

На правах рукописи

Шемятовский Кирилл Александрович

АСПЕКТЫ БИОСОВМЕСТИМОСТИ СЕТЧАТЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ,  
ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ГЕРНИОПЛАСТИКЕ  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

14.01.17 – хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена на кафедре оперативной хирургии и клинической анатомии имени И.Д. Кирпатовского медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор

Смирнова Элеонора Дмитриевна

**Научный консультант:**

кандидат химических наук

Гевондян Наталия Мушековна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, заместитель  
главного врача по хирургии «ЗАО  
Группа компаний «МЕДСИ»

Черепанин Андрей Игоревич

доктор медицинских наук, профессор  
кафедры эндоскопической хирургии  
ФГБОУ ВО «Московский  
государственный медико-  
стоматологический университет им.  
А.И. Евдокимова» Министерства  
здравоохранения РФ

Богданов Дмитрий Юрьевич

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «11» сентября 2017 года, в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.37 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; сайт: <http://dissovet.rudn.ru>)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.203.37

кандидат медицинских наук, доцент

М.Ю. Персов

**Актуальность проблемы.** Грыжевые выпячивания передней брюшной стенки являются одним из самых распространенных хирургических заболеваний, которым страдает до 10 % населения планеты. В мире ежегодно производится несколько миллионов герниопластик по поводу грыж передней брюшной стенки различной локализации [Емельянов С.И. и соавт., 2000; Савельев В.С. и соавт., 2009; Битенская Е.П., 2014; Williams K.V. et al., 2014].

Уже более 50 лет для пластики передней брюшной стенки используются сетчатые эндопротезы. Ненатяжные способы герниопластики стали «золотым стандартом» современной герниологии, улучшив результаты оперативного лечения грыж [Нетяга А.А. и соавт., 2007; Паршиков В.В. и соавт., 2015]. В настоящее время известно более 150 сетчатых эндопротезов для герниопластики. Совокупность химических и структурных характеристик сетчатого эндопротеза определяют его биосовместимость и механические свойства, что играет важную роль в достижении благоприятных послеоперационных результатов [O'Dwyer P.J. et al., 2005].

Большое разнообразие сетчатых эндопротезов диктует необходимость комплексного подхода к изучению их биосовместимости с организмом при имплантации в ткани, что обуславливает актуальность текущего исследования.

**Степень разработанности темы.** В настоящее время, несмотря на широкий ассортимент материалов эндопротезов для герниопластики, наиболее используемым остается полипропилен [Coda A., et al., 2012; Todros S., et al., 2015]. Несмотря на свои положительные свойства, полипропилен вызывает выраженную реакцию на инородное тело, определяющую развитие грубого соединительнотканного рубца и ассоциированных с ним осложнений [Mary C. et al., 1998; Klinge U. et al., 1998].

Для устранения негативных свойств полипропилена была разработана технология нанесения на его волокна слоя титанового покрытия. Так были созданы титанизированные полипропиленовые эндопротезы TiMesh™ (BioCer, Германия). Благодаря титановому покрытию уменьшается выраженность реакции на инородное тело, тем самым устраняются негативные свойства

полипропилена при его интеграции в ткани [Köckerling F. et al., 2014].

Между тем отсутствуют работы, достоверно демонстрирующие различия в формировании соединительнотканной капсулы и качество входящих в ее состав коллагеновых волокон в зависимости от материала эндопротеза, а так же изучающие влияние титанизированного полипропиленового эндопротеза на ткани органов репродуктивной системы. Необходимо отметить, что большое количество исследований посвящено изучению местной реакции тканей на имплантацию эндопротезов. Однако, известны единичные работы, рассматривающие реакции гуморального звена иммунитета, в частности протективной активности В-системы иммунитета, несмотря на ее патофизиологическую связь с местной реакцией тканей. [Schlosser M. et al., 2002].

Таким образом, в литературе недостаточно сведений об исследованиях, в которых проводилась бы комплексная оценка биосовместимости различных сетчатых эндопротезов.

**Цель исследования.** Изучить биосовместимость сетчатых эндопротезов, используемых при герниопластике, в эксперименте.

#### **Задачи исследования**

- 1.** Изучить реакцию мягких тканей при имплантации в них полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов.
- 2.** Изучить протективную активность В-системы иммунитета при имплантации в мягкие ткани полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов.
- 3.** Изучить реакцию тканей органов репродуктивной системы крыс-самцов при моделировании паховой герниопластики с использованием полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов.
- 4.** Изучить протективную активность В-системы иммунитета при моделировании паховой герниопластики у крыс-самцов с использованием

полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов.

**5.** Сравнить биосовместимость полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов.

**Научная новизна.** Впервые изучены особенности формирования соединительнотканной капсулы вокруг нитей полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов при их имплантации в мягкие ткани.

Впервые изучено влияние титанизированного полипропиленового эндопротеза на состояние тканей органов репродуктивной системы крыс-самцов при моделировании операции паховой герниопластики и проведено сравнение с полипропиленовым эндопротезом.

Впервые изучена протективная активность В-системы иммунитета при имплантации полипропиленового и титанизированного полипропиленового эндопротезов в мягкие ткани и при моделировании операции паховой герниопластики.

**Практическая значимость.** Проведенное исследование показало лучшую биосовместимость титанизированного полипропиленового эндопротеза по сравнению с полипропиленовым, что позволяет рекомендовать титанизированный полипропиленовый эндопротез для ненатяжной герниопластики в клинике.

Изучение протективной активности В-системы иммунитета дает представление о влиянии материала эндопротеза на гуморальное звено иммунитета, тем самым расширяя возможности оценки биосовместимости сетчатых эндопротезов.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре оперативной хирургии и клинической анатомии имени И.Д. Кирпатовского медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ (заведующий кафедрой д.м.н., профессор Протасов А.В.).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность хирургического отделения Центральной клинической больницы Российской академии наук.

### **Положения, выносимые на защиту**

**1.** Реакция мягких тканей при имплантации полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов проявляется формированием соединительнотканной капсулы вокруг нитей эндопротезов с преобладанием зрелого коллагена. При моделировании операции паховой герниопластики полипропиленовым и титанизированным полипропиленовым сетчатыми эндопротезами происходят изменения в органах репродуктивной системы крыс.

**2.** Имплантация в мягкие ткани и моделирование операции паховой герниопластики с использованием полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов вызывает изменения протективной активности В-системы иммунитета, вне зависимости от материала эндопротеза и типа оперативного вмешательства.

**3.** Титанизированный полипропиленовый эндопротез обладает лучшей биосовместимостью по сравнению с полипропиленовым эндопротезом, заключающейся в более эффективной его интеграции в окружающие ткани, менее выраженном влиянии на ткани репродуктивных органов при моделировании операции паховой герниопластики, умеренном негативном влиянии на протективную активность В-системы иммунитета.

**Личное участие автора.** Автор лично выполнял эксперименты на животных, участвовал в проведении лабораторных исследований, систематизации, анализе и статистической обработке полученных данных, проводил анализ отечественной и зарубежной литературы, оформлял научные статьи, выступал на научных съездах и конференциях, писал и оформлял диссертационную работу.

**Апробация работы.** Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на 1st World Conference on Abdominal Wall

Hernia Surgery (Milan April 25- 29, 2015); на 38<sup>th</sup> International Congress of the European hernia society (Rotterdam June 5-8, 2016); на XII конференции «Актуальные вопросы герниологии» (Москва, 29 – 30 октября 2015 года); на XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (17 марта 2016 года); на Всероссийской межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 55-летию медицинского факультета РУДН (29 сентября 2016 года).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень, утвержденный ВАК Министерства образования и науки РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3-х глав, обсуждения результатов и заключения, выводов, списка литературы (198 литературных источников, из которых 40 отечественных, 158 иностранных). Текст иллюстрирован 33 рисунками, 9 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**1. Материалы исследования.** Исследование выполнено на 106 белых крысах-самцах линии Вистар весом 250 - 300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Материалами для исследования служили легкие сетчатые эндопротезы Parietene Light, 38 г/м<sup>2</sup> (Covidien, Франция) - полипропиленовый эндопротез (ПП) и TiMesh, 35г/м<sup>2</sup> (BioCer, Германия) – титанизированный полипропиленовый эндопротез (ТПП).

Животные были распределены на три экспериментальные группы (табл. 1).

В первой группе проводилась имплантация сетчатого эндопротеза в мягкие ткани поясничной области для изучения влияния материала эндопротеза на реакцию мягких тканей, формирование соединительнотканной капсулы,

протективную активность В-системы иммунитета (рис.1).

Во второй группе проводилось моделирование паховой герниопластики с целью изучения влияния сетчатого эндопротеза на ткани органов репродуктивной системы крыс-самцов и протективную активность В-системы иммунитета (рис.2).

Третья группа являлась контрольной. Оперативные вмешательства на животных не выполнялись. Проводилось морфологическое и морфометрическое исследование тканей органов репродуктивной системы и изучалась протективная активность В-системы иммунитета.

Во время эксперимента забирались образцы тканей для проведения морфологического, морфометрического, иммуногистохимического исследований и выполнялись заборы крови для проведения иммунологического анализа перед операцией и на 7, 14,30,90 сутки после операции.

**Таблица 1.** Распределение животных по группам

Группа животных	Тип операции	Общее количество животных	Количество животных в подгруппах	
			ПП	ТПП
I	Имплантация сетчатого эндопротеза в мягкие ткани поясничной области	40	20	20
II	Моделирование операции паховой герниопластики	56	28	28
III	Контрольная	10		



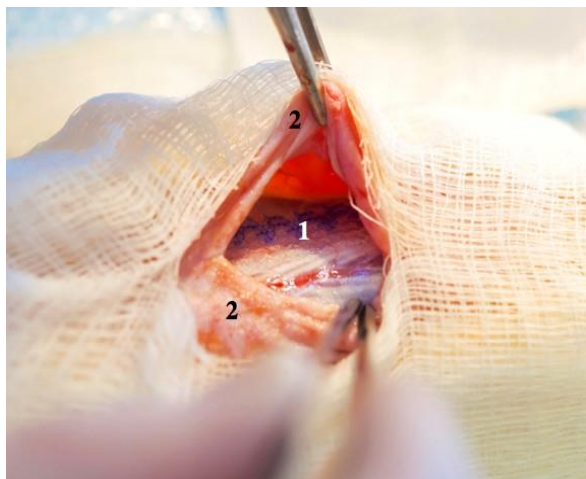


Рис.1 Имплантация сетчатого эндопротеза в мягкие ткани поясничной области. 1- сетчатый эндопротез; 2 - кожа



Рис.2. Моделирование операции паховой герниопластики. 1 - сетчатый эндопротез; 2 - семявыносящий проток; 3 - придаток семенника; 4 – семенник.

## 2. Методы исследования

**Морфологический и морфометрический методы.** Исследование проводили с целью изучения реакции мягких тканей, оценки изменения состояния органов репродуктивной системы после выполненных оперативных вмешательств. В первой группе иссекали лоскут мягких тканей поясничной области с сетчатым эндопротезом. Во второй группе производили забор органов репродуктивной системы крыс-самцов (семенник, придаток семенника, семявыносящий проток с фиксированным на нем эндопротезом). В контрольной группе производили забор органов репродуктивной системы крыс-самцов (семенник, придаток семенника, семявыносящий проток). Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, а также комбинированной окраской по Ван Гизону. Для выявления реакции тканей органов репродуктивной системы производили их морфометрическое исследование. Для определения коллагенов в соединительнотканной капсуле вокруг нитей эндопротезов производили окраску гистологических срезов Sirius red. Качественное исследование коллагенов производили при светооптическом исследовании, количественную оценку соотношения коллагенов I и III- типов

осуществляли в поляризованном свете.

**Иммуногистохимический метод.** С помощью этого метода изучалась пролиферативная активность клеток в гранулемах вокруг нитей сетчатых эндопротезов с использованием иммуногистохимической (ИГХ) реакции моноклональных антител к белку Ki-67.

**Иммунологический метод.** Оценку протективной активности В-системы иммунитета производили при помощи тест-системы для экспресс-диагностики латентнотекущих и клинически выраженных форм иммунологической недостаточности, разработанной в ИБХ РАН (Патент РФ №2196333).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **1. Имплантация полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов в мягкие ткани**

**Реакция мягких тканей.** Проведенное морфологическое исследование препаратов показало, что при имплантации в ткани полипропиленового (ПП) и титанизированного полипропиленового (ТПП) сетчатых эндопротезов развивается одностипная реакция на инородное тело, результатом которой является образование гранулемы и формирование соединительнотканной капсулы. Однако, скорость ее формирования и качество входящих в ее состав коллагеновых волокон зависят от материала сетчатого эндопротеза.

На 7 сутки после операции в гранулемах вокруг нитей ТПП эндопротеза было выявлено достоверно большее количество пролиферирующих клеток по сравнению с ПП эндопротезом. При этом соотношение коллагеновых волокон I и III типов в гранулемах вокруг нитей ТПП было так же достоверно выше (табл.2). Полученные данные указывают на более раннее начало формирования зрелой соединительной ткани при имплантации ТПП эндопротеза.

К 30 суткам наблюдения пролиферативная активность клеток в гранулемах вокруг нитей как ПП, так и ТПП сетчатых эндопротезов достоверно уменьшается по сравнению с 7 сутками. Однако, она по-прежнему

остается достоверно выше вокруг нитей ТПП эндопротеза, где уже формируется зрелая соединительная ткань, в которой содержание коллагена I типа выше относительно коллагена III-типа по сравнению с ПП эндопротезом, что свидетельствует о более эффективной интеграции имплантата в ткани (табл.2).

Через 90 суток после операции пролиферативная активность клеток в гранулемах вокруг нитей обоих эндопротезов продолжает снижаться. Достоверных различий в количестве пролиферирующих клеток в зависимости от материала имплантируемого эндопротеза не определяется. Вокруг нитей и ПП, и ТПП сетчатых эндопротезов достоверно увеличивается количество зрелого коллагена I-типа по сравнению с 7 и 30 сутками. При этом более высокое содержание зрелого коллагена отмечается в гранулемах вокруг нитей ТПП эндопротеза (табл.2). Таким образом, различная пролиферативная активность клеток в области контакта нитей сетчатых эндопротезов с тканями влияет на процессы синтеза соединительной ткани. Так, в гранулемах, где была отмечена невысокая пролиферативная активность клеток вокруг нитей ПП эндопротеза, соотношение коллагена I и III типов ниже, чем в гранулемах с более высокой пролиферативной активностью клеток вокруг нитей ТПП эндопротеза на всех сроках наблюдения (рис.3, рис.4).

**Таблица 2**

Пролиферативная активность клеток в гранулемах и соотношение коллагенов I/III (M+m)

Материал эндопротеза	Сутки наблюдения	Пролиферативная активность %	Соотношение коллагенов I/III
Полипропилен	7	29,1±5,7%*	1,085±0,022**
	30	15,9±4,3%*	1,174±0,036**
	90	11,38±2,53%***	1,38 ±0,07**
Титанизированный полипропилен	7	33,6±3,1%*	1,107±0,013**
	30	26,9±3,6%*	1,246±0,102**
	90	11,85±5,40%***	1,48 ±0,112**

Примечание: \* - p<0,001, \*\* - p<0,05, \*\*\* - p>0,05

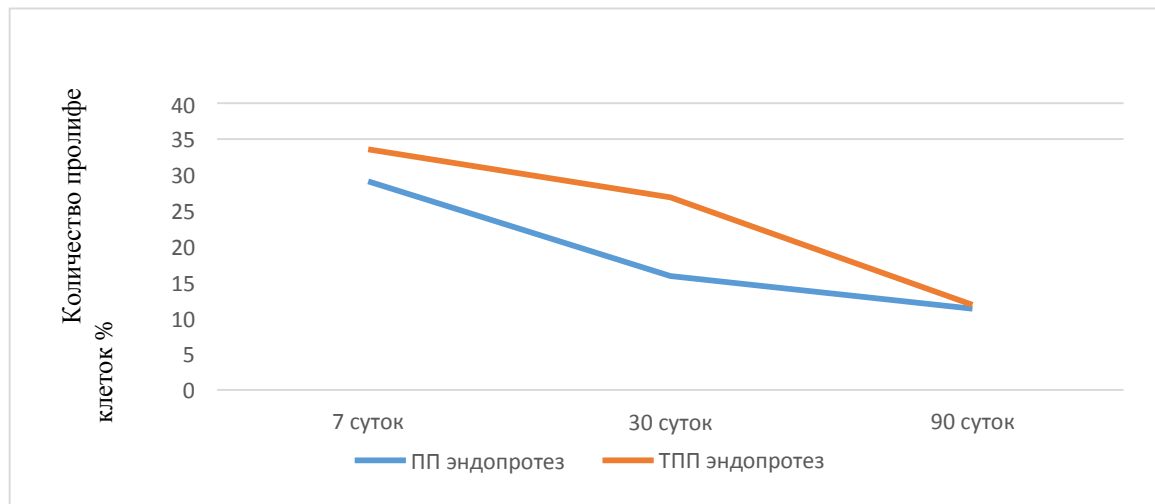


Рис.3 Изменение пролиферативной активности клеток в гранулемах вокруг нитей сетчатых эндопротезов.

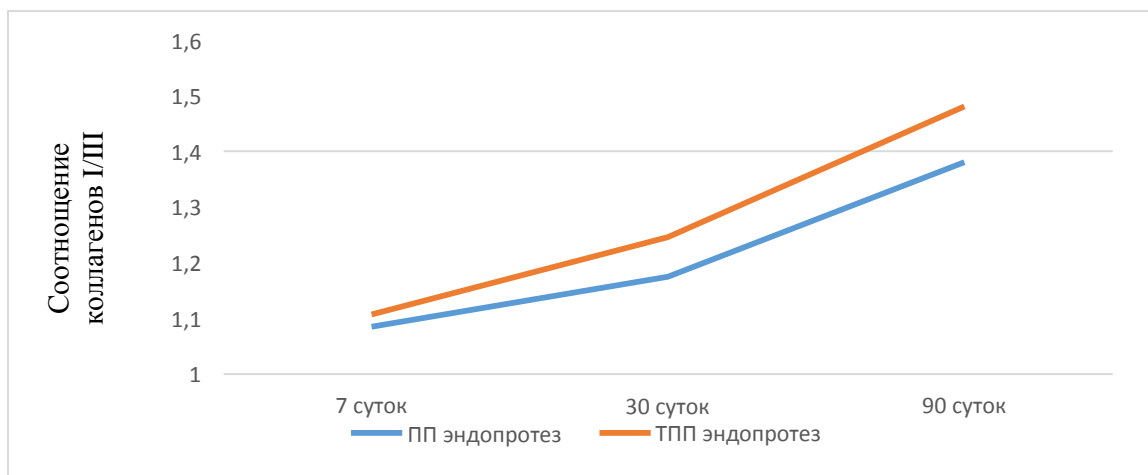


Рис.4 Динамика соотношения коллагенов I/III в гранулемах вокруг нитей сетчатых эндопротезов

Проведенное исследование показало, что ТПП эндопротез более эффективно интегрируется в мягкие ткани за счет ускорения формирования и преобладания зрелого коллагена I типа относительно незрелого коллагена III-типа вокруг нитей имплантата. Уже на ранних сроках после операции в зоне имплантации ТПП эндопротеза формируется более прочный соединительнотканый рубец, что может снижать риск ранних рецидивов и сокращать период физической реабилитации пациентов после пластики грыж передней брюшной стенки.

***Влияние на протективную активность В-системы иммунитета.*** При имплантации ПП и ТПП сетчатых эндопротезов в мягкие ткани происходит активация антителогенеза, сопровождающаяся синтезом IgG с повышением

уровня их титра и нарушением нормального распределения высоко- и низкоавидных антител, с преобладанием последних (табл.3).

**Таблица 3**

Изменение титра IgG в сыворотке крови в динамике

Эндопротез	Антитела	Средние значения титра IgG в у.е. (M±M)				
		Сутки наблюдения				
ПП		до (n=20)	7 (n=20)	14 (n=15)	30 (n=10)	90 (n=5)
	Сумма	10,4±1,8**	51,2±2,2*	116,2±3,3*	67,2±3,2*	44,8±2,3*
	Высокоавидные	7,8±1,6**	11,2±0,7*	17,0±2,1**	8,8±1,5*	4,8±0,4**
	Низкоавидные	2,6±0,9**	40±2,1*	99,2±3,2*	55,2±2,9*	40,0±2,1*
ТПП		до (n=20)	7 (n=20)	14 (n=15)	30 (n=10)	90 (n=5)
	Сумма	12,0±1,9**	48,0±1,4*	28,8±2,1*	64,0±2,7*	16,8±1,7*
	Высокоавидные	9,9±1,1**	32,0±1,1*	13,3±1,7**	24,0±1,7*	6,0±1,0**
	Низкоавидные	2,1±0,7**	16,0±0*	16,0±2,1*	40,0±2,8*	10,8±1,0*
Контроль		до (n=10)	7 (n=10)	14 (n=10)	30 (n=10)	90 (n=10)
	Сумма	11±0,8	10,8±1,0	11,2±0,9	10,4±1,0	10,2±0,8
	Высокоавидные	8,6±0,5	8,4±0,5	8,4±0,4	7,6±0,7	7,4±0,5
	Низкоавидные	2,4±0,3	2,4±0,7	2,8±0,5	2,8±0,5	2,8±0,3

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p>0,05

Имплантация ПП эндопротеза приводит к выраженной активации антителогенеза, стойкой супрессии протективной активности В-системы иммунитета на всех сроках наблюдения, заключающейся в значительном преобладании низкоавидных антител в общем титре IgG без динамики к нормализации соотношения с высокоавидными антителами. При имплантации ТПП эндопротеза на ранних сроках (от 7 до 14 суток) отмечается умеренная активация антителогенеза без супрессии протективной активности В-системы иммунитета. Однако на поздних сроках (от 30 до 90 суток), наблюдается развитие супрессии протективной активности В-системы иммунитета, проявляющееся в умеренном преобладании низкоавидных антител над высокоавидными в общем титре IgG (рис.5).

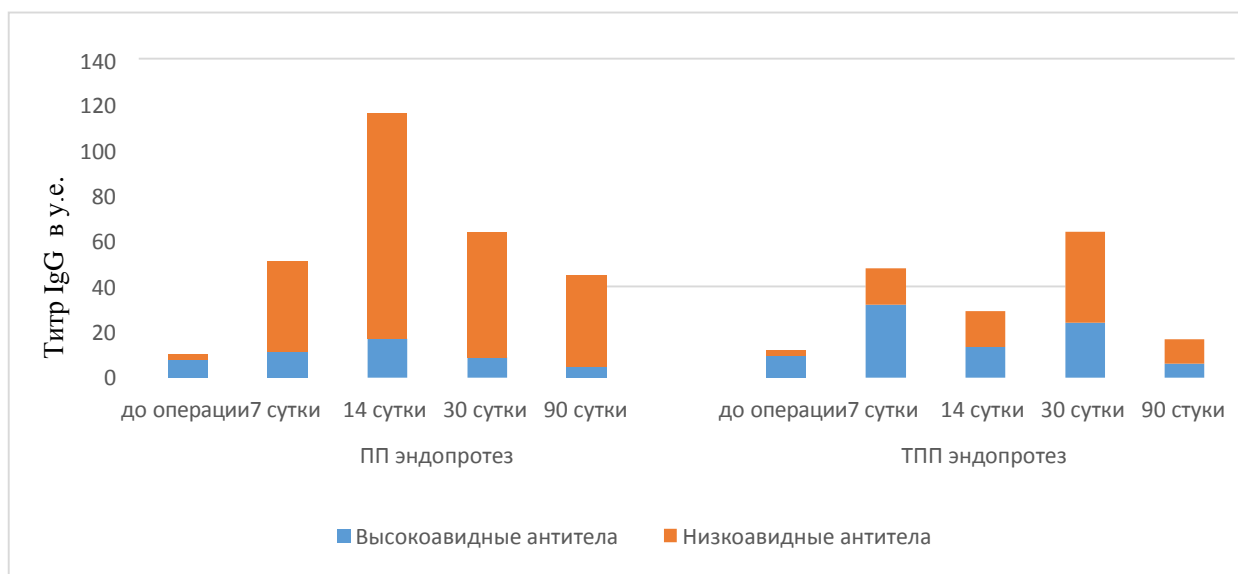


Рис. 5. Изменение титра IgG на 7,14,30 и 90 сутки после операции

## 2. Моделирование паховой герниопластики с использованием полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов

**Реакция органов репродуктивной системы.** Морфологическое изучение репродуктивных органов при моделировании паховой герниопластики показало однотипные изменения в семеннике, придатке семенника и семявыносящем протоке на стороне операции при использовании как ПП, так и ТПП сетчатых эндопротезов. В семеннике на всех сроках наблюдения отмечалось утолщение капсулы семенника, разобщение межканальцевых связей, участки отслойки сперматогенного эпителия. В придатках семенника наблюдалось разобщение межканальцевых связей, а в семявыносящем протоке - прогрессивное утолщение соединительнотканной пластины и эпителия протока. Степень указанных изменений зависела от материала эндопротеза и была менее выраженной при использовании ТПП по сравнению с ПП.

Морфометрическое исследование тканей органов репродуктивной системы при сравнении с контрольной группой показало утолщение белочной оболочки семенника (БОС), соединительнотканной пластины (СТПСВП) и

эпителия семявыносящего протока (ЭСВП), при использовании как ПП, так и ТПП сетчатых эндопротезов, как на стороне операции, так и с неоперированной стороны (табл.4).

При использовании как ПП, так и ТПП эндопротезов отмечается утолщение белочной оболочки семенника на стороне операции, достигающее максимума к 30 суткам наблюдения и постепенное ее уменьшение в последующем. Менее выраженные изменения толщины белочной оболочки, наблюдаются и с неоперированной стороны. Эти изменения выражены в меньшей степени при использовании ТПП эндопротеза (табл. 4).

**Таблица 4**  
Средние величины толщины структур репродуктивных органов

Эндопротез	Сторона операции	Толщина структур репродуктивных органов - $M \pm m$ (мкм)				
		Структура	Сутки наблюдения			
			7	14	30	90
ПП	оперированная (n=7)	БОС	30,67±0,51*	32,38±0,88*	35,21±0,32*	34,12±0,41*
		ЭСВП	35,95±0,71*	37,35±0,65*	40,67±0,41*	40,9±0,81*
		СТПСВП	36,1±0,68*	37,37±0,41*	39,64±0,79*	38,62±0,49*
	не оперированная (n=7)	БОС	24,65±0,77*	25,57±0,44*	27,48±0,46*	26,48±0,56*
		ЭСВП	15,44±0,48*	16,22±0,49*	16,58±0,52*	16,58±0,48*
		СТПСВП	20,72±0,35*	21,31±0,67*	20,21±0,47*	20,68±0,35*
ТПП	оперированная (n=7)	БОС	26,3±0,73*	28,32±0,34*	30,88±0,61*	29,24±0,43*
		ЭСВП	21,64±0,58*	22,62±0,56*	27,24±0,63*	25,8±0,50*
		СТПСВП	20,74±0,62*	22,4±0,44*	23,37±0,42*	23,52±0,49*
	не оперированная (n=7)	БОС	24,3±0,50*	24,87±0,17*	24,25±0,25*	24,61±0,40*
		ЭСВП	15,11±0,38*	15,22±0,36*	15,65±0,45*	15,45±0,40*
		СТПСВП	11,98±0,74*	14,41±0,41*	13,8±0,42*	14,25±0,23*
Контроль (n=7)		БОС	23,32±0,7			
		ЭСВП	14,51±0,48			
		СТПСВП	10,92±0,19			

Примечание: \* -  $p < 0,05$

При исследовании эпителия семявыносящего протока на стороне операции отмечается его прогрессивное утолщение как при использовании ПП, так и ТПП эндопротезов. Незначительное изменение толщины эпителия наблюдаются и с неоперированной стороны. Указанные изменения выражены

в меньшей степени при использовании ТПП эндопротеза (табл. 4).

При исследовании соединительнотканной пластины семявыносящего протока на стороне операции отмечается ее прогрессирующее утолщение при использовании как ПП, так и ТПП эндопротезов. Умеренное изменение толщины соединительнотканной пластины наблюдаются и с неоперированной стороны. Указанные изменения выражены в меньшей степени при использовании ТПП эндопротеза (табл. 4).

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о менее выраженном воздействии ТПП эндопротеза на ткани органов репродуктивной системы при моделировании паховой герниопластики, что следует учитывать при выборе сетчатого эндопротеза для паховой герниопластики у мужчин репродуктивного возраста.

#### ***Влияние на протективную активность В-системы иммунитета.***

При моделировании паховой герниопластики с использованием ПП эндопротеза происходит выраженная активация антителогенеза с 6-ти кратным повышением титра IgG на ранних сроках наблюдения (с 7 до 14 суток) и его последующим незначительным снижением в более поздние сроки. При этом отмечается значительное преобладание низкоавидных антител в общем титре, без динамики к нормализации их соотношения с высокоавидными антителами на протяжении всего срока наблюдения (до 90суток), что свидетельствует о стойкой супрессии протективной активности В-системы иммунитета.

При использовании ТПП эндопротеза, в отличие от ПП эндопротеза, происходит умеренная активация антителогенеза с 3-х кратным повышением титра IgG и сохранением нормального соотношения высокоавидных и низкоавидных антител на ранних сроках наблюдения (с 7 по 14 сутки), что говорит об отсутствии супрессии протективной активности В-системы иммунитета. На поздних сроках наблюдения (с 30 по 90 сутки) происходит постепенное снижение антителогенеза с уменьшением титра IgG и изменением соотношения высокоавидных и низкоавидных антител в сторону преобладания последних, что свидетельствует о супрессии протективной активности В-



системы иммунитета, менее выраженной, чем при использовании ПП эндопротеза (табл.5, рис9).

**Таблица 5**  
Изменение уровня IgG в сыворотке крови в динамике

Эндопротез	IgG	Средние значения титров IgG в у.е. (M±m)				
		Сутки наблюдения				
ПП		до (n=7)	7 (n=7)	14 (n=7)	30(n=7)	90 (n=7)
	Сумма	11,4±1,1**	45,7±2,7*	68,5±2,9*	58,8±9,4*	34,2±1,1*
	Высокоавидные	9,4±0,6**	11,9±1,5**	12±0,8**	8,5±2,5**	4,8±1,0**
	Низкоавидные	2±0,5**	30±2,9*	56,5±2,3*	50,2±7,1*	29,4±1,1*
ТПП		Сутки наблюдения				
		до (n=7)	7 (n=7)	14 (n=7)	30(n=7)	90 (n=7)
	Сумма	10,8±1,4**	21,7±2,8*	35,4±1,8*	25,7±2,4*	17,7±1,2*
	Высокоавидные	9,1±1,0**	17,7±2,0**	16±1,9**	9,7±0,5**	5,4±0,9**
Низкоавидные	1,7±0,7**	7,7±0,8*	19,4±1,4*	16±1,1*	12,2±0,9*	
Контроль		Сутки наблюдения				
		до (n=10)	7 (n=10)	14 (n=10)	30 (n=10)	90 (n=10)
	Сумма	11±0,8	10,8±1,0	11,2±0,9	10,4±1,0	10,2±0,8
	Высокоавидные	8,6±0,5	8,4±0,5	8,4±0,4	7,6±0,7	7,4±0,5
Низкоавидные	2,4±0,3	2,4±0,7	2,8±0,5	2,8±0,5	2,8±0,3	

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p>0,05

Изучение протективной активности В-системы иммунитета как в первой, так и во второй группе экспериментов показало, что имплантация эндопротезов приводит к однотипной активации гуморального звена иммунной системы, степень которой зависит от материала эндопротеза. Отмечается увеличение титра IgG, которое демонстрирует иммунологическую реакцию в ответ на имплантацию эндопротезов. При этом наблюдается нарушение нормального распределения высоко- и низкоавидных антител в крови в сторону повышения последних.

Это происходит за счет секреции преимущественно низкоавидных антител в раннем послеоперационном периоде и сохраняется в течении всего времени наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о стойкой супрессии протективной активности В-системы иммунитета на всех сроках наблюдения и неспособности организма к повышению адекватной иммунной реактивности.

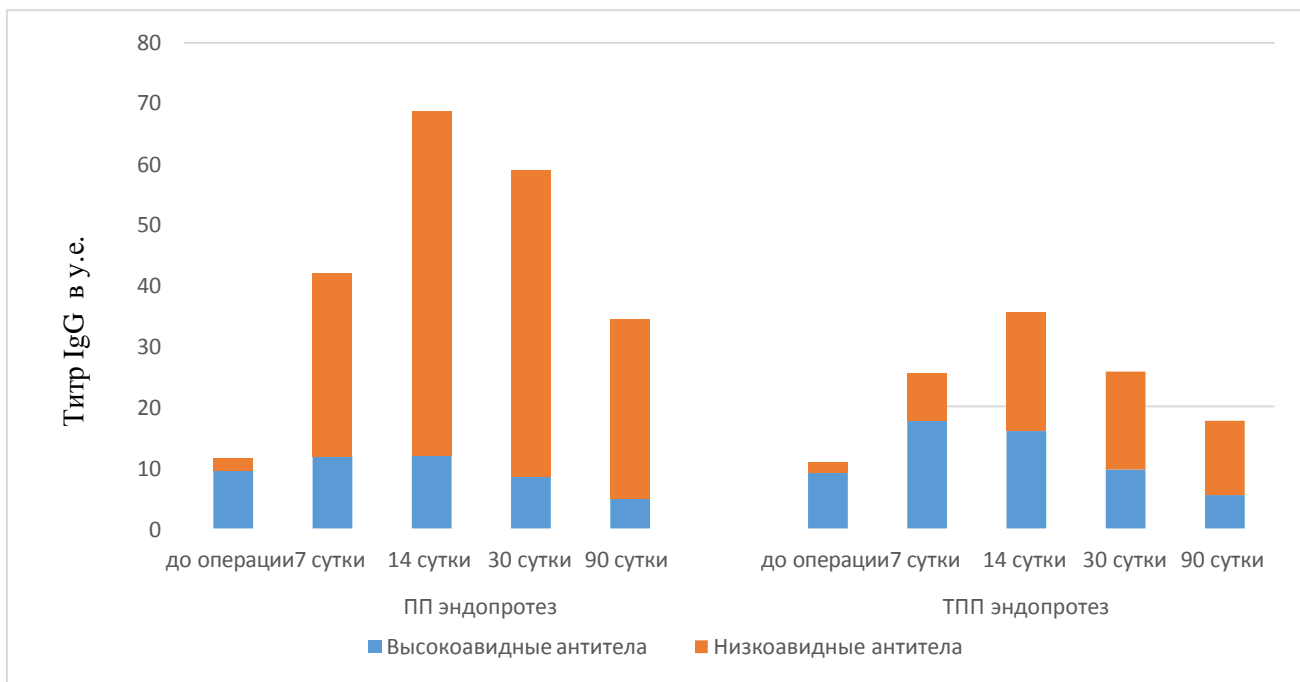


Рис. 9. Изменение титра IgG на 7, 14, 30 и 90 сутки после операции

Использование ТПП эндопротеза как при имплантации в мягкие ткани, так и моделировании паховой герниопластики, показали его очевидное преимущество по сравнению с ПП эндопротезом. В раннем послеоперационном периоде при умеренной активации синтеза антител, протективная активность В-системы иммунитета изменялась незначительно. Однако в более поздние сроки уменьшение уровня высокоавидных антител и повышение уровня низкоавидных антител, свидетельствуют о развивающейся супрессии протективной активности В-системы.

Таким образом, вне зависимости от выполненной операции (имплантация сетчатых эндопротезов в мягкие ткани или моделирование паховой герниопластики) возникают однотипные изменения протективной активности В-системы иммунитета, зависящие от материала имплантируемого эндопротеза.

Проведенное исследование показало, что ТПП эндопротез обладает лучшей биосовместимостью по сравнению с ПП эндопротезом. Об этом свидетельствует его более эффективная интеграция в мягкие ткани за счет ускорения формирования соединительнотканной капсулы вокруг нитей с

преобладанием зрелого коллагена I типа, менее выраженное влияние на ткани органов репродуктивной системы при моделировании операции паховой герниопластики, умеренная активация биосинтеза антител с меньшей супрессией протективной активности В-системы иммунитета. При использовании ТПП эндопротеза уже на ранних сроках после операции в зоне имплантации формируется более прочный соединительнотканый рубец, что может снижать риск ранних рецидивов и сокращать период физической реабилитации пациентов после пластики грыж передней брюшной стенки. Менее выраженное влияние ТПП эндопротеза на ткани органов репродуктивной системы следует учитывать при выборе сетчатого эндопротеза для паховой герниопластики у мужчин репродуктивного возраста. Меньшая супрессия протективной активности В-системы иммунитета, снижает риск накопления неполноценных иммунных комплексов в тканях организма и развитие перекисных и иммунопатологических процессов по сравнению с полипропиленовым эндопротезом.

Комплексный подход к оценке биосовместимости сетчатых эндопротезов, заключающийся в использовании методов оценки как местной реакции тканей, так и реакции гуморального иммунитета в ответ на их имплантацию, дает более полное представление об их влиянии на организм. Такая оценка биосовместимости позволяет сделать патогенетически обоснованный выбор оптимального материала эндопротеза для ненатяжной герниопластики в клинике.

## Выводы

1. Реакция мягких тканей при имплантации в них полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов заключается в развитии гранулемы, пролиферации клеток вокруг нитей сетчатых эндопротезов и формировании соединительнотканной капсулы. Проллиферативная активность клеток в области контакта сетчатых эндопротезов с тканями влияет на процессы синтеза соединительной ткани. В гранулемах с более высокой пролиферативной активностью клеток вокруг нитей титанизированного полипропиленового эндопротеза отмечается большее содержание коллагена I типа относительно III типа, чем в гранулемах с более низкой пролиферативной активностью клеток вокруг нитей полипропиленового эндопротеза.

2. Протективная активность В-системы иммунитета при имплантации в мягкие ткани полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов меняется в динамике и сопровождается повышением титра IgG и нарушением нормального распределения высоко- и низкоавидных антител, с преобладанием последних. Имплантация полипропиленового эндопротеза приводит к выраженному повышению титра IgG с нарушением нормального распределения высоко- и низкоавидных антител на всех сроках наблюдения. Имплантация титанизированного полипропиленового эндопротеза приводит к умеренному повышению титра IgG с сохранением нормального распределения высоко- и низкоавидных антител на ранних сроках и незначительным его нарушением на поздних сроках наблюдения.

3. При моделировании паховой герниопластики с использованием полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов в органах репродуктивной системы наблюдается однотипная реакция тканей на всех сроках наблюдения: разобщение межканальцевых связей, отслойка сперматогенного эпителия, утолщение белочной оболочки семенника; разобщение межканальцевых связей в придатке семенника; утолщение соединительнотканной пластины и эпителия семявыносящего

протока с сужением его просвета. Утолщение белочной оболочки семенника, соединительнотканной пластины и эпителия семявыносящего протока наблюдаются и с неоперированной стороны. Выявленные изменения в меньшей степени выражены при использовании титанизированного полипропиленового эндопротеза по сравнению с полипропиленовым.

4. Протективная активность В-системы иммунитета при моделировании паховой герниопластики с использованием полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов заключается в усилении синтеза IgG и нарушении нормального распределения высоко- и низкоавидных антител, с преобладанием последних. Использование полипропиленового эндопротеза приводит к выраженному увеличению титра IgG с нарушением нормального распределения высоко- и низкоавидных антител на всех сроках наблюдения. Использование титанизированного полипропиленового эндопротеза, в отличие от полипропиленового, вызывает умеренное увеличение титра IgG с сохранением нормального распределения высоко- и низкоавидных антител на ранних сроках наблюдения и незначительным нарушением их нормального распределения на поздних сроках.

5. Титанизированный полипропиленовый эндопротез обладает лучшей биосовместимостью по сравнению с полипропиленовым эндопротезом, что проявляется в его более эффективной интеграции в мягкие ткани, менее выраженном влиянии на ткани репродуктивных органов при моделировании паховой герниопластики, умеренной супрессии протективной активности В-системы иммунитета.

**Список научных работ, опубликованных по теме исследования:**

- 1. Михалева Л.М., Протасов А.В., Геворгян А.О., Табуйка А.В., Титаров Д.Л., Шемятовский К.А. Морфо-функциональная характеристика репродуктивных органов после проведения моделирования двусторонней герниопластики с использованием полиэфестерового имплантата (экспериментальное исследование) // **Фундаментальные исследования. 2012. - №5. - С. 86-90****
- 2. Протасов А.В., Михалева Л.М., Смирнова Э.Д., Блохин А.В., Шемятовский К.А. Влияние сетчатых имплантатов при герниопластике на состояние репродуктивной функции // **Клиническая практика. -2014.- №2.- С. 19-28****
- 3. Протасов А.В., Смирнова Э.Д., Титаров Д.Л., Каитова З.С., Шемятовский К.А., Михалева Л.М. Влияние сетчатых имплантатов на репродуктивную функцию при паховой герниопластике// **Здоровье и образование в XXI веке. Серия Медицина.-2014.- № 4, Т.16.-С.120-124.****
- 4. Protasov A.V., Titarov D.L., Shemyatovsky K.A. Effects of polypropylene vs polyester mesh implants on male reproductive system after inguinal hernioplasty in a rat model // **Hernia Abstract book 1<sup>st</sup> world conference on abdominal wall hernia surgery.-Milan.-2015.- P113-114.****
- 5. Гевондян Н.М., Казанцев А.А., Титаров Д.Л., Шемятовский К.А., Протасов А.В., Алехин А.И. Экспериментальное исследование влияния полипропиленовых и титансодержащих сетчатых имплантов на адаптивный иммунитет // **XII Конференция «Актуальные вопросы герниологии» (Материалы конференции).- М.- 2015.-С.32.****
- 6. Казанцев А.А., Бабиченко И.И., Протасов А.В., Титаров Д.Л., Шемятовский К.А., Алехин А.И. Сравнительная оценка влияния титансодержащих и полипропиленовых сетчатых эндопротезов на процесс формирования зрелой соединительной ткани // // **XII Конференция****

«Актуальные вопросы герниологии» (Материалы конференции).- М.- 2015.- С.51.

**7. Шемятовский К.А., Титаров Д.Л., Казанцев А.А., Протасов А.В., Гевондян Н.М., Гусев С.С., Полякова Е.В. Оценка формирования спаечного процесса при интраабдоминальной имплантации титансодержащего сетчатого импланта. Экспериментальное исследование // XII Конференция «Актуальные вопросы герниологии» (Материалы конференции).- М.-2015.-С.130**

**8. Шемятовский К.А., Гевондян Н.М., Смирнова Э.Д. Возможность оценки биосовместимости сетчатых имплантов для герниопластики. Экспериментальное исследование. XI Международная (XX Всероссийская) Пироговская научная медицинская студентов и молодых ученых. Сборник тезисов.- М.-2016.- С. 344-345.**

**9. Казанцев А.А., Шемятовский К.А., Алехин А.И., Паршиков, В.В.,Титаров Д.Л., КолпаковА.А., Осадченко С.В. Титансодержащие сетчатые имплантаты как перспективная группа материалов для герниопластики. (Литературный обзор) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.-2016.- № 4.- С. 80-88.**

**10. Бабиченко И.И., Казанцев А.А., Титаров Д.Л., Шемятовский К.А., Гевондян Н.М., Мельченко Д.С., Алехин А.И. Влияние титанового покрытия на биосовместимость сетчатых эндопротезов из полипропилена // Цитология.- 2016.- Т.58( № 1).- С. 44-51.**

**11. Babichenko I. I., Kazantsev A. A., Titarov D. L., Shemyatovskii K. A., Gevondyan N. M., Melchenko D. S., Alekhin A. I. The Influence of Titanium Coating of Mesh Polypropylene Endoprostheses on Their Biocompatibility // Cell and Tissue Biology.-2016.-V.10.-P.332-339.**

**12. Shemyatovskii K. A., Gevondyan N. M., Titarov D.L., Protasov A.V., Smirnova E.D. The ability to assess of biocompatibility of mesh implants for hernioplasty. Experimental study // Hernia abstract book 38<sup>th</sup> international congress of the European hernia society). –Rotterdam.-2016.-P/158-159.**

## Список сокращений

ВААТ – высокоавидные антитела

ИГХ – иммуногистохимия

НААТ – низкоавидные антитела

БОС – белочная оболочка семенника

ПП – полипропилен

РНИТ – реакция на инородное тело

СТПСВП – соединительнотканная пластина семявыносящего протока

ТПП – титанизированный полипропилен

ЭСВП – эпителий семявыносящего протока

IgG – иммуноглобулины G



## РЕЗЮМЕ

кандидатской диссертации К.А. Шемятовского  
«Аспекты биосовместимости сетчатых эндопротезов,  
используемых при герниопластике (экспериментальное исследование)»

В диссертационном исследовании изучалась биосовместимость полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов в эксперименте на крысах. Были изучены особенности формирования соединительнотканной капсулы вокруг нитей полипропиленового и титанизированного полипропиленового сетчатых эндопротезов при имплантации в мягкие ткани, их влияние на репродуктивные органы при моделировании операции паховой герниопластики. Изменение протективной активности В-системы иммунитета после выполненных оперативных вмешательств.

На основании полученных данных были сделаны выводы о лучшей биосовместимости титанизированного полипропиленового эндопротеза по сравнению с полипропиленовым. Показана возможность использования оценки протективной активности В-системы иммунитета в качестве маркера биосовместимости сетчатых эндопротезов.

## SUMMARY

PhD thesis « Biocompatibility aspects of mesh endoprostheses used in  
hernioplasty (experimental study)» by K.A. Shemyatovsky

In PhD research the biocompatibility of polypropylene and titanized polypropylene mesh endoprostheses in an experiment on rats was studied. Features of formation of the connective tissue capsule around the threads of the polypropylene and titanized polypropylene mesh endoprostheses were studied at implantation into soft tissues, their influence on reproductive organs at model of the inguinal hernioplasty operation, and the modification of the protective activity of the  $\beta$ -system of immunity after the performed surgical interventions.

Based on the obtained data, we came to the conclusion of a better biocompatibility of the titanized polypropylene endoprosthesis compared to polypropylene; the possibility of usage the protective activity assessment of the  $\beta$ -system immunity as a marker of biocompatibility of mesh endoprostheses at the level of humoral unit of immunity.