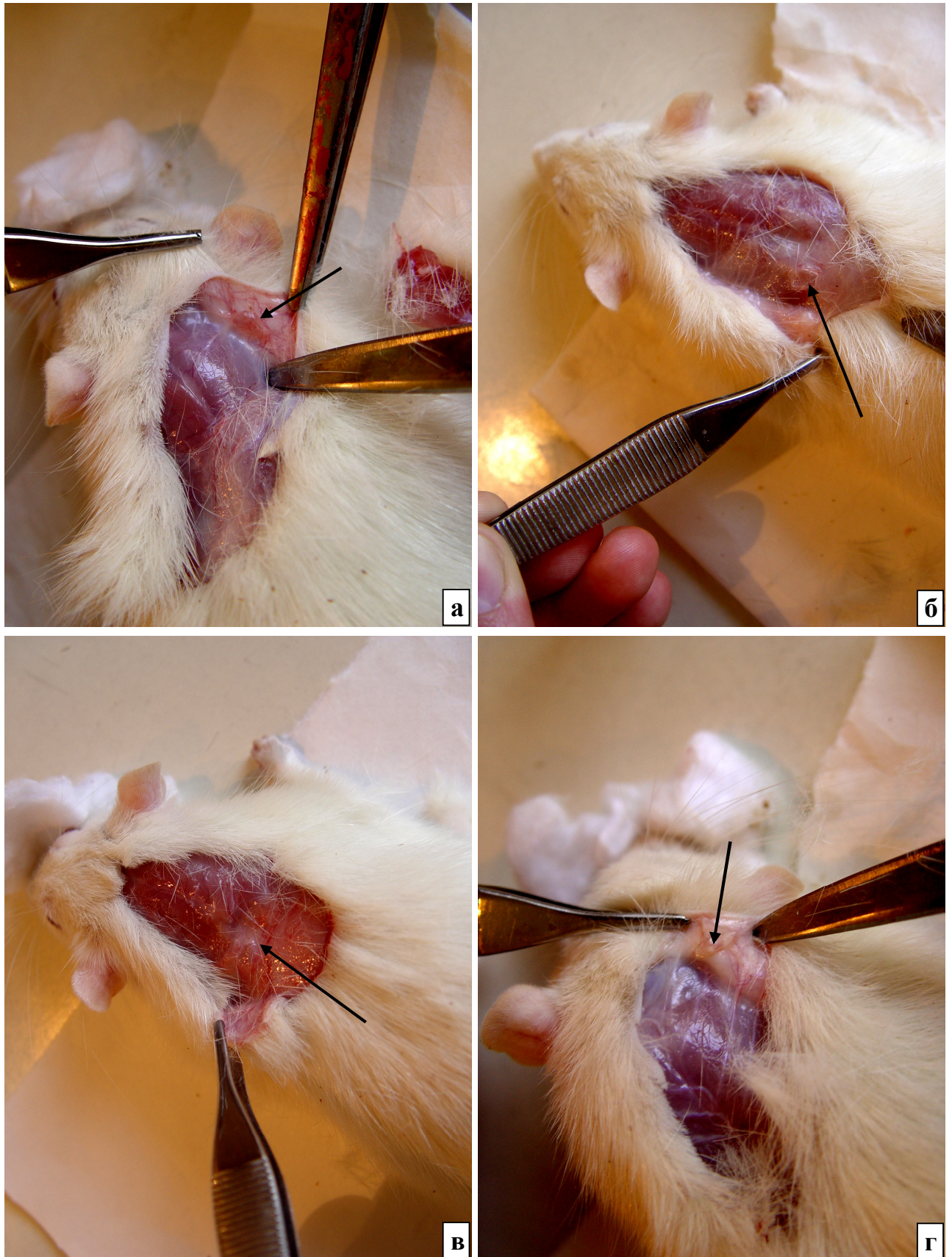


Рисунок 3 – ПМК через 2 месяца после имплантации (указано стрелками) инкапсулирован тонким слоем прозрачной соединительной ткани.

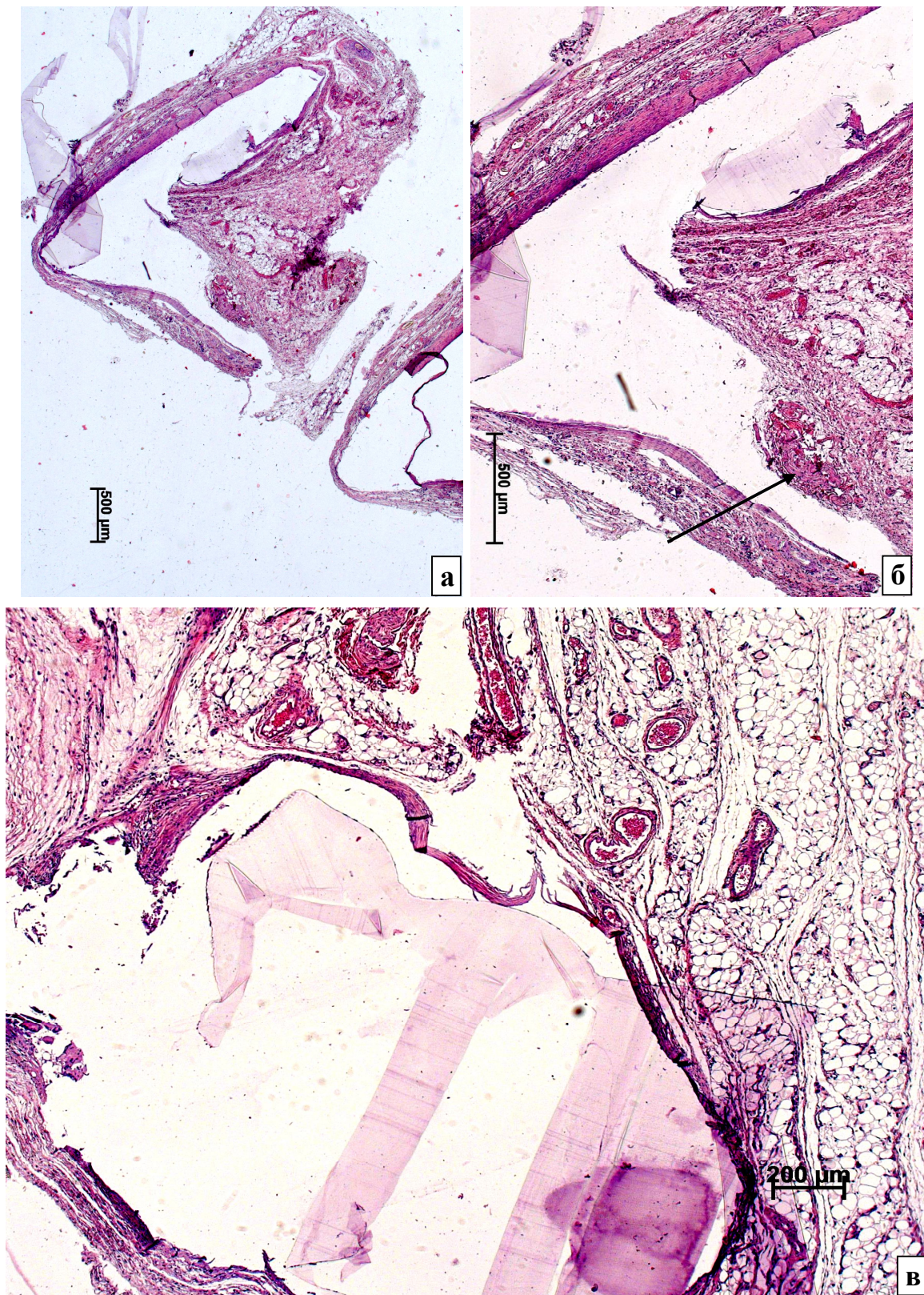


Рисунок 4 – ПМК с окружающими тканями через 2 месяца после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а) – Полимер деформирован и инкапсулирован тонкой полоской плотной соединительной ткани с минимальными воспалительными изменениями в окружающих тканях; б) – Фрагмент рис. 13а, лейкоцитарная инфильтрация и сосудистые реакции в капсуле и окружающих тканях выражены слабо, в капсуле содержатся гигантские клетки инородных тел (указано стрелками); в) – Полимер инкапсулирован тонкой полоской плотной соединительной ткани практически без воспалительных изменений в окружающих тканях.

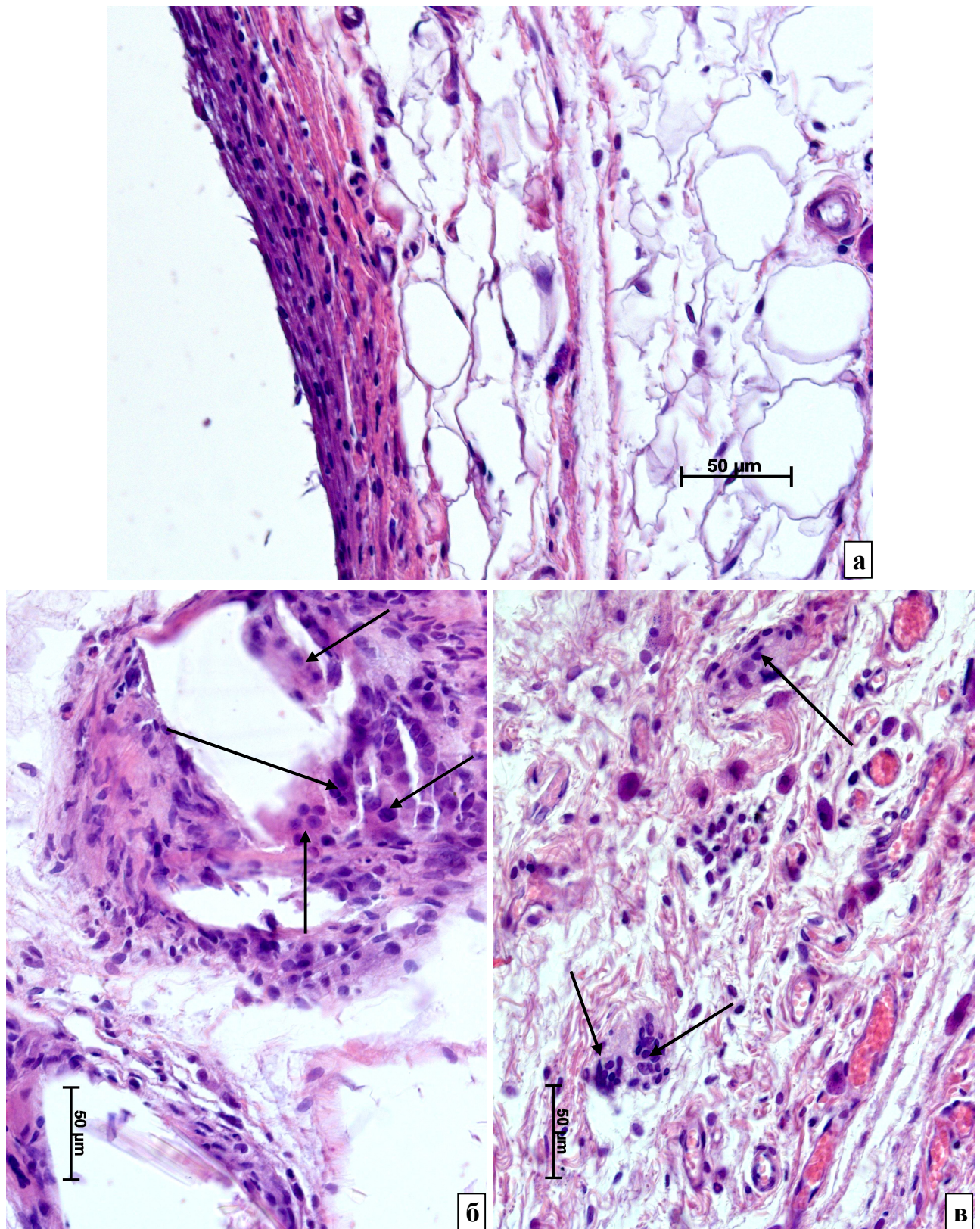


Рисунок 5 – ПМК с окружающими тканями через 2 месяца после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а) – Тонкая плотная капсула вокруг полимера, окружающие ткани практически без воспалительных и склеротических изменений; б) – Толщина капсулы значительно выше в области острых краев фрагмента полимера, там же содержатся гигантские клетки инородных тел (указано стрелками); в) – Грануляции, лейкоцитарная инфильтрация, развитие соединительной ткани и гигантские клетки инородных тел в тканях вокруг фрагмента ПМК с острыми краями (указано стрелками).

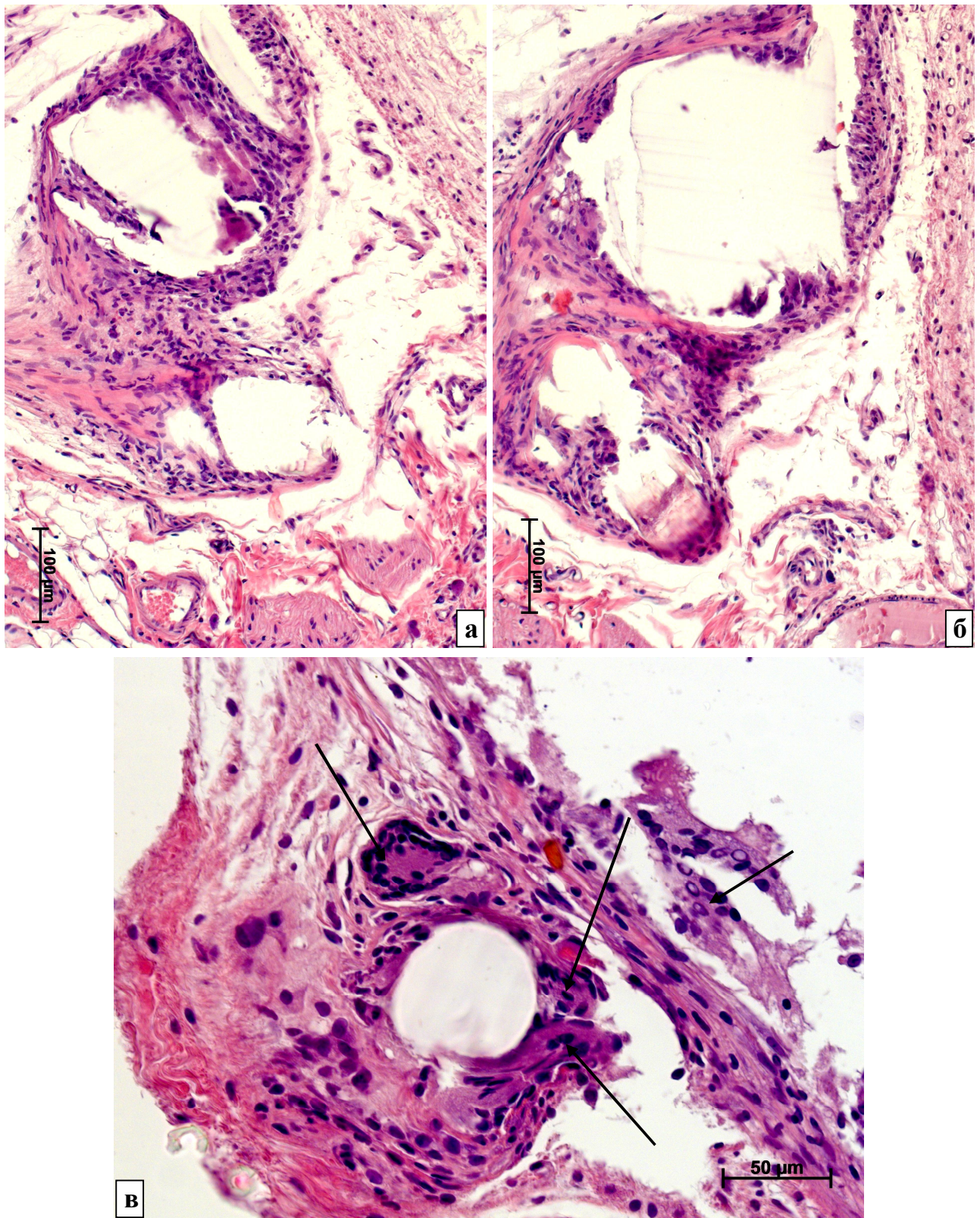


Рисунок 6 – ПМК с окружающими тканями через 2 месяца после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а), б) – Фрагменты полимера покрыты толстой капсулой из плотной соединительной ткани с выраженной лейкоцитарной (макрофагальной) инфильтрацией, капсула утолщена в области острых краев ПМК, окружающие ткани в значительной степени склерозированы, инфильтрированы лейкоцитами и содержат полнокровные кровеносные сосуды с широким просветом и тонкими стенками; в) – В толстой капсуле множество различных по размерам гигантских клеток инородных тел (указано стрелками).

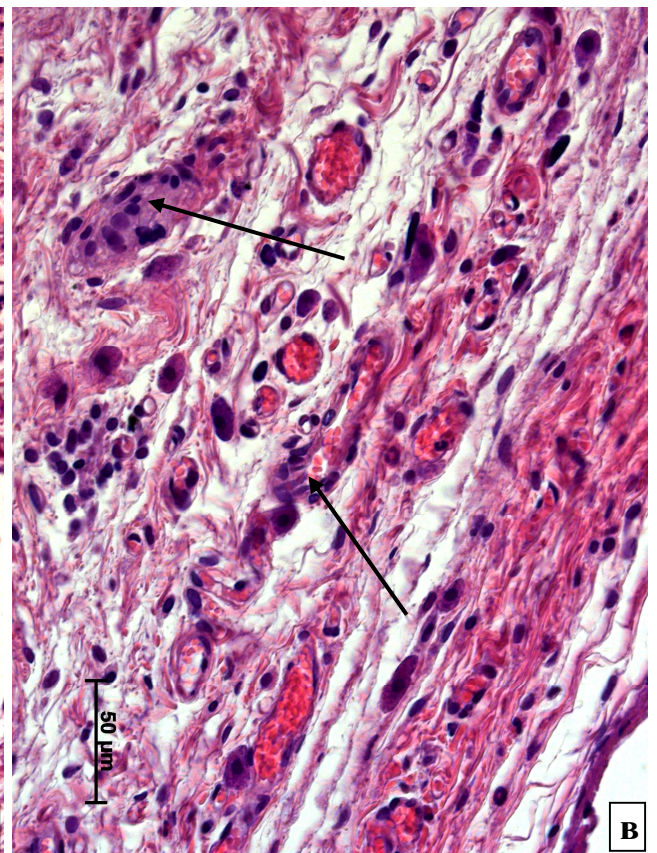
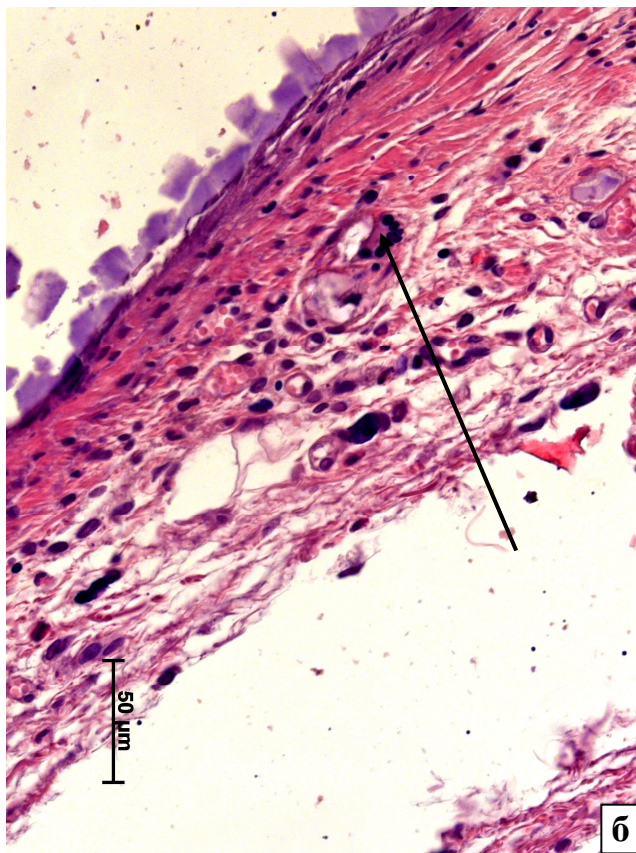
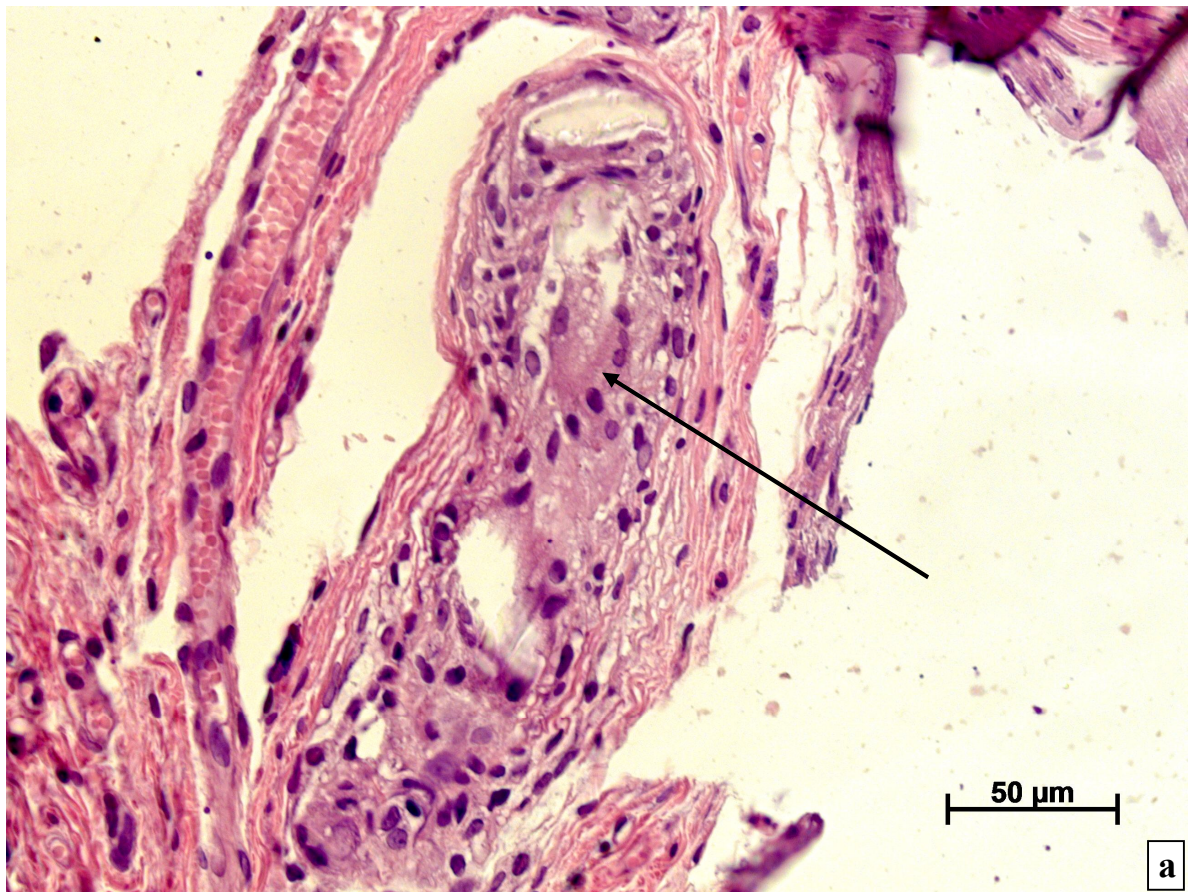


Рисунок 7 – ПМК с окружающими тканями через 2 месяца после имплантации. Толстая капсула с лейкоцитарной инфильтрацией, грануляциями и гигантскими клетками инородных тел (указано стрелками). Окружающая подкожно-жировая клетчатка замещена развитием соединительной тканью. Окраска гематоксилином и эозином.

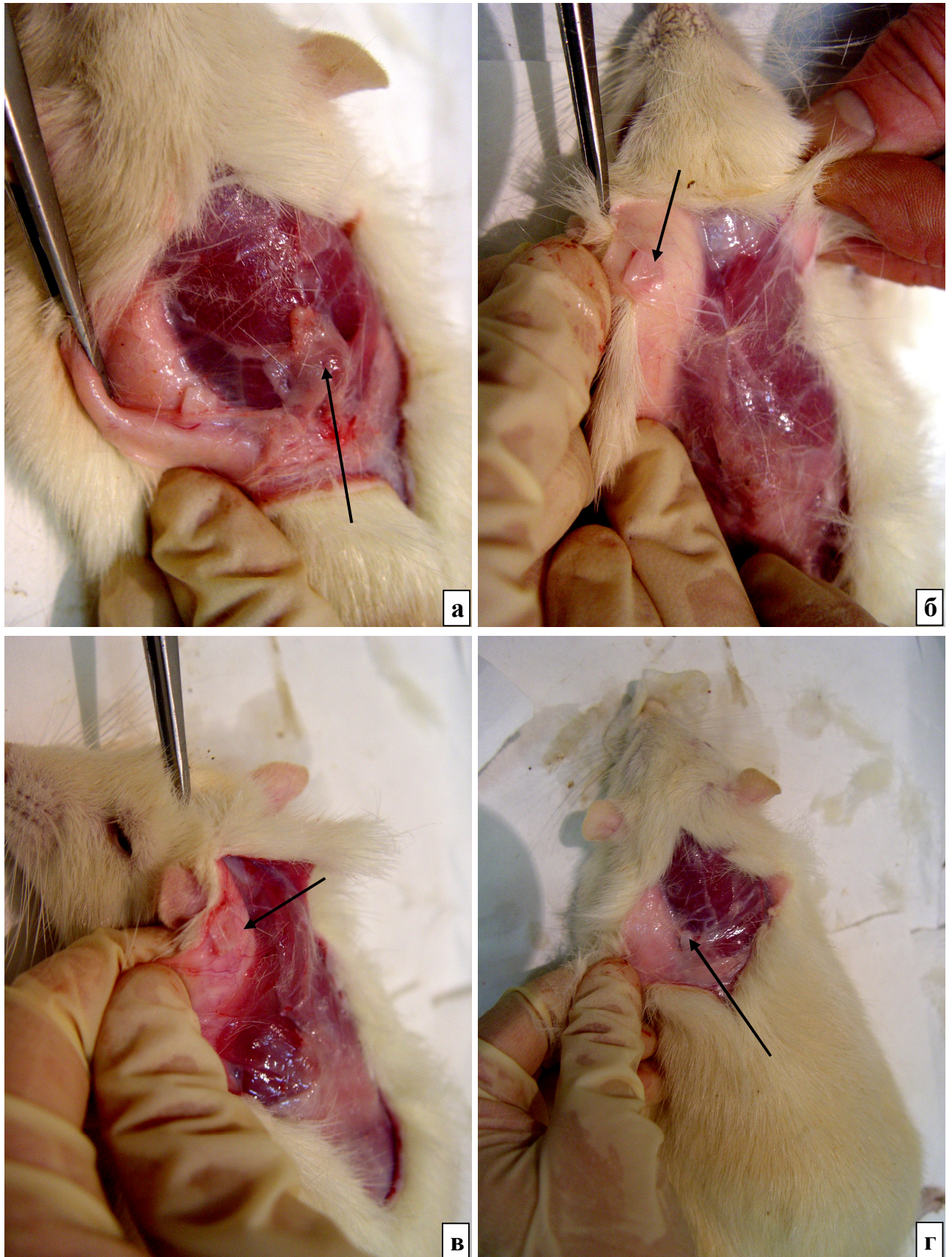


Рисунок 8 – ПМК через 6 месяцев после имплантации (указано стрелками) покрыт тонкой и прозрачной соединительнотканной капсулой и легко смещаем относительно окружающих тканей.

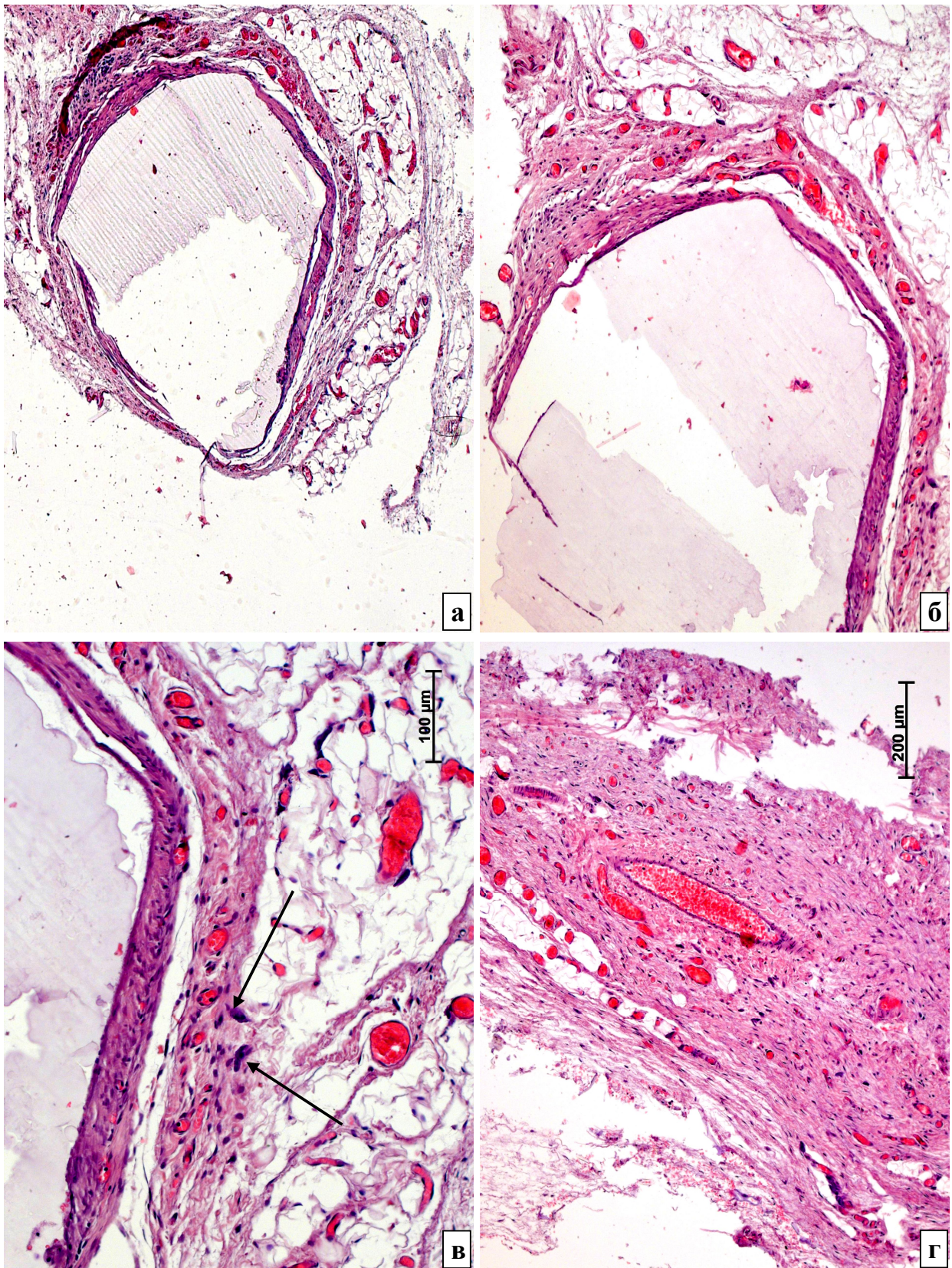


Рисунок 9 – ПМК с окружающими тканями через 6 месяцев после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а), б) – Овальные фрагменты полимера окружены тонкой плотной соединительнотканной капсулой с умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, окружающие ткани склерозированы на небольшую глубину; в) – Небольшие гигантские клетки инородных тел расположены в тканях рядом с капсулой (указано стрелками); г) – Развитие соединительной ткани, лейкоцитарная инфильтрация и грануляции в тканях возле капсулы.

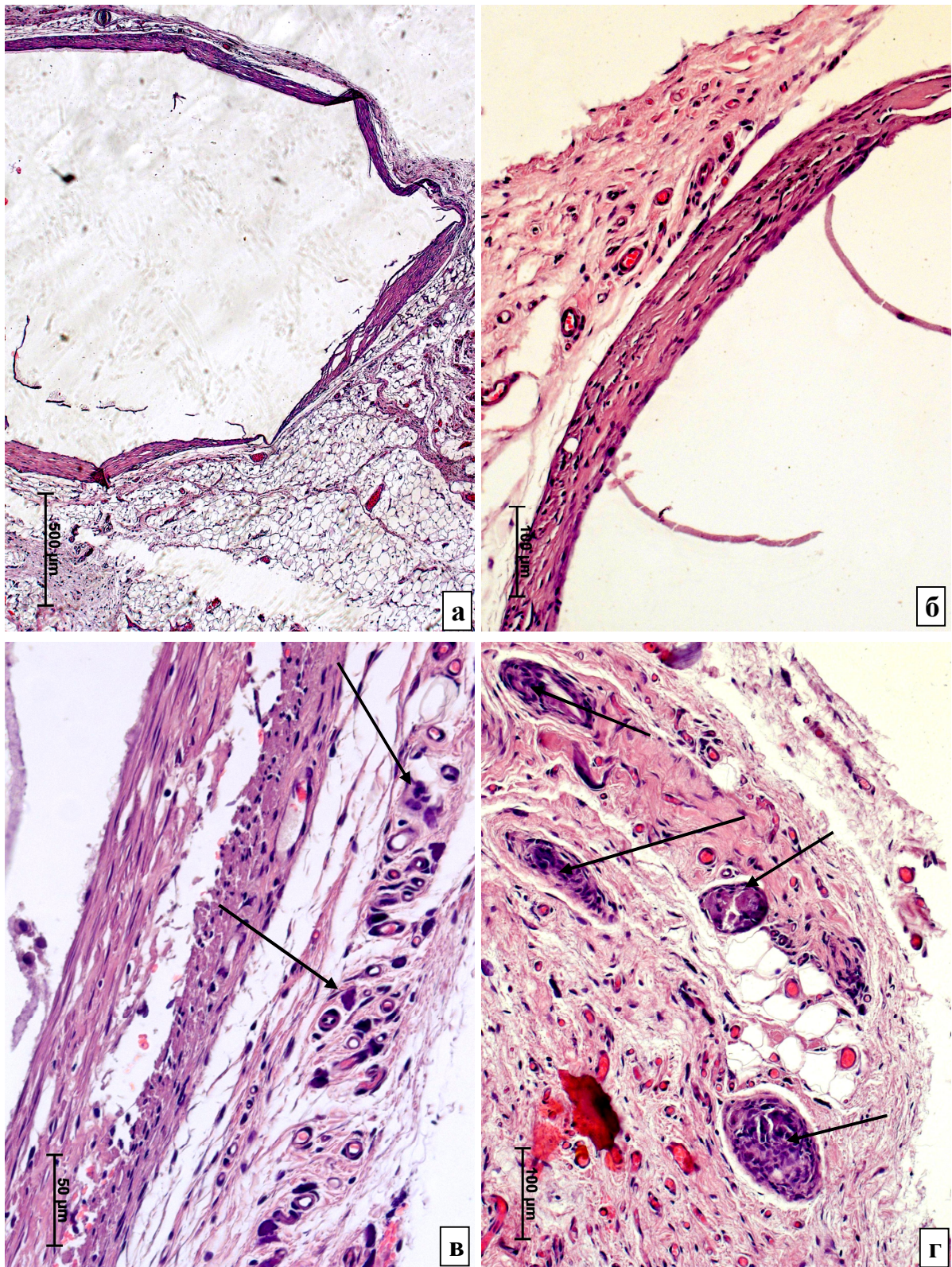


Рисунок 10 – ПМК с окружающими тканями через 6 месяцев после имплантации. Окраска гематоксилином и эозином. а), б) – Овальные фрагменты полимера окружены тонкой плотной соединительнотканной капсулой с умеренно выраженная лейкоцитарной инфильтрацией, окружающие ткани склерозированы на небольшую глубину; в) – Небольшие гранулемы с гигантскими клетками инородных тел (указано стрелками) и множество мелких сосудов расположены в тканях рядом с капсулой; г) – Развитие соединительной ткани, лейкоцитарная инфильтрация и грануляции в тканях возле капсулы, там же расположены мелкие фрагменты полимера, окруженные многоядерными макрофагами со слившейся цитоплазмой (указано стрелками).

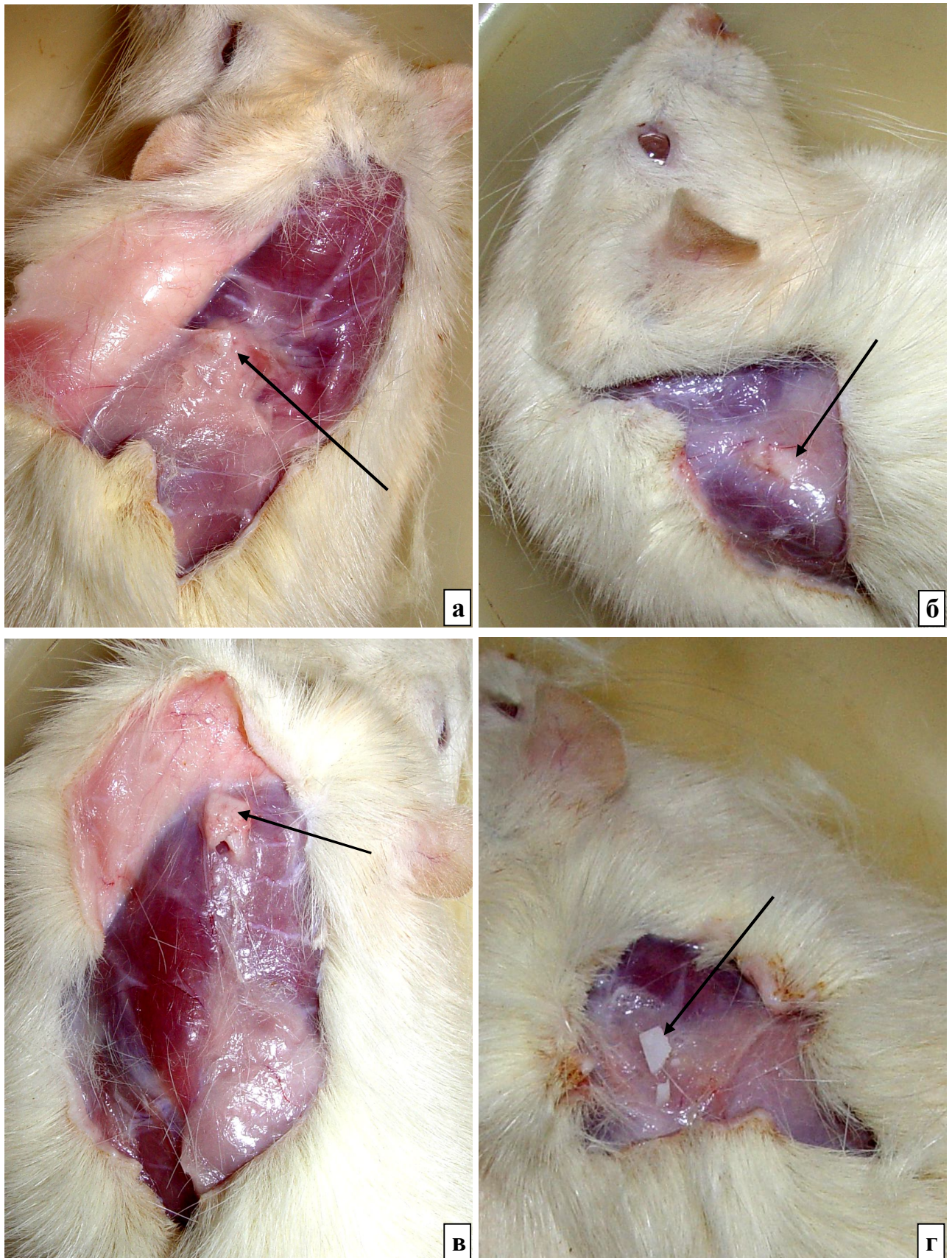


Рисунок 11 – ПМК через 1 год после имплантации (указано стрелками) инкапсулирован соединительной тканью различной толщины. а), б) – Толстая капсула с крупными гиперемизированными сосудами; в), г) – Тонкая, прозрачная капсула.

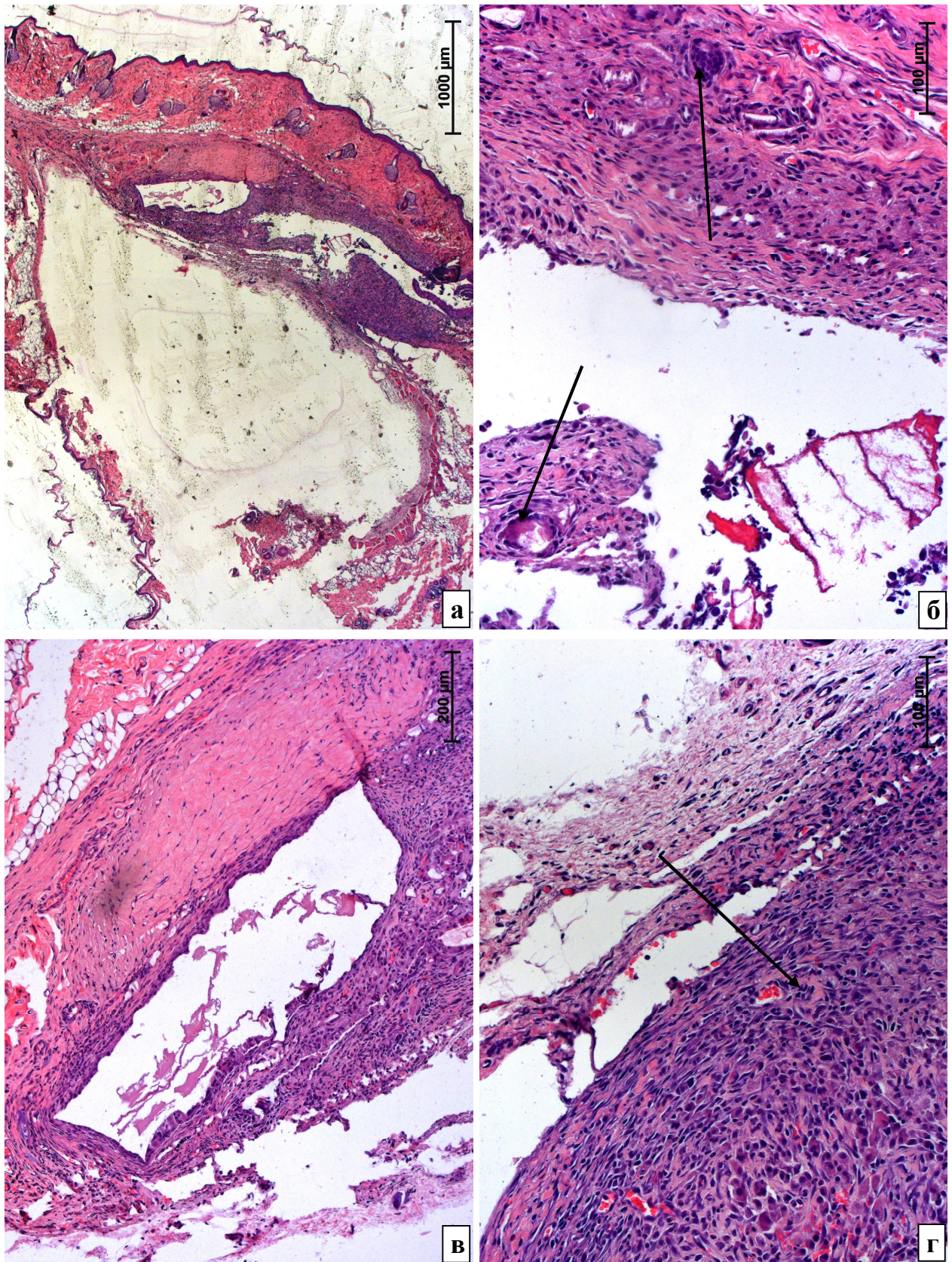


Рисунок 12 – ПМК с окружающими тканями через 12 месяцев после имплантации. Полимер разделен на несколько крупных частей, каждый из которых имеет свою толстую капсулу, которая в значительной степени инфильтрирована лейкоцитами, содержит грануляции и гигантские клетки инородных тел (указано стрелками). Подкожно-жировая клетчатка вокруг капсулы также замещена соединительной тканью на значительную толщину и в большой степени. Окраска гематоксилином и эозином.

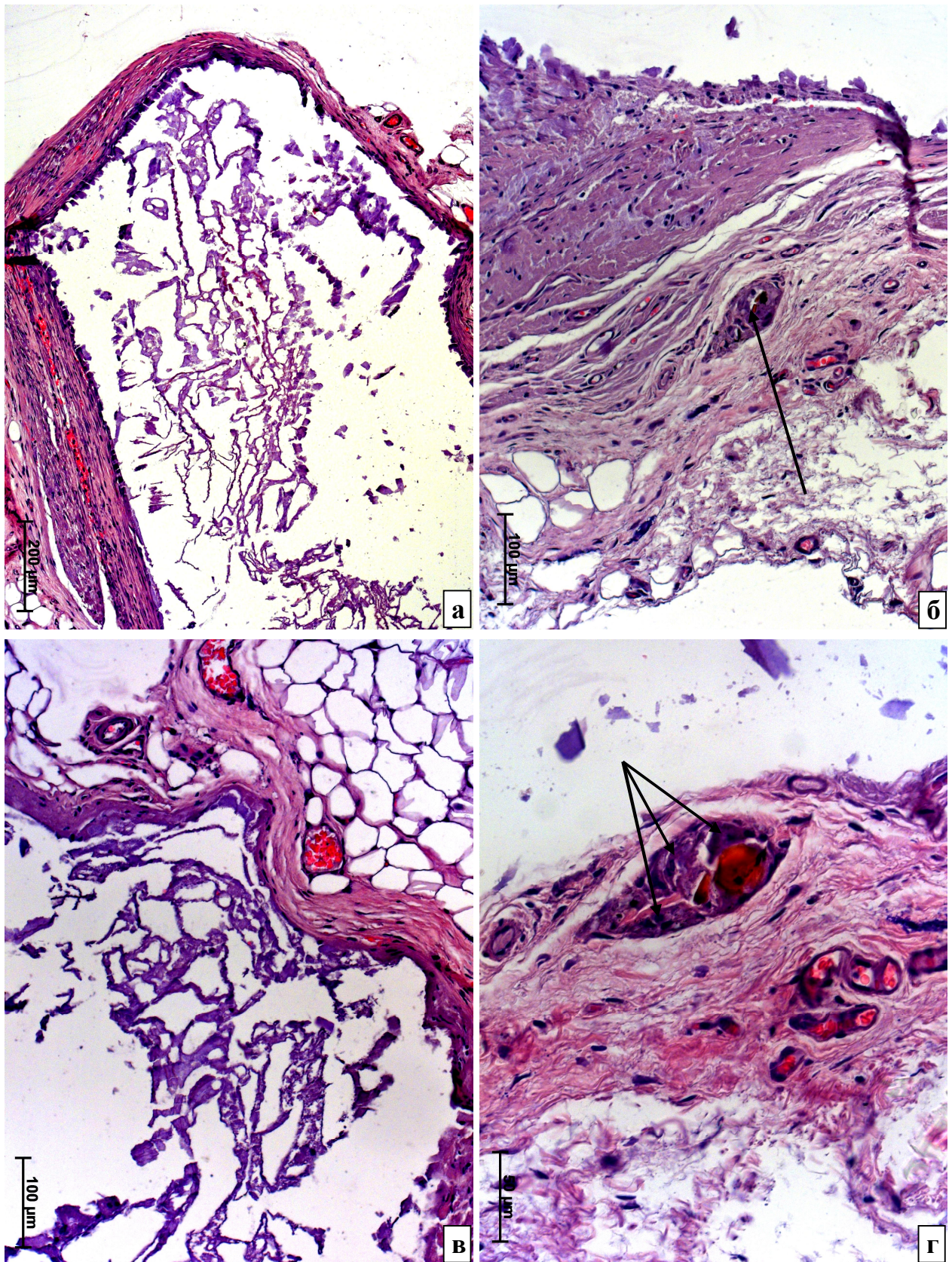


Рисунок 13 – ПМК с окружающими тканями через 12 месяцев после имплантации. Полимер представляет собой инкапсулированную сеть из остатков ПМК, фибрина и различных клеточных элементов. В капсуле содержатся мелкие фрагменты полимера и слившиеся многоядерные макрофаги (указано стрелками). В некоторых случаях подкожно-жировая клетчатка вокруг капсулы также замещена соединительной тканью на значительную толщину и в большой степени. Окраска гематоксилином и эозином.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(обязательное)

Таблицы к главе 4

Таблица 2 – Строение аксиллярных лимфатических узлов крыс после в различные сроки после имплантации ПМК ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных				
	Интактные	Срок после имплантации ПМК			
		1 месяц	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Капсула и компоненты соединительной ткани в органе (A_A)	$3,33 \pm 1,87^{5,6}$	$3,58 \pm 1,985, 6$	$6,17 \pm 1,53^{5,6}$	$11 \pm 1,81^{2,3,4}$	$16,7 \pm 2,42^{2,3,4}$
Краевой синус (A_A)	$1,08 \pm 1,08$	$0,917 \pm 0,9$	$0,75 \pm 0,754$	$0,667 \pm 0,985$	$0,417 \pm 0,669$
Корковое плато (A_A)	$14,4 \pm 1,386$	$14,6 \pm 1,73$	$14,5 \pm 1,45^6$	$13,3 \pm 0,965$	$10,9 \pm 0,793^{2,4}$
Паракортикальная зона (A_A)	$28,7 \pm 3,28$	$20,2 \pm 4,88$	$26,9 \pm 3,58$	$24,3 \pm 4,73$	$27,9 \pm 5,07$
Узелки без центра размножения (A_A)	$5,08 \pm 0,793$	$4,58 \pm 0,669$	$5,17 \pm 0,718$	$4,67 \pm 0,778$	$3,83 \pm 0,718$

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
Узелки с центром размножения (АА)	$12,8 \pm 0,866$	$13,1 \pm 1,51$	$12,6 \pm 0,669$	$13,5 \pm 1,88$	$11,9 \pm 1,56$
Центры размножения (А _А)	$7,83 \pm 0,718$	$7,75 \pm 0,965$	$7,58 \pm 0,669$	$8 \pm 1,28$	$8,08 \pm 1,24$
Мантийная зона (А _А)	$4,92 \pm 0,669$	$5,33 \pm 0,888$	$5 \pm 0,739$	$5,5 \pm 1,17$	$3,83 \pm 0,718$
Мякотные тяжи (А _А)	$16,2 \pm 1,11^3$	$21,6 \pm 1,62^{2, 4, 5, 6}$	$17 \pm 1,35^3$	$16,3 \pm 1,44^3$	$13,8 \pm 1,06^3$
Мозговые синусы (А _А)	$18,5 \pm 1,45^6$	$21,5 \pm 1,09^{5, 6}$	$16,9 \pm 2,11$	$16,3 \pm 1,56^3$	$14,6 \pm 1,08^{2, 3}$
Индекс К/М (А _А /А _А) (отношение площади коркового вещества к площади мозгового)	$1,74 \pm 0,184^3$	$1,21 \pm 0,151^{2, 6}$	$1,71 \pm 0,212$	$1,64 \pm 0,213$	$1,7 \pm 0,194^3$

Примечания

1 ^{2, 3, 4, 5, 6} – величины, достоверно отличающиеся от соответствующих в данных колонках ($p \leq 0,05$);

2 А_А – относительная площадь структур на поперечном срезе (%).

Таблица 3 – Клеточный состав коркового плато аксиллярных лимфатических узлов крыс после в различные сроки после имплантации ПМК ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных				
	Интактные	Срок после имплантации ПМК			
		1 месяц	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Численная плотность (N_A)	892 ± 151	875 ± 154	817 ± 111	858 ± 108	$800 \pm 85,3$
Лимфоциты (%) (N_A)	$81 \pm 2,41^{5,6}$ 721 ± 118	$78,7 \pm 2,35^{5,6}$ 689 ± 126	$74,8 \pm 2,34$ $611 \pm 89,9$	$70,3 \pm 3,06^{2,3}$ $605 \pm 95,3$	$69,3 \pm 2,7^{2,3}$ $554 \pm 60,4$
Иммуно- и плазмобласты (%) (N_A)	$2,17 \pm 0,577$ $19,3 \pm 6,62$	$2,25 \pm 0,754$ $20,3 \pm 8,84$	$2,33 \pm 0,888$ $18,9 \pm 7,46$	$1,42 \pm 0,669$ $11,8 \pm 4,86$	$1,5 \pm 0,674$ $11,8 \pm 5,09$
Плазмоциты (%) (N_A)	— —	— —	— —	— —	— —
Клетки Мотта (%) (N_A)	— —	— —	— —	— —	— —
Ретикулярные (%) (N_A)	$8,08 \pm 1,16^{5,6}$ $71,9 \pm 15,6$	$8,33 \pm 1,23^6$ $73 \pm 17,6$	$9,5 \pm 1,31$ $77,6 \pm 15,4$	$11,4 \pm 1,16^2$ $97,9 \pm 15,9$	$12,3 \pm 1,07^{2,3}$ $98,7 \pm 13,8$

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Моноциты (%) (N _A)	1,75 ± 0,754 15,5 ± 6,75	1,92 ± 0,793 16,6 ± 6,78	2,08 ± 0,793 17,2 ± 6,9	2,58 ± 0,793 21,8 ± 5,83	2,83 ± 0,835 22,2 ± 4,88
Макрофаги (%) (N _A)	1,83 ± 0,718 ^{4, 5, 6} 16,6 ± 7,67 ⁵	2,08 ± 0,669 ^{5, 6} 18,3 ± 7,18 ⁵	3,92 ± 0,669 ² 31,7 ± 5,33	4,92 ± 0,793 ^{2, 3} 42,3 ± 8,77 ^{2, 3}	4,83 ± 0,937 ^{2, 3} 39 ± 10
Нейтрофилы (%) (N _A)	0,167 ± 0,389 1,42 ± 3,32	0,5 ± 0,798 3,92 ± 6,39	0,667 ± 0,888 5,67 ± 7,33	0,75 ± 0,866 6,42 ± 7,33	0,833 ± 0,937 7 ± 7,83
Эозинофилы (%) (N _A)	1,25 ± 0,866 11,7 ± 8,4	1 ± 0,953 8,25 ± 7,78	1,42 ± 0,9 11,1 ± 7,25	0,667 ± 0,778 5,42 ± 6,13	0,75 ± 0,965 6,25 ± 8,05
Тканевые базофилы (%) (N _A)	— —	— —	— —	1,58 ± 0,996 13,4 ± 8,72	1,25 ± 1,29 9,92 ± 9,94
Эритроциты (%) (N _A)	0,5 ± 0,798 4,5 ± 7	0,667 ± 0,888 5,5 ± 7,44	0,833 ± 1,11 6,75 ± 9,77	0,917 ± 1,08 7,33 ± 8,71	1,08 ± 1,44 8,5 ± 11,2
Митозы (%) (N _A)	1,83 ± 0,718 16,5 ± 7,73	2,5 ± 0,522 21,8 ± 5,462	2,33 ± 0,492 18,8 ± 3,43	1,58 ± 0,793 13,5 ± 6,72	1,42 ± 0,669 11,2 ± 5,02
С признаками деструкции (%) (N _A)	1,42 ± 0,515 ^{5, 6} 12,9 ± 5,93	2,08 ± 0,669 18,6 ± 7,75	2,17 ± 0,718 18,2 ± 7,58	3,83 ± 0,937 ² 33 ± 9,08	3,92 ± 0,9 ² 31,8 ± 9,97

Примечания

1 2, 3, 4, 5, 6 – величины, достоверно отличающиеся от соответствующих в данных колонках ($p < 0,05$);

2 N_A – численная плотность клеток на 105 мкм² площади среза.

Таблица 4 – Клеточный состав паракортикальной зоны аксиллярных лимфатических узлов крыс после в различные сроки после имплантации ПМК ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных				
	Интактные	Срок после имплантации ПМК			
		1 месяц	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Численная плотность (N_A)	808 ± 108	842 ± 138	825 ± 106	$742 \pm 99,6$	$708 \pm 99,6$
Лимфоциты (%) (N_A)	$66,4 \pm 2,27^{5,6}$ 537 ± 72	$61,8 \pm 2,95$ $521 \pm 94,8$	$60,7 \pm 2,74$ $500 \pm 61,9$	$55,8 \pm 2,37^2$ $414 \pm 60,2$	$56 \pm 3,1^2$ $395 \pm 46,9$
Иммуно- и плазмобласты (%) (N_A)	$14,8 \pm 1,48$ $119 \pm 20,3$	$16,2 \pm 1,11$ $136 \pm 23,5$	$15,3 \pm 1,48$ $126 \pm 22,3$	$13,2 \pm 1,11$ $97,8 \pm 16,5$	$11,8 \pm 1,22$ $83,7 \pm 17,3$
Плазмоциты (%) (N_A)	$0,333 \pm 0,651$ $2,58 \pm 5,12$	$0,25 \pm 0,622$ $2,5 \pm 6,22$	$0,5 \pm 0,674$ $3,92 \pm 5,35$	$0,667 \pm 0,778$ $4,83 \pm 5,37$	$0,583 \pm 0,669$ $3,92 \pm 4,6$
Клетки Мотта (%) (N_A)	— —	— —	— —	— —	— —
Ретикулярные (%) (N_A)	$9,25 \pm 1,14^{5,6}$ $74,9 \pm 14,9$	$9,92 \pm 1,16$ $83,1 \pm 14,4$	$11,2 \pm 0,835$ $92 \pm 12,6$	$13,2 \pm 1,53^2$ $97,8 \pm 17,8$	$12,7 \pm 1,23^2$ $90 \pm 17,4$

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6
Моноциты (%) (N _A)	1,33 ± 0,492 10,6 ± 3,45	1,42 ± 0,515 11,8 ± 4,47	1,5 ± 0,674 12,3 ± 5,34	2,33 ± 0,651 17,3 ± 5,01	2,08 ± 0,793 14,9 ± 6,64
Макрофаги (%) (N _A)	2,58 ± 0,669 ^{5, 6} 21,2 ± 7,07	3,25 ± 0,965 27,3 ± 9,21	3,92 ± 0,793 32,8 ± 9,64	5,25 ± 0,866 ² 38,8 ± 7,17	5,42 ± 0,996 ² 38,8 ± 11
Нейтрофилы (%) (N _A)	0,583 ± 0,793 4,75 ± 6,48	0,667 ± 0,778 5,75 ± 6,73	0,75 ± 0,866 6,17 ± 7,05	0,833 ± 0,577 6,17 ± 4,22	1 ± 0,953 7,5 ± 8,13
Эозинофилы (%) (N _A)	1,17 ± 0,578 9,5 ± 5,13	1,25 ± 0,622 10,3 ± 4,81	1,33 ± 0,651 11,3 ± 6,4	1,42 ± 0,515 10,3 ± 3,45	1,5 ± 0,674 10,7 ± 5,03
Тканевые базофилы (%) (N _A)	0,667 ± 0,778 ⁶ 5,25 ± 6,03	0,833 ± 0,835 6,58 ± 6,92	0,75 ± 0,866 6,25 ± 7,51	1,33 ± 0,492 9,92 ± 4,06	3,33 ± 1,07 ² 23,5 ± 8,1
Эритроциты (%) (N _A)	0,5 ± 0,522 4 ± 4,26	1,33 ± 0,492 11,1 ± 3,94	1,5 ± 0,522 12,5 ± 4,96	1,67 ± 0,651 12,5 ± 5,85	1,75 ± 0,754 12,4 ± 5,6
Митозы (%) (N _A)	1,17 ± 0,389 9,42 ± 3,26	1,58 ± 0,669 13,8 ± 7,65	1,33 ± 0,492 11 ± 4,41	1,25 ± 0,452 9,33 ± 3,78	0,917 ± 0,793 6,42 ± 5,66
С признаками деструкции (%) (N _A)	1,25 ± 0,452 ^{5, 6} 10,2 ± 4,22	1,5 ± 0,674 12,6 ± 5,76	1,33 ± 0,492 11 ± 4,22	3,08 ± 0,793 ² 22,7 ± 6,2	3 ± 0,739 ² 21,4 ± 6,4

Примечания

1 ^{2, 3, 4, 5, 6} – величины, достоверно отличающиеся от соответствующих в данных колонках ($p \leq 0,05$);2 N_A – численная плотность клеток на 10⁵ мкм² площади среза.

Таблица 5 – Клеточный состав лимфоидных узелков без центра размножения аксиллярных лимфатических узлов крыс после в различные сроки после имплантации ПМК ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных				
	Интактные	Срок после имплантации ПМК			
		1 месяц	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Численная плотность (N_A)	1025 ± 106	1033 ± 115	1050 ± 117	$1008 \pm 99,6$	1017 ± 103
Лимфоциты (%)	$87,6 \pm 2,02$	$86,2 \pm 1,95$	$86,9 \pm 2,31$	$84,1 \pm 2,11$	$84,4 \pm 1,56$
(N_A)	$898 \pm 92,9$	890 ± 93	913 ± 107	847 ± 80	$858 \pm 80,9$
Иммуно- и (%)	$2,75 \pm 0,754$	$3,25 \pm 0,866$	$3 \pm 0,739$	$1,42 \pm 0,515$	$1,33 \pm 0,492$
плазмобласты (N_A)	$28,3 \pm 8,47$	$33,3 \pm 8,4$	$31,8 \pm 9,49$	$14,5 \pm 6,01$	$13,9 \pm 6,39$
Плазмоциты (%)	—	—	—	—	—
(N_A)	—	—	—	—	—
Клетки Мотта (%)	—	—	—	—	—
(N_A)	—	—	—	—	—
Ретикулярные (%)	$3,92 \pm 0,669$	$4,08 \pm 0,669$	$3,67 \pm 0,651$	$4,75 \pm 0,754$	$4,83 \pm 0,835$
(N_A)	$40,2 \pm 7,8$	$41,9 \pm 6,84$	$38,3 \pm 6,85$	$48 \pm 9,54$	$49,3 \pm 10,6$

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6
Моноциты (%)	$0,333 \pm 0,651$	$0,417 \pm 0,669$	$0,583 \pm 0,793$	$0,667 \pm 0,778$	$0,5 \pm 0,522$
(N _A)	$3,5 \pm 7$	$4,75 \pm 7,81$	$6,25 \pm 8,42$	$6,83 \pm 7,9$	$5,25 \pm 5,53$
Макрофаги (%)	$1,75 \pm 0,754^{5, 6}$	$1,83 \pm 0,718^5$	$2,17 \pm 0,718$	$3,75 \pm 0,622^{2, 3}$	$3,83 \pm 0,718^2$
(N _A)	$18,1 \pm 8,28$	$19,3 \pm 8,67$	$22,4 \pm 7,22$	$37,9 \pm 8,08$	$38,8 \pm 7,26$
Нейтрофилы (%)	—	—	—	—	—
(N _A)	—	—	—	—	—
Эозинофилы (%)	—	—	—	—	—
(N _A)	—	—	—	—	—
Тканевые (%)	—	—	—	—	—
базофилы (N _A)	—	—	—	—	—
Эритроциты (%)	—	—	—	$0,167 \pm 0,389$	$0,5 \pm 0,798$
(N _A)	—	—	—	$1,67 \pm 3,92$	$5 \pm 7,78$
Митозы (%)	$2,75 \pm 0,754$	$3,25 \pm 0,754^6$	$2,83 \pm 0,835$	$2,17 \pm 1,03$	$1,33 \pm 0,492^3$
(N _A)	$27,8 \pm 6,31$	$33,8 \pm 9,49$	$29,7 \pm 8,74$	22 ± 11	$13,8 \pm 6,13$
С признаками (%)	$0,917 \pm 0,793^{5, 6}$	$1 \pm 0,953$	$0,833 \pm 1,03$	$3 \pm 0,603^2$	$3,25 \pm 0,754^2$
деструкции (N _A)	$9,67 \pm 8,77$	$10,7 \pm 10,3$	$8,92 \pm 11,3$	$30,2 \pm 6,52$	$33 \pm 8,46$

Примечания

1 ^{2, 3, 4, 5, 6} – величины, достоверно отличающиеся от соответствующих в данных колонках ($p \leq 0,05$);2 N_A – численная плотность клеток на 10^5 мкм² площади среза.

Таблица 6 – Клеточный состав мантийной зоны лимфоидных узелков аксиллярных лимфатических узлов крыс после в различные сроки после имплантации ПМК ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных				
	Интактные	Срок после имплантации ПМК			
		1 месяц	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Численная плотность (N_A)	908 ± 131	925 ± 129	$892 \pm 99,6$	$883 \pm 83,5$	$875 \pm 75,4$
Лимфоциты (%)	$86,6 \pm 1,98$	$84,7 \pm 1,56$	$85 \pm 0,853$	$82,2 \pm 1,59$	$81,8 \pm 1,76$
(N_A)	787 ± 122	783 ± 107	758 ± 83	$726 \pm 74,4$	$715 \pm 65,1$
Иммуно- и (%)	$2 \pm 0,853$	$2,75 \pm 0,754$	$1,83 \pm 0,718$	$1,58 \pm 0,669$	$1,5 \pm 0,674$
плазмобласты (N_A)	$17,9 \pm 7,13$	$25,3 \pm 7,8$	$16,1 \pm 5,68$	$14 \pm 6,11$	$13,1 \pm 5,99$
Плазмоциты (%)	—	—	—	—	—
(N_A)	—	—	—	—	—
Клетки Мотта (%)	—	—	—	—	—
(N_A)	—	—	—	—	—
Ретикулярные (%)	$5,75 \pm 0,754$	$5,58 \pm 0,669$	$5,92 \pm 0,793$	$7 \pm 0,953$	$7,33 \pm 0,888$
(N_A)	$52,1 \pm 9,26$	$51,4 \pm 7,79$	$52,8 \pm 9,07$	$61,8 \pm 9,81$	$64,1 \pm 9,14$

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Моноциты (%)	$0,417 \pm 0,669$	$0,667 \pm 0,888$	$0,5 \pm 0,522$	$0,75 \pm 0,754$	$0,833 \pm 0,718$
(N _A)	$3,83 \pm 5,92$	$6,67 \pm 8,78$	$4,33 \pm 4,6$	$6,5 \pm 6,76$	$7,42 \pm 6,23$
Макрофаги (%)	$1,75 \pm 0,754^{5, 6}$	$1,58 \pm 0,669^{5, 6}$	$1,67 \pm 0,651^{5, 6}$	$3,75 \pm 0,622^{2, 3, 4}$	$3,83 \pm 0,718^{2, 3, 4}$
(N _A)	$15,5 \pm 6,39$	$14,6 \pm 6,93$	$14,9 \pm 6,22^{5, 6}$	$33,2 \pm 6,53^4$	$33,5 \pm 6,57^4$
Нейтрофилы (%)	—	—	—	—	—
(N _A)	—	—	—	—	—
Эозинофилы (%)	—	—	—	—	—
(N _A)	—	—	—	—	—
Тканевые (%)	—	—	—	—	—
базофилы (N _A)	—	—	—	—	—
Эритроциты (%)	—	—	—	$0,333 \pm 0,651$	$0,25 \pm 0,452$
(N _A)	—	—	—	$2,67 \pm 5,21$	$2,17 \pm 3,93$
Митозы (%)	$3 \pm 0,739$	$3,42 \pm 0,793^6$	$3,67 \pm 0,651^{5, 6}$	$1,58 \pm 0,515^4$	$1,33 \pm 0,492^{3, 4}$
(N _A)	$27,4 \pm 8,59$	$31,7 \pm 9,39$	$33,1 \pm 9,06^6$	$14,1 \pm 5,02$	$11,8 \pm 4,73^4$
С признаками (%)	$0,5 \pm 0,674^{5, 6}$	$1,33 \pm 0,492^6$	$1,42 \pm 0,515$	$2,83 \pm 0,718^2$	$3,17 \pm 0,718^{2, 3}$
деструкции (N _A)	$4,25 \pm 5,66^{5, 6}$	$12,4 \pm 5,16$	$12,8 \pm 5,26$	$24,9 \pm 6,01^2$	$27,6 \pm 6,42^2$

Примечания

1 ^{2, 3, 4, 5, 6} – величины, достоверно отличающиеся от соответствующих в данных колонках ($p \leq 0,05$);2 N_A – численная плотность клеток на 10^5 мкм² площади среза.

Таблица 7 – Клеточный состав центров размножения лимфоидных узелков аксиллярных лимфатических узлов крыс после в различные сроки после имплантации ПМК ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных				
	Интактные	Срок после имплантации ПМК			
		1 месяц	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Численная плотность (N_A)	567 ± 107	558 ± 108	$542 \pm 66,9$	$683 \pm 71,8$	$708 \pm 79,3$
Лимфоциты (%)	$51 \pm 3,93$	$51,8 \pm 3,33$	$50,9 \pm 3,34$	$54,1 \pm 2,02$	$51,8 \pm 2,45$
(N_A)	$289 \pm 60,4$	289 ± 56	$276 \pm 39,6$	$370 \pm 47,7$	$366 \pm 42,8$
Иммуно- и (%)	$33 \pm 3,02^{5,6}$	$32,5 \pm 2,94^{5,6}$	$32,9 \pm 2,54^{5,6}$	$24,3 \pm 1,82^{2,3,4}$	$24,7 \pm 1,23^{2,3,4}$
плазмобласты (N_A)	$187 \pm 38,3$	$182 \pm 39,3$	$179 \pm 27,7$	$165 \pm 14,2$	$175 \pm 22,1$
Плазмоциты (%)	—	—	—	$0,167 \pm 0,389$	$0,333 \pm 0,651$
(N_A)	—	—	—	$1,17 \pm 2,76$	$2,33 \pm 4,58$
Клетки Мотта (%)	—	—	—	—	—
(N_A)	—	—	—	—	—
Ретикулярные (%)	$7,25 \pm 0,866$	$6,42 \pm 0,793^5$	$7,08 \pm 1,24$	$9 \pm 0,953^3$	$9,08 \pm 1,08$
(N_A)	$40,7 \pm 6,87$	$36 \pm 9,02^5$	$38,6 \pm 8,8$	$61,4 \pm 8,2^3$	$64,6 \pm 12,1$

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6
Моноциты (%) (N _A)	1,25 ± 0,452 6,92 ± 2,23	1,42 ± 0,515 7,67 ± 2,39	1,33 ± 0,492 7 ± 1,95	1,92 ± 0,669 13,2 ± 4,97	2,25 ± 0,754 16,1 ± 6,13
Макрофаги (%) (N _A)	2,75 ± 0,754 ^{5, 6} 15,6 ± 5,33 ^{5, 6}	2,83 ± 0,718 ⁶ 16,1 ± 6,29 ⁶	3 ± 0,739 16,3 ± 4,65 ^{5, 6}	5,17 ± 0,937 ² 35,4 ± 7,91 ^{2, 4}	5,5 ± 1,09 ^{2, 3} 39 ± 9,12 ^{2, 3, 4}
Нейтрофилы (%) (N _A)	— —	— —	— —	— —	— —
Эозинофилы (%) (N _A)	— —	— —	— —	— —	— —
Тканевые (%) базофилы (N _A)	— —	— —	— —	— —	— —
Эритроциты (%) (N _A)	— —	— —	— —	0,583 ± 0,793 4,25 ± 5,66	0,75 ± 0,866 5,42 ± 6,4
Митозы (%) (N _A)	3,25 ± 0,754 ^{5, 6} 18,8 ± 6,57	3,42 ± 0,793 ^{5, 6} 19,2 ± 6,39	3,17 ± 0,718 ^{5, 6} 16,9 ± 3,48	1,33 ± 0,492 ^{2, 3, 4} 9 ± 3,07	1,25 ± 0,452 ^{2, 3, 4} 8,67 ± 2,53
С признаками (%) деструкции (N _A)	1,5 ± 0,522 ^{5, 6} 8,67 ± 3,77 ^{5, 6}	1,67 ± 0,492 ⁶ 9,42 ± 3,63 ^{5, 6}	1,58 ± 0,669 ⁶ 8,42 ± 3,32 ^{5, 6}	3,5 ± 0,798 ² 23,7 ± 4,64 ^{2, 3, 4}	4,42 ± 1,08 ^{2, 3, 4} 31,1 ± 7,98 ^{2, 3, 4}

Примечания

1 ^{2, 3, 4, 5, 6} - величины, достоверно отличающиеся от соответствующих в данных колонках ($p \leq 0,05$);2 N_A - численная плотность клеток на 10⁵ мкм² площади среза.

Таблица 8 – Клеточный состав мягкотных тяжей аксиллярных лимфатических узлов крыс после в различные сроки после имплантации ПМК ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных				
	Интактные	Срок после имплантации ПМК			
		1 месяц	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Численная плотность (N_A)	$483 \pm 71,8^{5,6}$	$508 \pm 79,3$	$475 \pm 75,4^{5,6}$	$700 \pm 73,9^{2,4}$	$675 \pm 62,2^{2,4}$
Лимфоциты (%)	$31,7 \pm 3,45$	$30,1 \pm 2,71$	$31,4 \pm 2,54$	$32,1 \pm 2,87$	$33,1 \pm 3,23$
(N_A)	$152 \pm 18,2^6$	$152 \pm 22,9^6$	$149 \pm 27,1^6$	$225 \pm 33,4$	$223 \pm 23^{2,3,4}$
Иммуно- и (%)	$3,58 \pm 1,16$	$3,33 \pm 0,888$	$3,08 \pm 0,9$	$1,75 \pm 0,754$	$1,67 \pm 0,778$
плазмобласты (N_A)	$17,7 \pm 7,32$	$17,4 \pm 6,63$	$14,7 \pm 5,14$	$12,2 \pm 5,08$	$11,4 \pm 6,04$
Плазмоциты (%)	$54,4 \pm 2,15^{5,6}$	$54,7 \pm 1,92^{5,6}$	$53,8 \pm 1,99^{5,6}$	$47,2 \pm 2,04^{2,3,4}$	$44,9 \pm 1,62^{2,3,4}$
(N_A)	$264 \pm 46,5$	$278 \pm 47,8$	255 ± 39	$330 \pm 37,8$	$303 \pm 32,5$
Клетки Мотта (%)	$0,25 \pm 0,622$	$0,417 \pm 0,669$	$0,583 \pm 0,793$	$0,5 \pm 0,674$	$0,667 \pm 0,651$
(N_A)	$1,17 \pm 3,01$	$2,08 \pm 3,68$	$2,92 \pm 4,25$	$3,33 \pm 4,6$	$4,58 \pm 4,52$
Ретикулярные (%)	$5,17 \pm 0,937$	$5,75 \pm 0,866$	$4,92 \pm 0,669$	$6,58 \pm 0,996$	$6,92 \pm 0,669$
(N_A)	$25,2 \pm 7,04^6$	$28,9 \pm 4,72^6$	$23,6 \pm 5,79^{5,6}$	$45,9 \pm 7,88^4$	$46,7 \pm 6,02^{2,3,4}$

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6
Моноциты (%)	$1,25 \pm 0,452$	$1,33 \pm 0,492$	$1,5 \pm 0,522$	$2 \pm 0,853$	$1,83 \pm 0,718$
(N _A)	$6,17 \pm 2,82$	$6,58 \pm 2,11$	$7,17 \pm 2,95$	$13,8 \pm 5,38$	$12,4 \pm 5,26$
Макрофаги (%)	$2,58 \pm 0,669^{5, 6}$	$2,75 \pm 0,622^{5, 6}$	$2,83 \pm 0,718^6$	$4,83 \pm 0,718^{2, 3}$	$5,08 \pm 0,793^{2, 3, 4}$
(N _A)	$12,5 \pm 3,8^{5, 6}$	$14 \pm 3,88^{5, 6}$	$13,3 \pm 3,28^{5, 6}$	$34 \pm 7,52^{2, 3, 4}$	$34,2 \pm 5,18^{2, 3, 4}$
Нейтрофилы (%)	—	—	—	—	—
(N _A)	—	—	—	—	—
Эозинофилы (%)	$0,25 \pm 0,452$	$0,333 \pm 0,492$	$0,417 \pm 0,515$	$0,833 \pm 0,937$	$0,917 \pm 0,9$
(N _A)	$1,17 \pm 2,17$	$1,83 \pm 2,72$	$1,92 \pm 2,39$	$5,92 \pm 6,64$	$6,17 \pm 5,92$
Тканевые (%)	—	—	—	$0,583 \pm 0,793$	$0,917 \pm 0,996$
базофилы (N _A)	—	—	—	$4,08 \pm 5,37$	$6,33 \pm 7,02$
Эритроциты (%)	—	—	—	$0,333 \pm 0,492$	$0,583 \pm 0,515$
(N _A)	—	—	—	$2,42 \pm 3,6$	$4 \pm 3,57$
Митозы (%)	—	—	—	—	—
(N _A)	—	—	—	—	—
С признаками (%)	$0,833 \pm 0,718^{5, 6}$	$1,33 \pm 0,492^{5, 6}$	$1,42 \pm 0,515^{5, 6}$	$3,33 \pm 0,651^{2, 3, 4}$	$3,42 \pm 0,793^{2, 3, 4}$
деструкции (N _A)	$4,08 \pm 3,7^{5, 6}$	$6,92 \pm 3,15^{5, 6}$	$6,92 \pm 3,26^{5, 6}$	$23,3 \pm 5,19^{2, 3, 4}$	$23,3 \pm 6,61^{2, 3, 4}$

Примечания

1 ^{2, 3, 4, 5, 6} – величины, достоверно отличающиеся от соответствующих в данных колонках ($p \leq 0,05$);2 N_A – численная плотность клеток на 10^5 мкм² площади среза.

Таблица 9 - Клетки в просвете мозговых синусов аксиллярных лимфатических узлов крыс после в различные сроки после имплантации ПМК ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных				
	Интактные	Срок после имплантации ПМК			
		1 месяц	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5	6
Численная плотность (N_A)	$192 \pm 79,3^{5,6}$	$167 \pm 65,1^{5,6}$	$175 \pm 62,2^{5,6}$	$492 \pm 116^{2,3,4}$	$442 \pm 90^{2,3,4}$
Лимфоциты (%)	$58,7 \pm 3,17^{5,6}$	$56,5 \pm 1,88^{5,6}$	$58,8 \pm 3,1^{5,6}$	$46,4 \pm 3,68^{2,3,4}$	$44,9 \pm 2,43^{2,3,4}$
(N_A)	$112 \pm 45,4$	$94,2 \pm 36,8$	$103 \pm 37,6$	$229 \pm 58,9$	$199 \pm 43,3$
Иммуно- и (%)	$0,917 \pm 0,9$	$1 \pm 0,853$	$0,833 \pm 0,718$	$0,75 \pm 0,965$	$0,667 \pm 0,888$
плазмобласты (N_A)	$1,67 \pm 1,92$	$1,42 \pm 1,24$	$1,42 \pm 1,24$	$3,83 \pm 5,08$	$3,08 \pm 4,08$
Плазмоциты (%)	$15,7 \pm 1,56^{5,6}$	$15,5 \pm 1,57^{5,6}$	$14,3 \pm 1,37^{5,6}$	$9,25 \pm 1,06^{2,3,4}$	$9,17 \pm 1,19^{2,3,4}$
(N_A)	$30,2 \pm 13,1$	$25,3 \pm 8,89$	$25,6 \pm 11,1$	$46 \pm 13,5$	$40,2 \pm 7,96$
Клетки Мотта (%)	$0,583 \pm 0,793$	$0,75 \pm 0,866$	$0,833 \pm 0,835$	$0,917 \pm 0,793$	$0,667 \pm 0,888$
(N_A)	$1,25 \pm 1,96$	$1,33 \pm 1,92$	$1,5 \pm 1,51$	$4,67 \pm 4,27$	$2,83 \pm 3,97$
Ретикулярные (%)	$13,3 \pm 1,07^{5,6}$	$14,1 \pm 0,793^{5,6}$	$14 \pm 0,953^{5,6}$	$20,2 \pm 1,9^{2,3,4}$	$21,8 \pm 1,54^{2,3,4}$
(N_A)	$25,8 \pm 11,3^{5,6}$	$23,7 \pm 9,67^{5,6}$	$24,2 \pm 7,78^{5,6}$	$98,8 \pm 23,8^{2,3,4}$	$96,3 \pm 22,4^{2,3,4}$

Таблица 9 (продолжение)

1	2	3	4	5	6
Моноциты (%)	$1,42 \pm 0,515$	$1,5 \pm 0,522$	$1,58 \pm 0,79$	$1,67 \pm 0,778$	$1,75 \pm 0,754$
(N _A)	$2,92 \pm 2,02$	$2,42 \pm 1,08$	$2,67 \pm 1,61$	$8,08 \pm 3,87$	$7,92 \pm 4,52$
Макрофаги (%)	$4,58 \pm 0,793^{5,6}$	$4,92 \pm 1,16$	$4,08 \pm 0,9^{5,6}$	$7,58 \pm 0,9^{2,4}$	$7,67 \pm 0,985^{2,4}$
(N _A)	$8,92 \pm 4,66^{5,6}$	$8,5 \pm 4,48^{5,6}$	$7,08 \pm 2,94^{5,6}$	$36,8 \pm 8,35^{2,3,4}$	$33,6 \pm 6,27^{2,3,4}$
Нейтрофилы (%)	$0,417 \pm 0,515$	$0,917 \pm 0,793$	$0,583 \pm 0,793$	$0,75 \pm 0,754$	$0,833 \pm 0,835$
(N _A)	$0,75 \pm 0,965$	$1,5 \pm 1,31$	$0,917 \pm 1,31$	$3,5 \pm 3,71$	$3,5 \pm 3,55$
Эозинофилы (%)	$0,917 \pm 0,9^{5,6}$	$1,08 \pm 0,793^{5,6}$	$1 \pm 0,739^{5,6}$	$3,5 \pm 0,798^{2,3,4}$	$3,25 \pm 0,622^{2,3,4}$
(N _A)	$1,58 \pm 1,88^{5,6}$	$1,83 \pm 1,4^{5,6}$	$1,67 \pm 1,37^{5,6}$	$16,9 \pm 4,93^{2,3,4}$	$14,3 \pm 3,86^{2,3,4}$
Тканевые (%)	$1 \pm 0,953^{5,6}$	$0,917 \pm 0,793^{5,6}$	$1,08 \pm 0,793^{5,6}$	$3,75 \pm 0,754^{2,3,4}$	$3,92 \pm 0,669^{2,3,4}$
базофилы (N _A)	$2 \pm 2,26^{5,6}$	$1,58 \pm 1,83^{5,6}$	$1,83 \pm 1,75^{5,6}$	$18,4 \pm 5,95^{2,3,4}$	$17,6 \pm 5,57^{2,3,4}$
Эритроциты (%)	$1 \pm 0,853$	$1,17 \pm 0,835$	$1,08 \pm 0,9$	$1,58 \pm 0,515$	$1,33 \pm 0,492$
(N _A)	$2 \pm 2,13$	$2,17 \pm 1,95$	$1,92 \pm 1,73$	$8,08 \pm 3,7$	$6 \pm 2,76$
Митозы (%)	-	-	-	-	-
(N _A)	-	-	-	-	-
С признаками (%)	$1,5 \pm 0,522^{5,6}$	$1,67 \pm 0,778^6$	$1,75 \pm 0,754^6$	$3,67 \pm 0,778^2$	$4,08 \pm 0,793^{2,3,4}$
деструкции (N _A)	$2,67 \pm 0,985^{5,6}$	$2,75 \pm 1,54^{5,6}$	$3,17 \pm 1,95^{5,6}$	$17,9 \pm 5,66^{2,3,4}$	$17,8 \pm 3,84^{2,3,4}$

Примечание: 1. ^{2,3,4,5,6} - величины, достоверно отличающиеся от соответствующих в данных колонках ($p \leq 0,05$)

2. N_A - численная плотность клеток на 10^5 мкм² площади среза.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(обязательное)

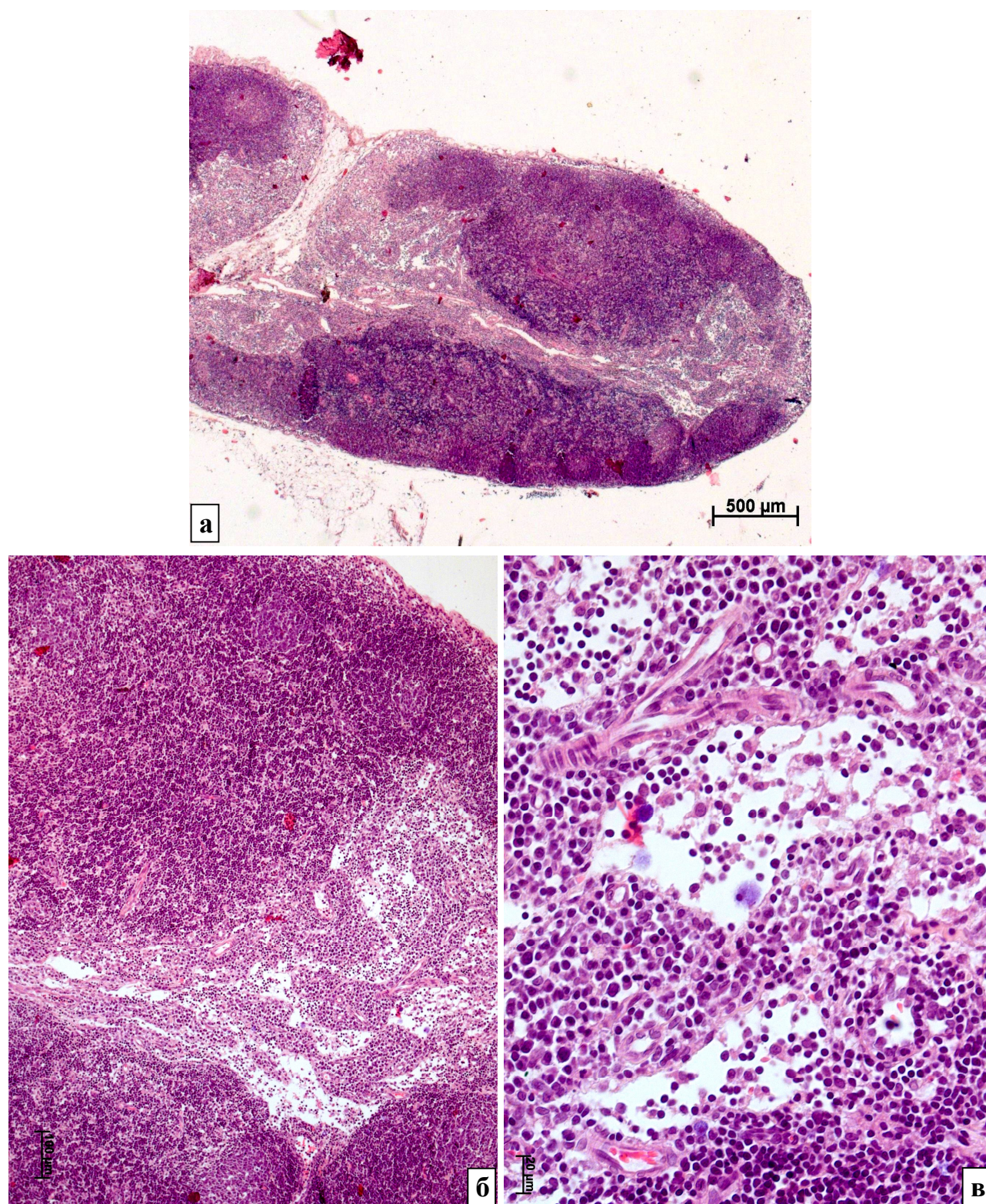
Рисунки к главе 4

Рисунок 14 – Аксиллярный лимфатический узел интактного животного. В корковом и мозговом веществе присутствуют очень тонкие прослойки соединительной ткани. Мозговые синусы содержат небольшое количество клеток, в основном, лимфоцитов и макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином. а) – Общий вид; б), в) – Различные фрагменты рис. 14а.

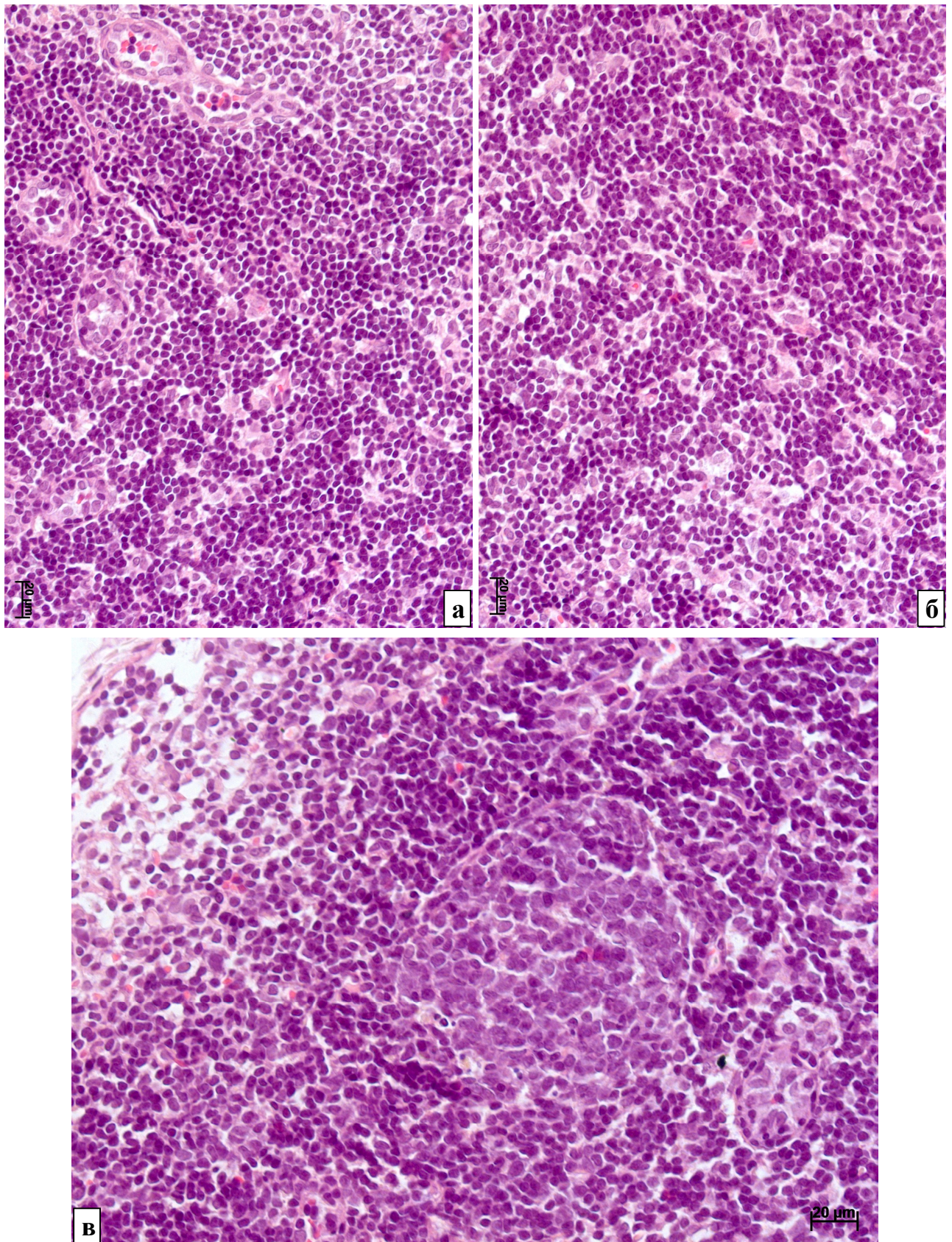


Рисунок 15 – В лимфоидной паренхиме коркового вещества подмышечного лимфатического узла контрольной крысы отсутствуют признаки развития соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. а) – Цитограмма коркового плато представлена, преимущественно, лимфоцитами; б) – В клеточном составе паракортекса преобладают лимфоциты; в) – Лимфоидные узелки небольшие, с незначительной мантийной зоной, содержат мало макрофагов и клеток с явлениями деструкции.

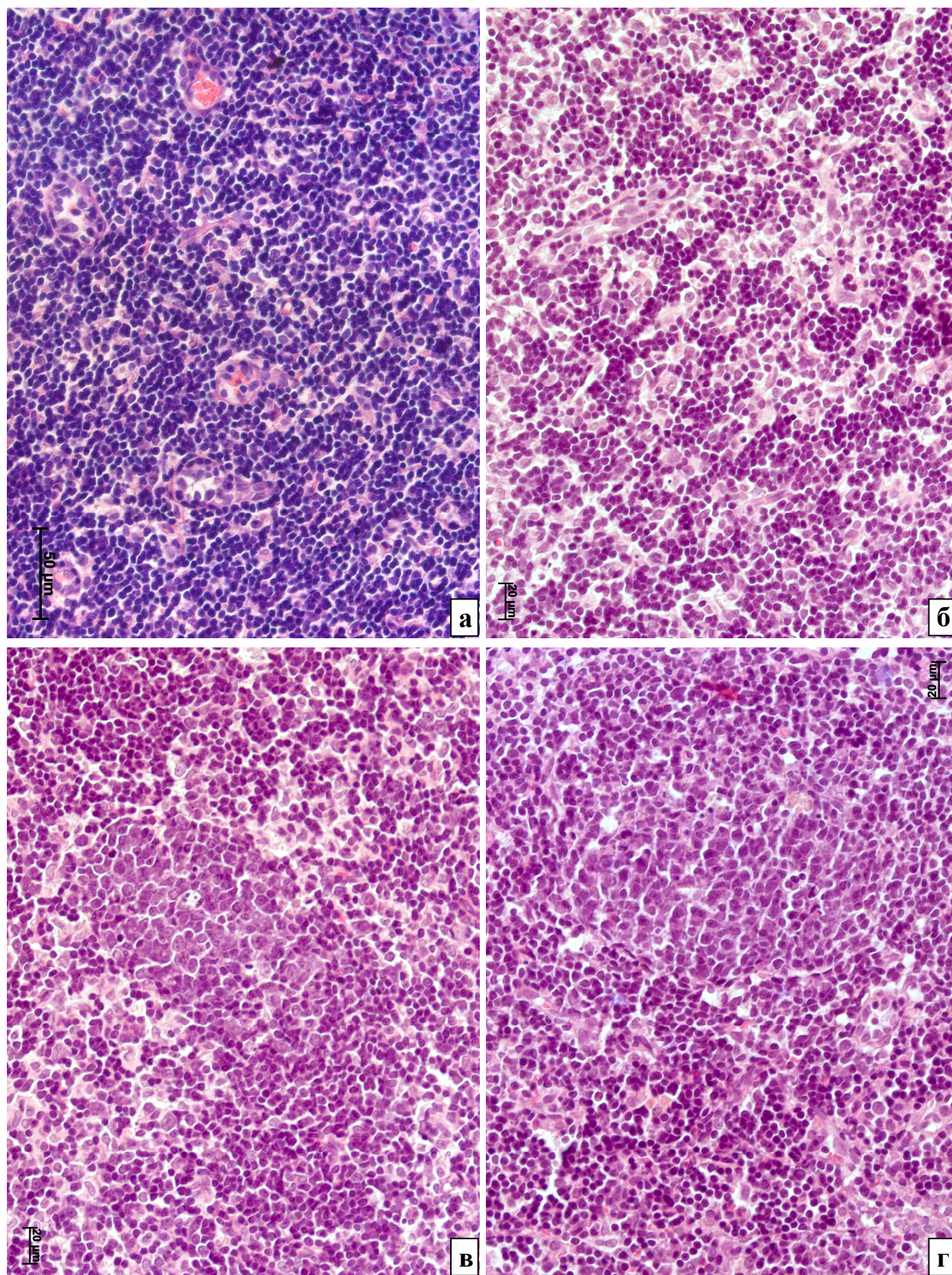


Рисунок 16 – Аксиллярный лимфатический узел через 1 месяц после имплантации ПМК. Признаков развития соединительной ткани в корковом веществе нет. Окраска гематоксилином и эозином. а) – Цитограмма коркового плато представлена, в основном, лимфоцитами; б) – В клеточном составе паракортеса преобладают лимфоциты; в), г) – Лимфоидные узелки небольшие, с незначительной мантийной зоной, содержат мало макрофагов и клеток с явлениями деструкции.

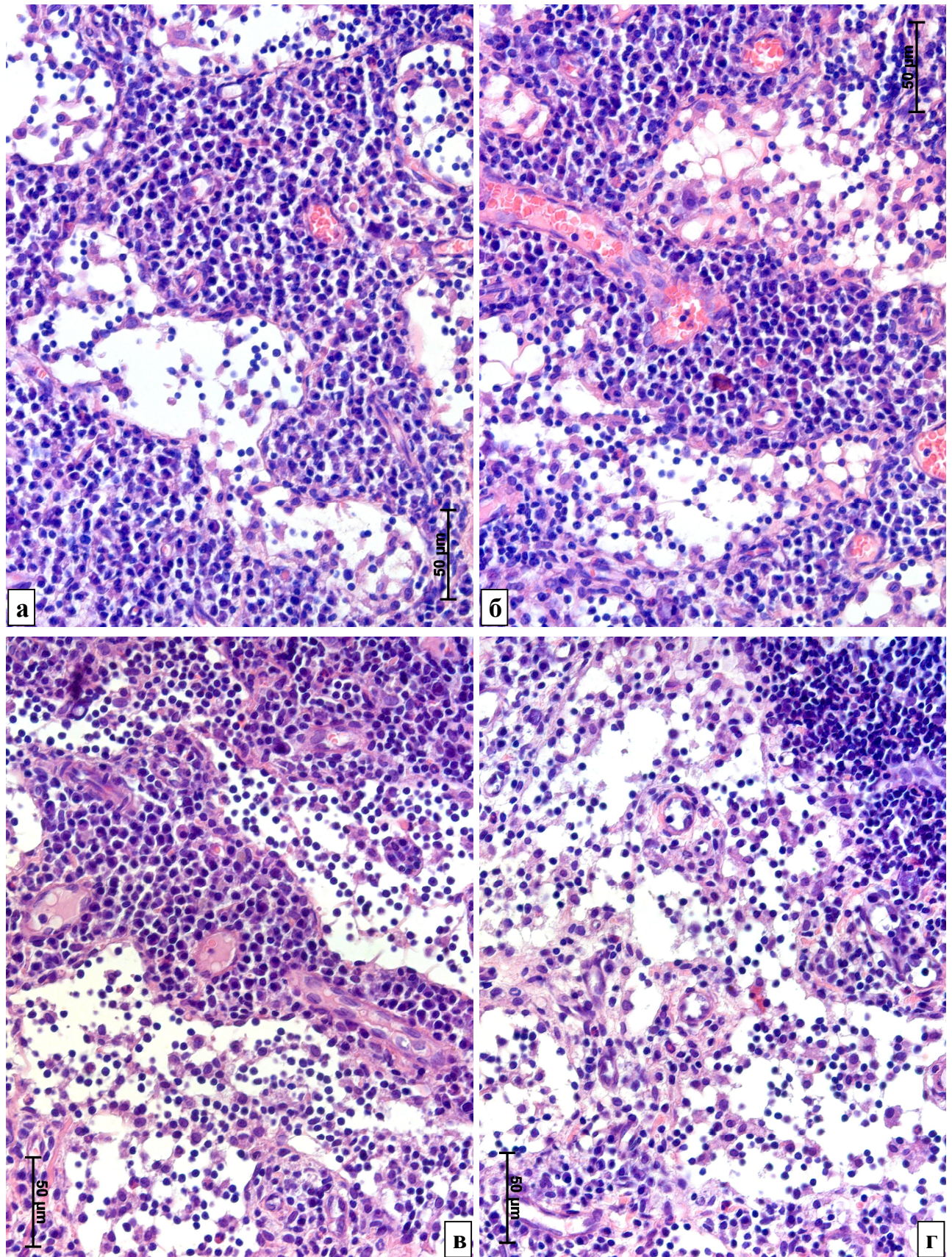


Рисунок 17 – В мозговом веществе подмышечного лимфатического узла спустя 1 месяц после внедрения ПМК признаки развития соединительной ткани отсутствуют. В мягкотных тяжах преобладают плазматические клетки. В цитогамме содержимого мозговых синусов преобладают лимфоциты и макрофаги. Окраска гематоксилином и эозином.

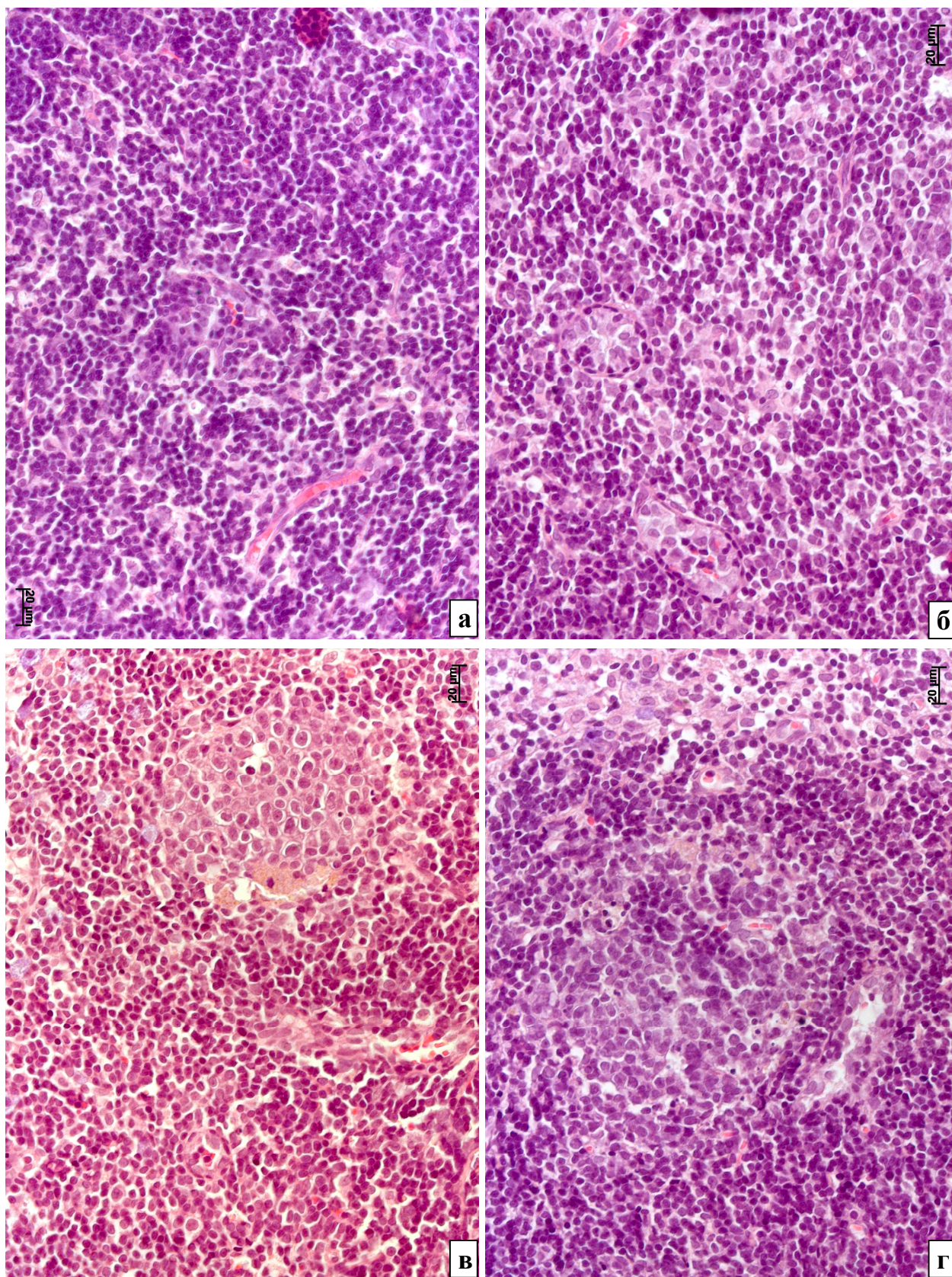


Рисунок 18 – Аксиллярный лимфатический узел через 2 месяца после имплантации ПМК. Признаков развития соединительной ткани в корковом веществе нет. Окраска гематоксилином и эозином. а) – Цитограмма коркового плато представлена, в основном, лимфоцитами; б) – В клеточном составе паракортеса преобладают лимфоциты; в), г) – Лимфоидные узелки небольшие, с незначительной мантийной зоной, содержат мало макрофагов и клеток с явлениями деструкции.

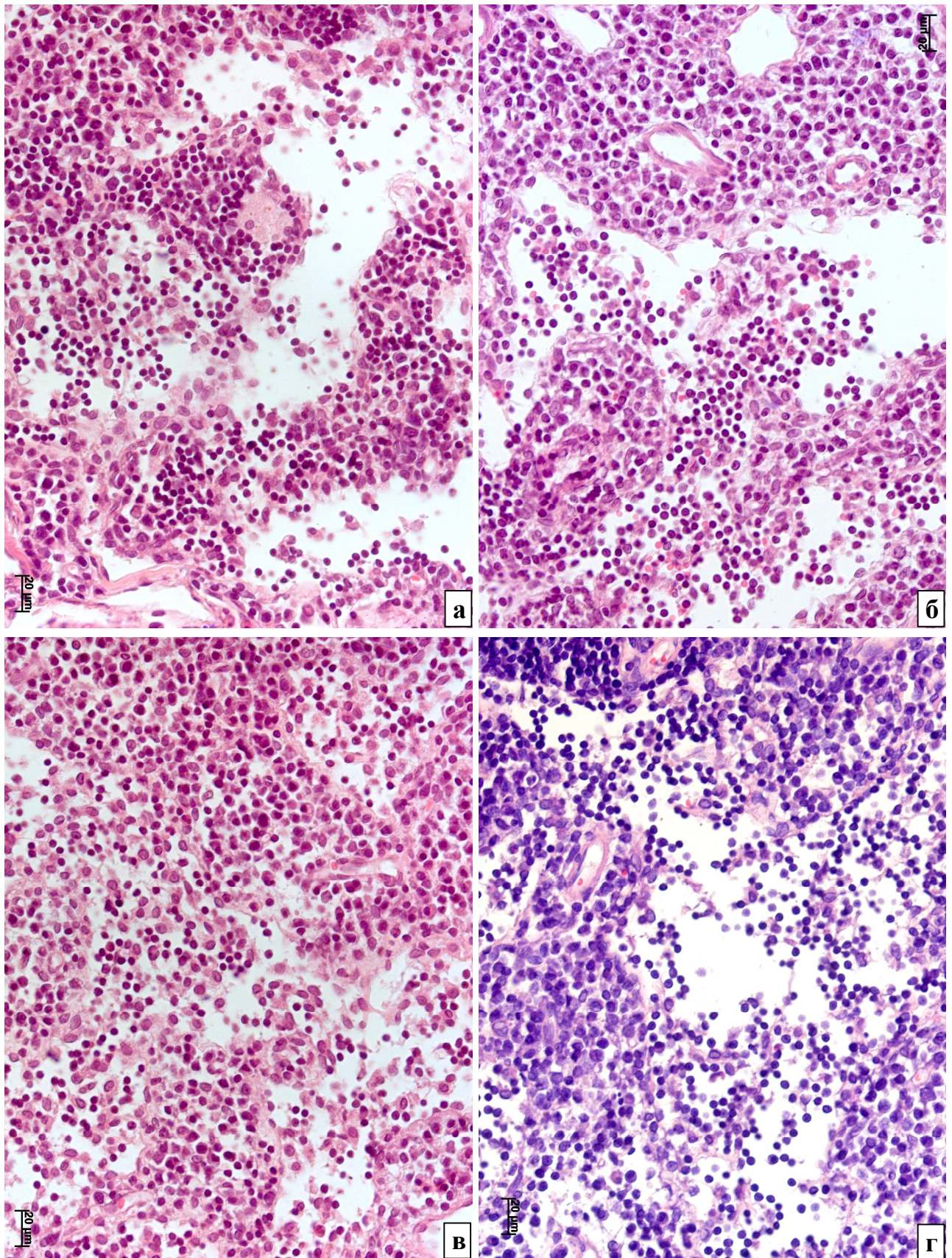


Рисунок 19 – В мозговом веществе подмышечного лимфатического узла спустя 2 месяца после внедрения ПМК признаки развития соединительной ткани отсутствуют. В мягкотных тяжах преобладают плазматические клетки. В цитограмме содержимого мозговых синусов много лимфоцитов и макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином.

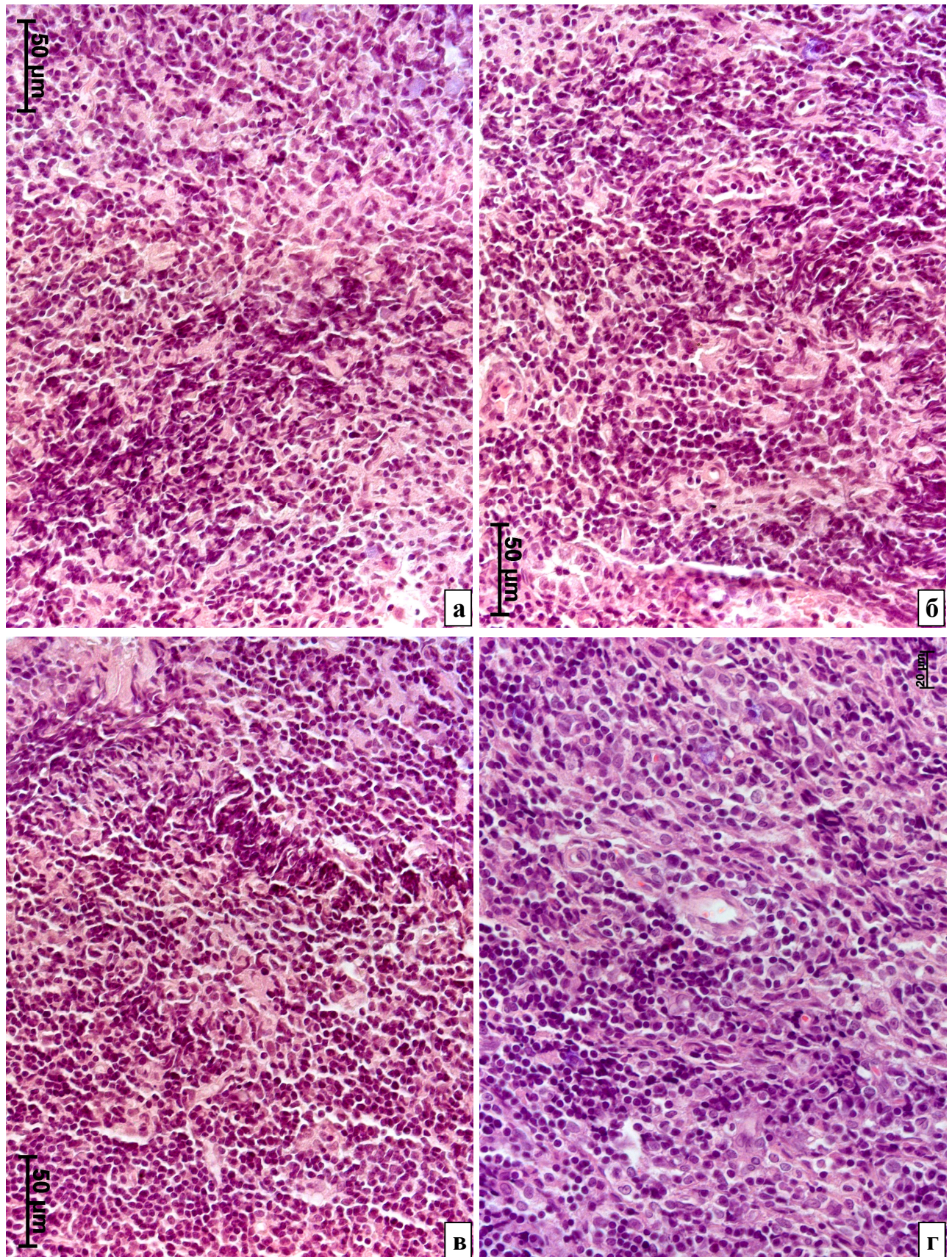


Рисунок 20 – Появление большого числа клеточных элементов стромы и признаков развития соединительной ткани в корковом веществе аксиллярных лимфатических узлов некоторых животных через 2 месяца после имплантации ПМК. Окраска гематоксилином и эозином.

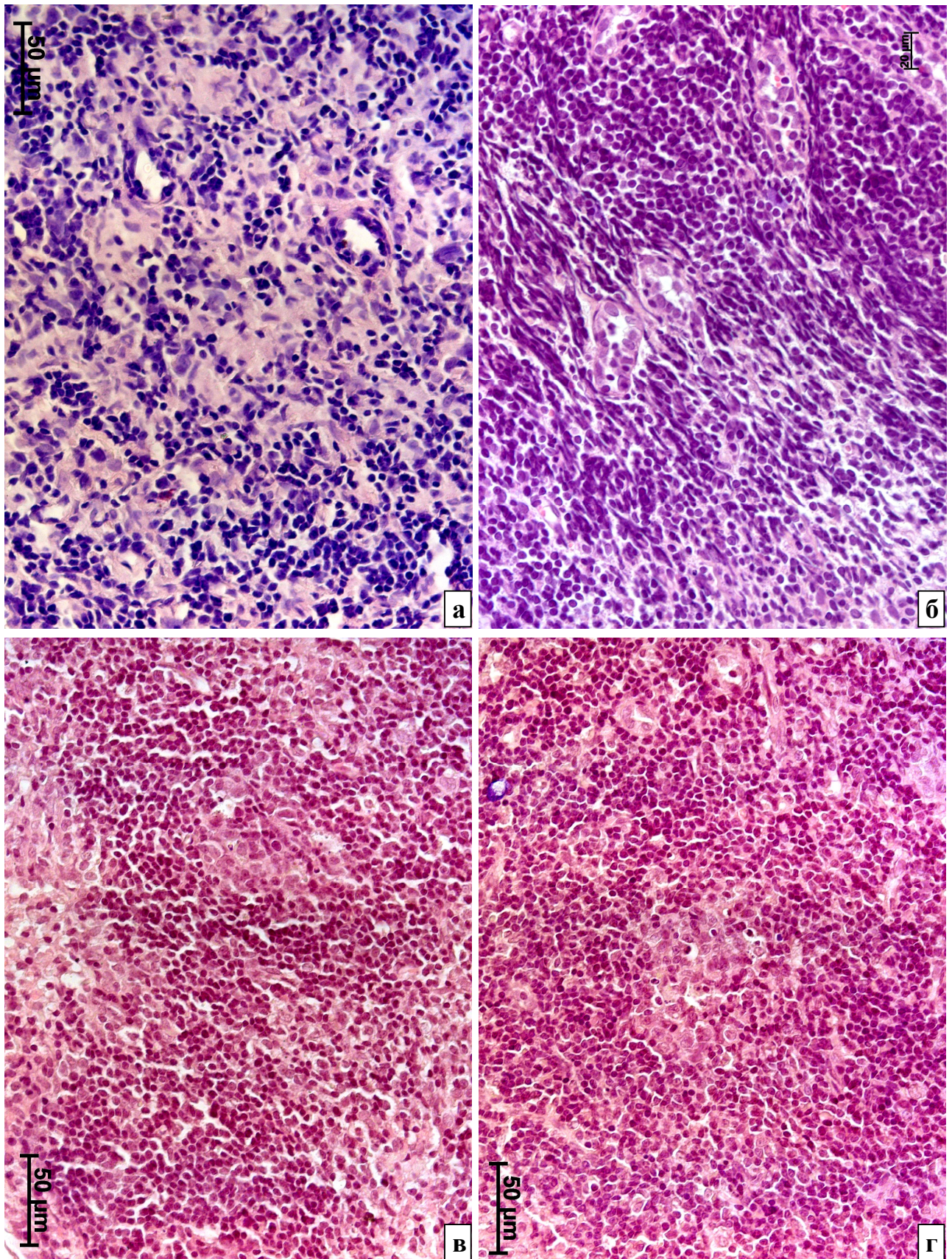


Рисунок 21 – Аксиллярный лимфатический узел через 6 месяцев после имплантации ПМК. Окраска гематоксилином и эозином. а) – Уменьшение количества лимфоцитов, возрастание числа макрофагов и клеточных элементов стромы, появление соединительной ткани в корковом плато; б) – Большое число стромальных клеточных элементов в паракорткесе; в), г) – Уменьшение размеров лимфоидных узелков.

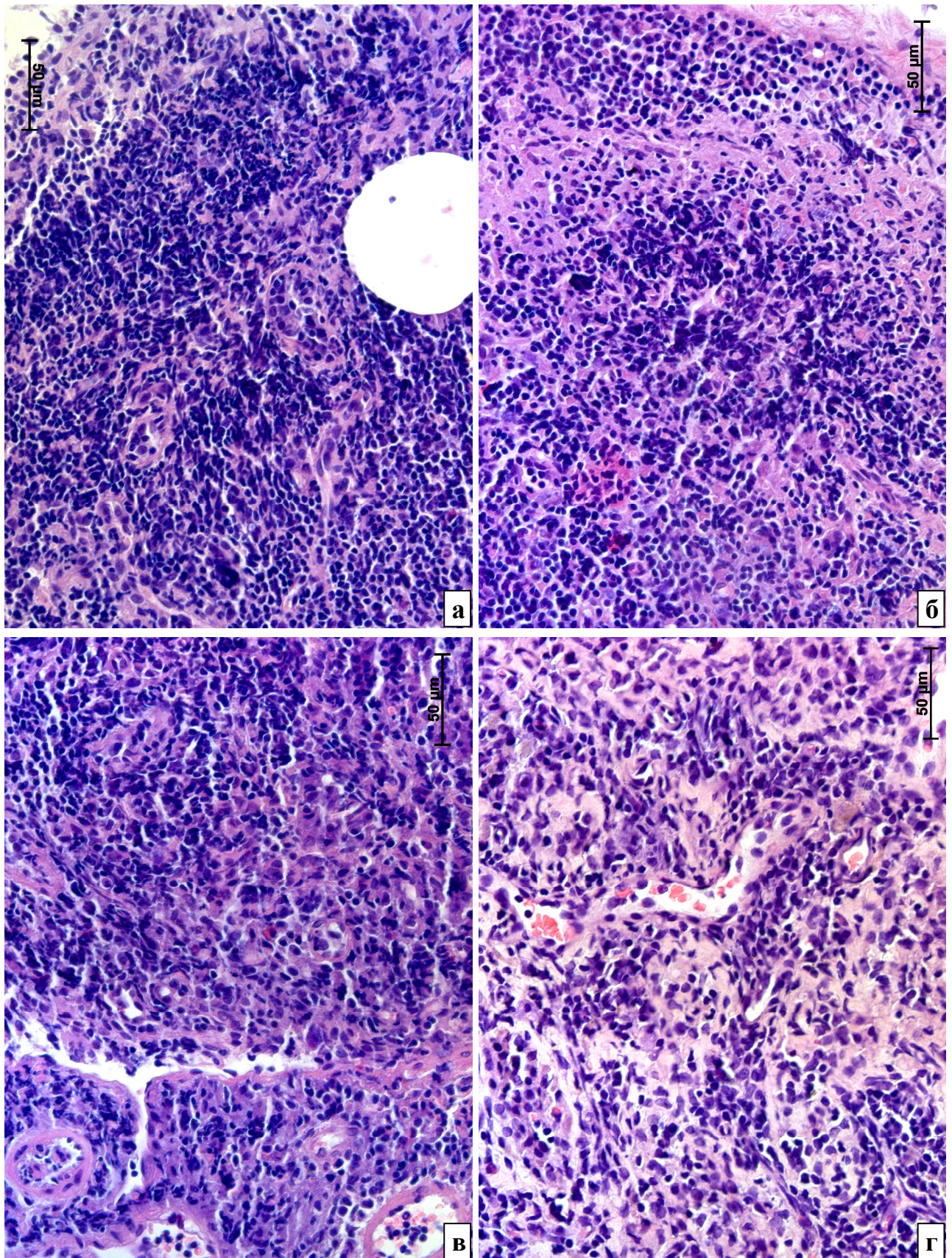


Рисунок 22 – Присутствие значительно объема компонентов соединительной ткани в корковом веществе подмышечных лимфатических узлов различных животных спустя 6 месяцев после внедрения ПМК. Окраска гематоксилином и эозином.

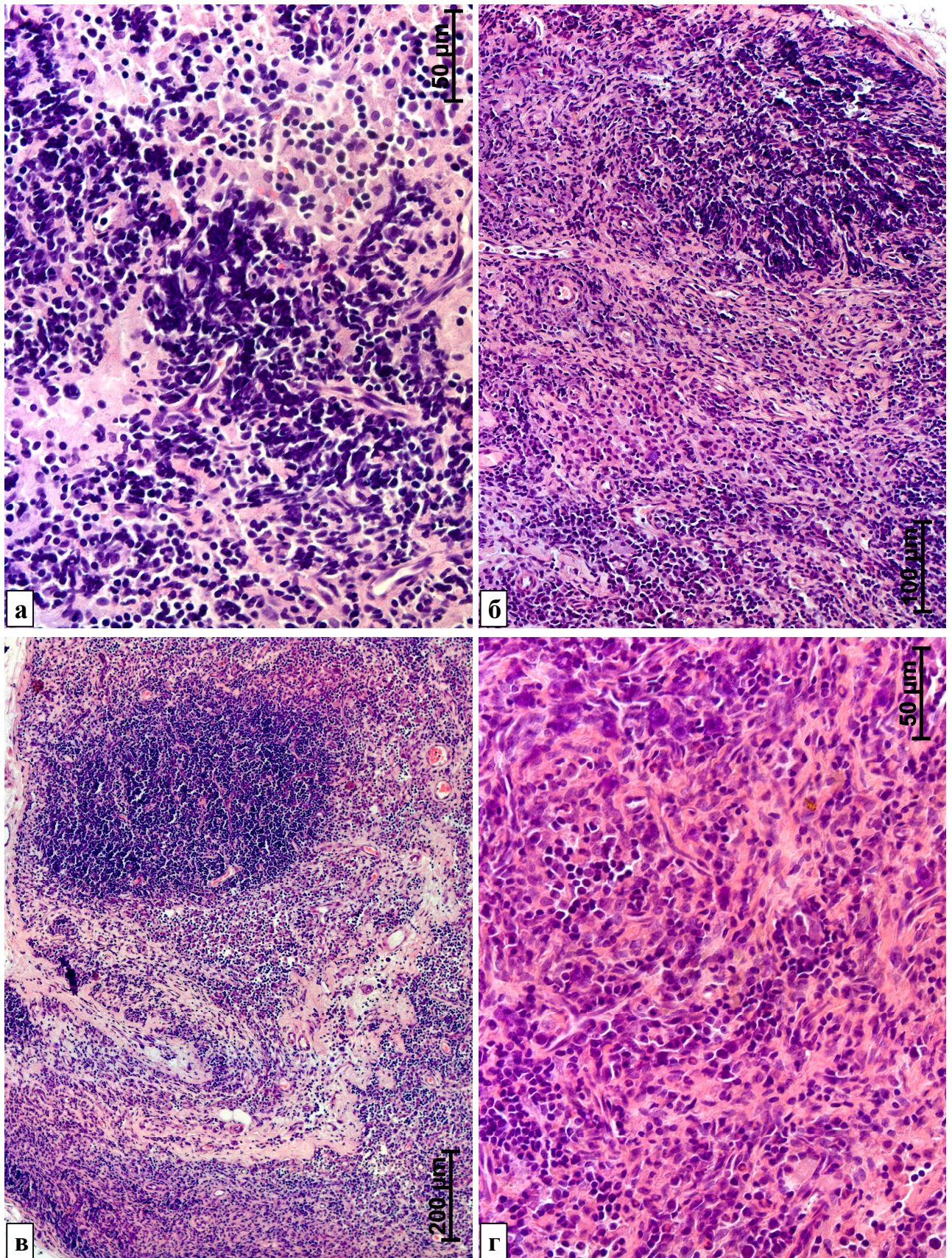


Рисунок 23 – Практически все структуры коркового вещества аксиллярных лимфатических узлов различных животных через 12 месяцев после имплантации ПМК замещены соединительной тканью. В межуточном веществе этой ткани много строамльных клеточных элементов (а, б, в), эритроцитов (а, в, г) и тканевых базофилов (г). Окраска гематоксилином и эозином.

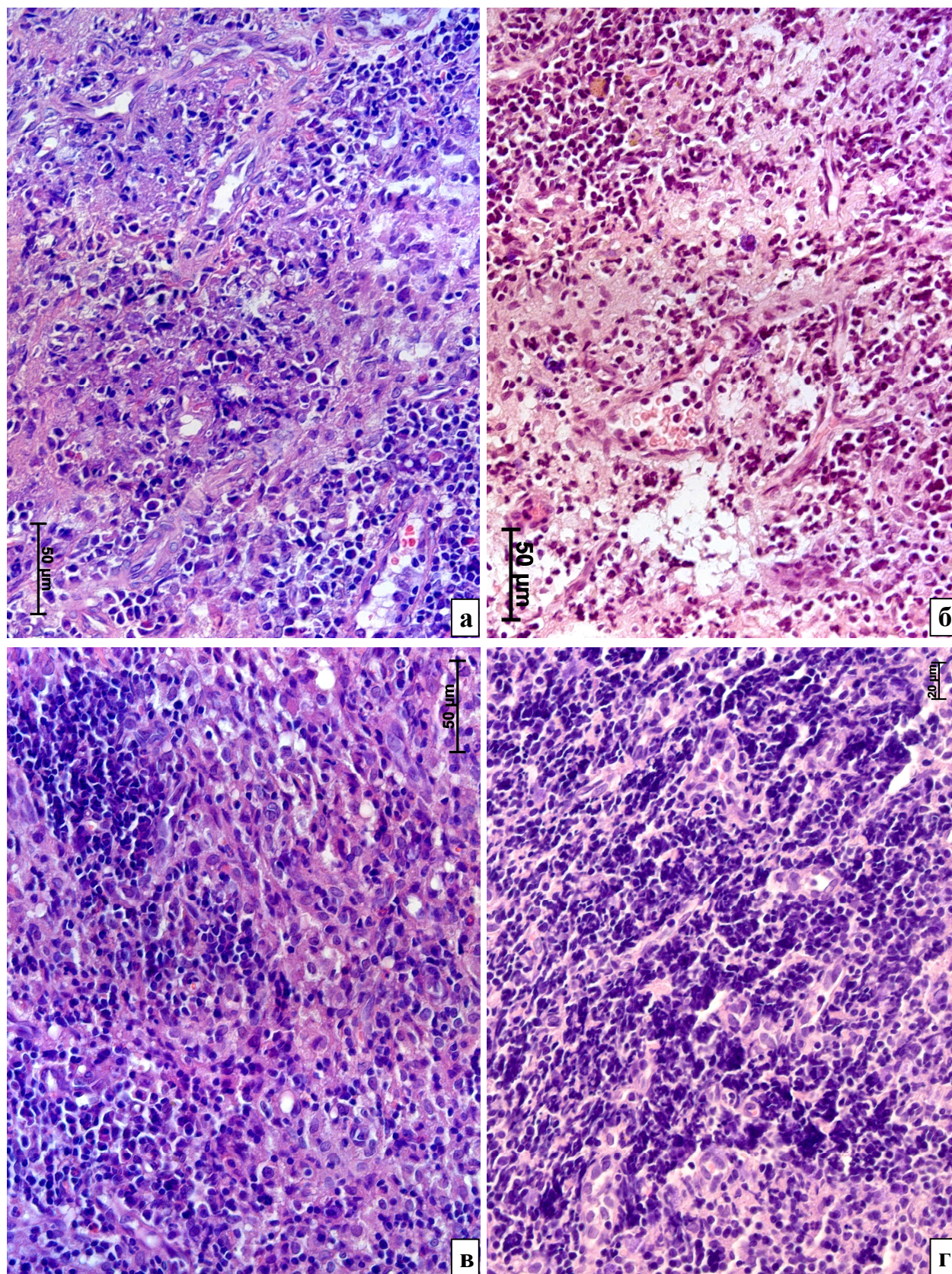


Рисунок 24 – Замещение структур мозгового вещества аксиллярных лимфатических узлов различных животных соединительной тканью через 6 месяцев после имплантации ПМК. Просвет мозговых синусов практически отсутствует, оставшиеся структуры мягкотных тяжей вместо плазматических клеток содержат лимфоциты, макрофаги и клеточные элементы стромы. В некоторых случаях в соединительной ткани на месте структур мозгового вещества много эозинофилов (в). Окраска гематоксилином и эозином.

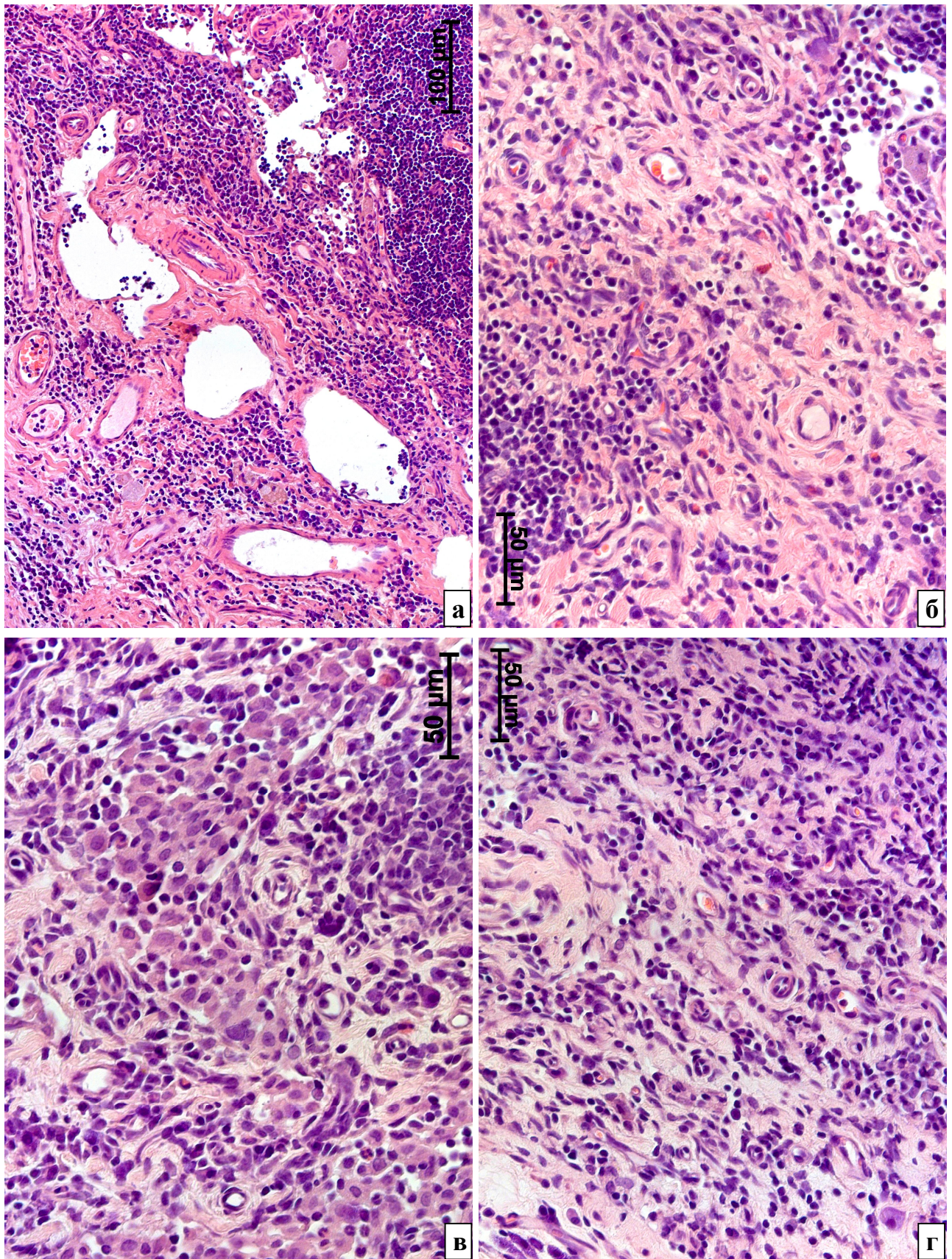


Рисунок 25 – Аксиллярный лимфатический узел животного через 12 месяцев после внедрения ПМК. Мозговое вещество практически полностью замещено соединительной тканью, просвет синусов значительно уменьшен (а, б) или отсутствует (в, г), иногда синусы похожи на сосуды (а). В соединительной ткани на месте мозгового вещества много эритроцитов (б). Окраска гематоксилином и эозином.