



Клеточные и тканевые реакции в ответ на имплантацию модификаций искусственных сосудистых протезов в эксперименте

А. А. Лызиков, Э. А. Надыров, Е. Ю. Дорошко

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести гистологическую оценку клеточных и тканевых реакций в ответ на имплантацию различных вариантов антибактериальных модификаций искусственных сосудистых протезов в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование клеточных и тканевых реакций проводилось на 45 лабораторных белых крысах. Изучены промышленно выпускаемые образцы текстильного тканого сосудистого протеза и образцы текстильного тканого сосудистого протеза, модифицированные двумя типами разработанных покрытий на основе поливинил-хитозанового комплекса с добавлением биологически активных веществ и антибиотика ванкомицин (1 %). В соответствии с дизайном исследования животные выводились из эксперимента на 5-е, 14-е сут и на 20-й нед. послеоперационного периода путем декапитации. Выполнялся забор образцов для гистологического исследования.

Результаты. Изучение клеточного состава тканей по периферии сосудистого протеза показало, что на 5-е сут наблюдения у животных опытных групп по сравнению с контролем была наименее выражена воспалительная реакция, а наибольшее количество клеток, формирующих волокна соединительной ткани, было у образцов второй опытной группы ($p < 0,05$). На промежуточных сроках наблюдения (14-е сут) у опытных образцов продолжалась снижаться воспалительная реакция и наблюдалась высокая скорость формирования и созревания грануляционной ткани ($p < 0,05$), а у образцов второй опытной группы значительно ($p < 0,05$) уменьшалась воспалительная продуктивная реакция по сравнению с первой опытной группой. В поздние сроки наблюдения (20 нед.) опытные группы характеризовались значимо ($p < 0,05$) наименьшей выраженностью реакций хронического воспаления и более высокой степенью созревания и трансформации грануляционной ткани в грубоволокнистую, а во второй опытной группе определялось более высокое содержание клеток зрелой соединительной ткани по сравнению с первой опытной группой ($p < 0,05$).

Заключение. Нами установлено, что наиболее предпочтительны модификации текстильного тканого сосудистого протеза с антибактериальными покрытиями без поливинилпирролидона, которые значительно снижают воспалительные реакции и усиливают фибропластические свойства протезов на всех сроках наблюдения.

Ключевые слова: сосудистый протез, антибактериальные покрытия, эксперимент, клеточные и тканевые реакции.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Гомельского государственного медицинского университета и в рамках финансируемой из средств Гомельского областного исполнительного комитета темы НИР «Разработать метод местного лечения трофических язв сосудистой этиологии с использованием биodeградируемых материалов», № госрегистрации 20192872 от 30.10.2019 г.

Для цитирования: Лызиков АА, Надыров ЭА, Дорошко ЕЮ. Клеточные и тканевые реакции в ответ на имплантацию модификаций искусственных сосудистых протезов в эксперименте. *Проблемы здоровья и экологии.* 2022;19(1):93–101. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-12>

Cell and tissue reactions in response to experimental implantation of modified artificial vascular prostheses

Alexei A. Lyzиков, Eldar A. Nadyrov, Yauheni Y. Doroshko

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To perform histological evaluation of cell and tissue reactions in response to experimental implantation of various variants of antibacterial modifications of artificial vascular prostheses.

Materials and methods. The study of the cell and tissue reactions was carried out on 45 laboratory white rats. Industrially produced samples of textile woven vascular prostheses modified by two types of developed coatings based on a polyvinyl-chitosan complex with the addition of biologically active substances and the antibiotic Vancomycin 1 % were studied. In accordance with the design of the study, the animals were removed from the experiment on the 5th, 14th day and 20th week of the postoperative period by means of decapitation. Samples were taken for histological examination.

Results. The study of the cellular composition of tissues along the periphery of the vascular prostheses has showed that the animals of the experimental groups had less pronounced inflammatory reactions compared with the control one on the 5th day of observation. The largest number of cells forming connective tissue fibers was in the samples of the second experimental group ($p < 0.05$). During the intermediate follow-up periods (day 14), the inflammatory reaction continued to decrease in the experimental samples and a high rate of formation and maturation of granulation tissue was observed ($p < 0.05$). The inflammatory productive reaction decreased significantly ($p < 0.05$) in the samples of the second experimental group compared to the first experimental group. During the late follow-up period (20 weeks), the experimental groups were significantly characterized ($p < 0.05$) by less severe chronic inflammation reactions and a higher degree of maturation and transformation of granulation tissue into coarse-fibrous one, and a higher content of mature connective tissue cells was determined in the second experimental group compared to the first experimental group ($p < 0.05$).

Conclusion. We have found that the most preferred modifications of textile woven vascular prostheses are antibacterial coatings without polyvinylpyrrolidone, which significantly reduce inflammatory reactions and enhance the fibroplastic properties of the prostheses during all follow-up periods.

Keywords: vascular prosthesis, antibacterial coatings, experiment, cell and tissue reactions.

Author contributions. Concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, collection of material, editing, discussion of data, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out in accordance with the research plan of Gomel State Medical University and within the framework of the research topic funded by the Gomel Regional Executive Committee: "To develop a method of local treatment of trophic ulcers of vascular etiology using biodegradable materials", State Registration No.20192872, dated 30.10.2019.

For citation: Lyzиков AA, Nadyrov EA, Doroshko YaY. Cell and tissue reactions in response to experimental implantation of modified artificial vascular prostheses. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(1):93–101. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-12>

Введение

Применяемые в сердечно-сосудистой хирургии различные синтетические сосудистые протезы позволяют расширить возможности оперативного лечения. Одним из наиболее опасных состояний является инфицирование сосудистого протеза [1]. На сегодняшний день частота протезной инфекции достигает до 6 % [1, 2, 3, 9, 10, 11, 12]. Проведенные ранее исследования позволили установить, что синтетические сосудистые протезы в аорто-подвздошно-бедренном сегменте пре-

имущественно инфицируются контактным путем, а основными инфекционными агентами при развитии протезной инфекции являются бактерии рода *Staphylococcus* [12]. Следует отметить, что препаратами выбора для лечения тяжелых инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, являются ванкомицин и другие гликопептиды [13].

С целью повышения резистентности кондуитов к инфекции ведется поиск новых синтетических материалов и модифициру-

ются уже полученные. Перспективным направлением является нанесение на сосудистые протезы биodeградируемых покрытий, которые усиливают фибропластические и антибактериальные свойства имплантатов [2, 3, 6, 7, 8]. Покрытие на основе желатина с антимикробными и тромборезистентными характеристиками при модификации текстильного материала обладает хорошей биосовместимостью [14, 15, 16].

При исследовании новых материалов и покрытий актуально изучение их биологической совместимости, предполагающее оценку клеточных и тканевых реакций после имплантации живым организмам.

Цель исследования

Провести гистологическую оценку клеточных и тканевых реакций в ответ на имплантацию различных вариантов антибактериальных модификаций искусственных сосудистых протезов в эксперименте.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 45 лабораторных белых крысах породы Вистар массой тела 180–250 г, в возрасте 3,5 мес. на момент начала исследования. Животные содержались в виварии университета в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», № 1045–73, утвержденных Главным государственным врачом СССР 06 апреля 1973 г.

Выполнялась общая анестезия, и после этого животное фиксировалось за конечности в положении лежа на животе. Отмечалась срединная плоскость, проходящая от середины носа до основания хвоста. Сбривалась шерсть бритвой на спине левее срединной плоскости на 2–3 см. После этого выполнялась трехкратная обработка кожи 0,2 % раствором йода. Стерильным скальпелем выполнялся разрез кожи, подкожной клетчатки параллельно срединной линии и длиной 2,5–3 см. Затем в ране зажимом формировалось два кармана на расстоянии не менее 1 см друг от друга, в которые пинцетом помещались однотипные образцы размером 0,5 × 1 см, а рана ушивалась шелковой лигатурой 2,0.

Первой опытной группе (n = 15) имплантировался модифицированный образец текстильного тканого сосудистого протеза после замачивания в 1 % растворе ванкомицина на протяжении 30 мин, который содержал в покрытии поливиниловый спирт, поливи-

нилпирролидон, хитозан, L-аспарагиновую кислоту.

Второй опытной группе лабораторных животных (n = 15) имплантировался модифицированный образец текстильного тканого сосудистого протеза после замачивания в 1 % растворе ванкомицина на протяжении 30 мин, который содержал в покрытии поливиниловый спирт, хитозан, L-аспарагиновую кислоту.

Третьей группе (n = 15), которая являлась контрольной, имплантировался образец промышленно выпускаемого текстильного тканого сосудистого протеза.

Через 6 ч после операции у животных был доступ к воде, питание начиналось через 20 ч с момента операции. Лабораторные животные в течение 3 сут находились на карантине. Швы снимались на 6-е сут после операции.

В соответствии с дизайном исследования животные выводились из эксперимента на 5-е, 14-е сут и на 20-й нед. послеоперационного периода путем декапитации. Декапитация осуществлялась при общей анестезии. Выполнялся забор образцов для гистологического исследования.

Полученный материал в течение 24 ч фиксировался в 10 % растворе нейтрального формалина. После стандартной гистологической проводки выполнялась заливка парафином в блоки, из которых изготавливались срезы толщиной 3–4 мкм на микротоме. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для морфометрического исследования использовался программно-аппаратный комплекс Nikon. Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i с цифровой камерой DS-F1 с разрешением 1689 на 1415 пикселей. Площадь поля зрения составляла $299,11 \times 397,67 = 118\,952,07$ мкм² (увеличение: ×400).

Оценка местного биологического действия исследуемых сосудистых протезов выполнялась в соответствии с ГОСТ ISO 10993-6-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Исследования местного действия после имплантации» [4]. Производился анализ гистологических характеристик путем подсчета клеточных элементов воспалительного и соединительнотканного происхождения по периферии имплантатов (нейтрофильные лейкоциты, фагоцитирующие нейтрофильные лейкоциты, дегенерирующие нейтрофильные лейкоциты, эозинофильные лейко-

циты, лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты, макрофаги, фиброциты, фибробласты, гигантские многоядерные клетки). Изучение клеточного состава участков тканей по периферии имплантатов проводилось в 15 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$. В качестве результата цитологического исследования указывалось количество клеток в поле зрения микроскопа при увеличении $\times 400$. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 10.0. Цифровые данные в зависимости от распределения были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). Для сравнения более двух независимых групп по количественному признаку применялся Н-критерий Краскела — Уоллиса, для сравнения двух независимых групп по количественному признаку применялся U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [5].

Результаты и обсуждение

На 5-е сут после имплантации сосудистых протезов по их периферии во всех группах эксперимента у животных наблюдалась одинаковая морфологическая картина. Периферия сосудистых протезов была представлена грануляционной тканью. В грануляционной ткани определялась очаговая воспалительная реакция, которая характе-

ризовалась наличием между кровеносными сосудами умеренного количества нейтрофильных, фагоцитирующих и дегенерирующих лейкоцитов, а также небольшого количества лимфоцитов. Во всех трех группах исследования поверхностные и более глубокие слои грануляционной ткани по своему строению не отличались друг от друга.

На 14-е сут после имплантации сосудистых протезов у животных всех экспериментальных групп формировались два слоя грануляционной ткани: внутренний и наружный (рисунок 1А). Внутренний слой прилежал к сосудистому протезу, состоял из созревающей грануляционной ткани, в которой значительно уменьшалось количество кровеносных сосудов и увеличивалось число фибробластов, фиброцитов и коллагеновых волокон по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Следует отметить, что созревающая грануляционная ткань врастала между волокнами сосудистого протеза, образуя подобие тонкой капсулы, состоящей из коллагеновых волокон и фиброцитов (рисунок 1Б). Наружный слой был представлен менее зрелой грануляционной тканью с большим количеством кровеносных сосудов. Особенностью гистологического строения наружного слоя созревающей грануляционной ткани являлось наличие гигантских многоядерных клеток (рисунок 1В).

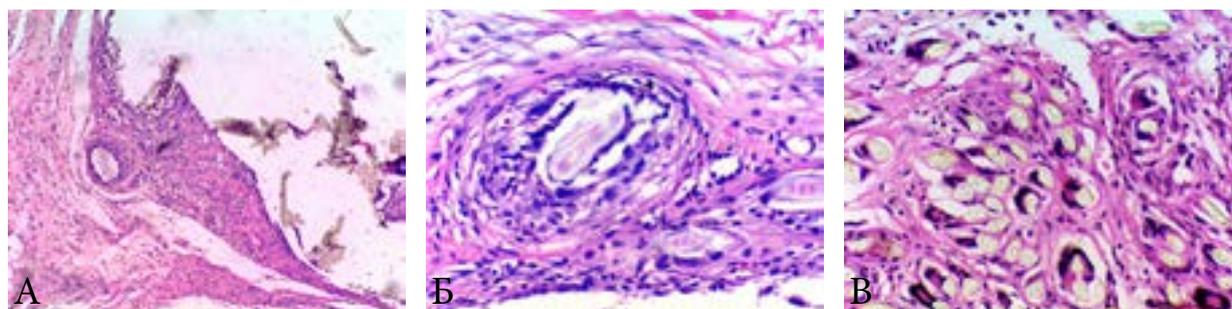


Рисунок 1. Грануляционная ткань по периферии сосудистого протеза на 14-е сут эксперимента:

А — внутренний и наружный слои грануляционной ткани (указано стрелками).

Окраска препарата гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 100$;

Б — формирование соединительнотканной капсулы по периферии нити сосудистого импланта (указано стрелками). Окраска препарата гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$;

В — гигантские многоядерные клетки у животных контрольной группы (указано стрелками).

Окраска препарата гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$

Figure 1. Granulation tissue along the periphery of the vascular prosthesis on the 14th day of the experiment:

A — inner and outer layers of granulation tissue (indicated by arrows). Staining of the drug with hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 100$;

B — formation of a connective tissue capsule along the periphery of the vascular implant thread (indicated by arrows). Staining of the drug with hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 400$;

C — giant multinucleated cells in the animals of the control group (indicated by arrows).

Staining of the drug with hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 400$

На 20-й нед. после имплантации сосудистых протезов во всех трех группах наблюдалась зрелая грануляционная ткань, состоящая из толстых пучков коллагеновых волокон, между которыми располагалось небольшое количество кровеносных сосудов и единичные лимфоциты. Отдельные участки в глубоких слоях имели менее зрелую грануляционную ткань с небольшим количеством нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов. Каждая нить сосудистого протеза была

окружена тонкой прослойкой соединительной ткани, содержащей толстые пучки коллагеновых волокон и фиброциты. При этом у животных контрольной группы количество гигантских многоядерных клеток и лимфоцитов было визуально больше, чем у животных второй опытной группы.

На следующем этапе исследования был изучен клеточный состав тканей по периферии сосудистого протеза (таблица 1).

Таблица 1. Показатели клеточного состава по периферии сосудистого протеза (количество клеток в поле зрения микроскопа)

Table 1. Indicators of the cellular composition along the periphery of the vascular prosthesis (number of cells within the field of vision of the microscope)

Показатель	Группы	Сроки наблюдения		
		5-е сут	14-е сут	20 нед.
Нейтрофильные лейкоциты	Контроль	29,0 [25,0; 31,0]	3,0 [2,0; 4,0]	1,0 [0,0; 2,0]
	Опыт 1	22,0 [21,0; 24,0] ¹	1,0 [0,0; 2,0] ¹	1,0 [0,0; 2,0]
	Опыт 2	21,0 [20,0; 22,0] ¹	2,0 [1,0; 2,0] ¹	0,0 [0,0; 0,0]
Фагоцитирующие нейтрофильные лейкоциты	Контроль	5,0 [4,0; 5,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]
	Опыт 1	4,0 [3,0; 5,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 2,0]
	Опыт 2	4,0 [3,0; 4,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Дегенерирующие нейтрофильные лейкоциты	Контроль	12,0 [12,0; 14,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]
	Опыт 1	10,0 [10,0; 11,0] ¹	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]
	Опыт 2	9,0 [9,0; 11,0] ¹	1,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Эозинофильные лейкоциты	Контроль	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]
	Опыт 1	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]
	Опыт 2	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Лимфоциты	Контроль	1,0 [0,0; 2,0]	8,0 [6,0; 12,0]	7,0 [6,0; 11,0]
	Опыт 1	1,0 [0,0; 2,0]	3,0 [2,0; 4,0] ¹	1,0 [0,0; 3,0] ¹
	Опыт 2	1,0 [0,0; 2,0]	3,0 [2,0; 3,0] ¹	2,0 [1,0; 3,0] ¹
Плазматические клетки	Контроль	0,0 [0,0; 1,0]	4,0 [2,0; 5,0]	1,0 [1,0; 2,0]
	Опыт 1	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0] ¹	1,0 [0,0; 1,0]
	Опыт 2	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0] ¹	0,0 [0,0; 1,0] ¹
Гистиоциты	Контроль	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]
	Опыт 1	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0] ¹	1,0 [0,0; 1,0]
	Опыт 2	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 2,0] ¹	0,0 [0,0; 1,0] ¹
Макрофаги	Контроль	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]
	Опыт 1	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]
	Опыт 2	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0] ¹
Фиброциты	Контроль	3,0 [2,0; 3,0]	18,0 [11,0; 25,0]	14,0 [12,0; 28,0]
	Опыт 1	3,0 [2,0; 3,0]	30,0 [20,0; 35,0] ¹	40,0 [35,0; 58,0] ^{1,2}
	Опыт 2	3,0 [2,0; 3,0]	25,0 [20,0; 40,0] ¹	55,0 [51,0; 60,0] ¹
Фибробласты	Контроль	4,0 [2,0; 4,0]	24,0 [12,0; 34,0]	24,0 [15,0; 31,0]
	Опыт 1	4,0 [4,0; 4,0] ²	55,0 [50,0; 63,0] ¹	20,0 [17,0; 23,0] ²
	Опыт 2	5,0 [4,0; 6,0] ¹	56,0 [50,0; 61,0] ¹	12,0 [10,0; 15,0] ¹
Гигантские многоядерные клетки	Контроль	0,0 [0,0; 0,0]	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [1,0; 4,0]
	Опыт 1	0,0 [0,0; 0,0]	2,0 [1,0; 4,0] ²	1,0 [1,0; 2,0]
	Опыт 2	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0] ¹	0,0 [0,0; 1,0] ¹

¹ Различия статистически значимы при сравнении контрольной и опытной групп; ² Различия статистически значимы при сравнении первой и второй опытных групп

На предварительном этапе был проведен сравнительный анализ между группами с использованием критерия Краскела — Уоллиса. Анализ был проведен отдельно для каждого срока наблюдения. В дальнейшем при наличии статистической значимости критерия Краскела — Уоллиса ($p < 0,05$) для отдельных сроков наблюдения анализ проводился с использованием U-критерия Манн — Уитни.

На 5-е сут после имплантации (таблица 1) преобладающим видом клеток являлись нейтрофильные лейкоциты, при этом их наименьшее количество определялось у животных второй опытной группы, которое было статистически значимо ниже в сравнении с контролем ($U = 15$, $p < 0,001$). Следует отметить, что количество нейтрофильных лейкоцитов в первой опытной группе также было статистически значимо ($U = 27$, $p < 0,001$) ниже в сравнении с контролем. Количество дегенерирующих нейтрофильных лейкоцитов по сравнению с контрольной группой было меньше в первой и второй опытных группах, $U = 33,5$; $p = 0,001$, $U = 20$; $p < 0,001$ соответственно. При этом между первой и второй опытными группами эти показатели были статистически незначимы ($U = 74$, $p = 0,12$). В первом наблюдении не имело статистически значимых различий количество фагоцитирующих нейтрофильных лейкоцитов ($H = 5$; $p = 0,08$), эозинофильных лейкоцитов ($H = 0,02$; $p = 0,99$), лимфоцитов ($H = 0,05$; $p = 0,98$), плазматических клеток ($H = 0,4$; $p = 0,82$), гистиоцитов ($H = 0,85$; $p = 0,65$), макрофагов ($H = 0,41$; $p = 0,81$), фиброцитов ($H = 0,15$; $p = 0,93$) и гигантских многоядерных клеток ($H = 0$; $p = 1,0$). В то же время количество фибробластов у животных второй опытной группы было самым высоким в сравнении с аналогичным показателем у животных контрольной и первой опытной групп, $U = 20$; $p < 0,001$, $U = 39,5$; $p = 0,003$ соответственно.

На 14-е сут (таблица 1) наблюдения количество нейтрофильных лейкоцитов значительно снижалось во всех группах, при этом наименьшие значения этого показателя определялись в первой и второй опытных группах в сравнении с контролем, $U = 55$; $p = 0,018$, $U = 51$; $p = 0,011$ соответственно. Во второй опытной группе указанный показатель был выше в сравнении с первой группой, однако статистически значимых различий между группами установить не удалось ($U = 100,5$; $p = 0,63$). Количество фагоцитирующих, дегенерирующих и эозинофильных лейкоцитов не имело статисти-

чески значимых различий между группами исследования, $H = 4,66$; $p = 0,1$, $H = 2,18$; $p = 0,34$, $H = 5,68$; $p = 0,06$ соответственно. Количество лимфоцитов было максимальным у контрольной группы наблюдения. При этом минимальные показатели наблюдались у животных первой и второй опытных групп и между собой статистически значимо не различались ($U = 88$; $p = 0,32$). Количество плазматических клеток определялось на самом низком уровне у животных первой и второй опытных групп в сравнении с контролем, $U = 36,5$; $p = 0,002$, $U = 27$; $p < 0,001$ соответственно. Количество гистиоцитов было статистически значимо ниже у животных первой и второй опытных групп, чем контрольные значения, $U = 31,5$; $p < 0,001$, $U = 37,5$; $p = 0,002$ соответственно. Количество фиброцитов было наибольшим в первой и второй опытных группах в сравнении с контрольными значениями, $U = 58,5$; $p = 0,027$, $U = 44,5$; $p = 0,005$ соответственно. Статистически значимых различий между опытными группами не было ($U = 104,5$; $p = 0,76$). Максимальные показатели количества фибробластов определялись у животных первой и второй опытных групп в сравнении с контролем, $U = 10$; $p < 0,001$, $U = 7,5$; $p < 0,001$ соответственно. Количество гигантских многоядерных клеток было минимальным у животных второй опытной группы по сравнению с контролем и первой опытной группой, различия статистически значимы, $U = 60,5$; $p = 0,031$, $U = 27,5$; $p < 0,001$ соответственно. Различий между контролем и первой опытной группой не выявлено ($U = 27,5$, $p = 0,2$).

Через 20 нед. (таблица 1) после имплантации количество нейтрофильных лейкоцитов находилось на минимальном уровне и не имело различий между всеми исследуемыми группами ($H = 3,43$; $p = 0,18$). Аналогичная тенденция отмечалась и для эозинофильных лейкоцитов ($H = 2,15$; $p = 0,34$), дегенерирующих ($H = 5,72$; $p = 0,06$) и фагоцитирующих нейтрофильных лейкоцитов ($H = 4,3$; $p = 0,12$). Количество лимфоцитов было минимальным у животных первой и второй опытных групп в сравнении с контролем, $U = 20,5$; $p < 0,001$, $U = 23,5$; $p < 0,001$ соответственно. Количество плазматических клеток было минимальным у животных второй опытной группы, при этом статистически значимые различия определялись в сравнении с контролем ($U = 55$; $p = 0,018$). Количество гистиоцитов было минимальным у животных в контроле и опытных группах.

Следует отметить, что этот показатель у животных второй опытной группы был статистически значимо ($U = 52$; $p = 0,013$) меньше по сравнению с контролем. Количество макрофагов было минимальным у животных второй опытной группы и было статистически значимо ниже в сравнении с контролем ($U = 28,5$; $p < 0,001$). Количество фиброцитов было выше контрольных значений у животных первой опытной группы ($U = 8,5$; $p < 0,001$) и второй опытной группы ($U = 0$; $p < 0,001$). При этом максимальное количество фиброцитов определялось у животных второй опытной группы, и этот показатель был статистически значим при сравнении с животными первой опытной группы ($U = 60,5$; $p = 0,033$). Количество фибробластов было минимальным у животных второй опытной группы и было статистически значимо ниже в сравнении с контролем ($U = 36$; $p = 0,002$), первой опытной группой ($U = 38$; $p = 0,002$). Статистически значимых различий в количестве фибробластов в контрольной и первой опытной группах установить не удалось ($U = 84$; $p = 0,25$). Количество гигантских многоядерных клеток было минимальным у животных второй опытной группы и было статистически значимо ниже в сравнении с контролем ($U = 59$; $p = 0,028$). В то же время различия между контролем и первой опытной группой и первой и второй опытными группами установить не удалось ($U = 100,5$; $p = 0,63$, $U = 72$; $p = 0,097$).

Проведенное исследование позволило установить общие закономерности клеточных и тканевых реакций в ответ на имплантацию различных модификаций сосудистых протезов. На ранних сроках наблюдения (5 сут) формировалась незрелая грануляционная ткань с признаками реактивного воспаления. На промежуточных сроках наблюдения (14-е сут) формировалась зрелая грануляционная ткань. В поздние сроки наблюдения (20 нед.) отмечалась фибропластическая реакция тканей с формированием различной степени выраженности плотной неоформленной соединительной ткани.

Изучение клеточного состава тканей по периферии сосудистого протеза показало, что на 5-е сут наблюдения у животных опытных групп воспалительная реакция была наименее выражена. У животных второй опытной группы определялось не только наименьшее количество нейтрофильных лейкоцитов, но и наибольшее количество клеток, формирующих волокна соединительной ткани — фибробластов. На 14-е сут наблюдения

продолжалось созревание соединительной ткани, которое сопровождалось снижением количества нейтрофильных лейкоцитов во всех опытных группах. При этом клетки, отражающие наличие хронического воспаления (лимфоциты и плазматические клетки), в наименьшем количестве определялись у животных опытных групп. Количество фиброцитов (зрелых, неактивных клеток соединительной ткани) было максимальным у животных опытных групп, что отражало более высокую скорость созревания грануляционной ткани по периферии сосудистых протезов. При этом высокие значения фибробластов во всех опытных группах в сравнении с контролем указывали на более высокую скорость формирования и созревания грануляционной ткани с трансформацией ее в грубоволокнистую соединительную ткань. Известно, что наличие гигантских многоядерных клеток в тканях позволяет предположить наличие воспалительной продуктивной реакции в них. В нашем исследовании минимальное их количество определялось у животных второй опытной группы.

Поздние сроки наблюдения (20 нед.) характеризовались созреванием грануляционной ткани и трансформацией ее в грубоволокнистую соединительную ткань. При этом наименьшую выраженность реакций хронического воспаления, которые проявлялись в низком количестве воспалительных клеток (лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, макрофагов, гигантских многоядерных клеток), мы наблюдали в опытных группах. Степень созревания и трансформации грануляционной ткани в грубоволокнистую была самой высокой у животных второй опытной группы, что определялось более высоким содержанием клеток зрелой соединительной ткани — фиброцитов.

Выводы

Текстильные тканевые сосудистые протезы с разработанными антибактериальными покрытиями по сравнению с промышленно выпускаемыми текстильными тканевыми сосудистыми протезами на 5-е сут наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) снижали воспалительную реакцию; на 14-е сут наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) снижали воспалительную реакцию и повышали скорость формирования и созревания грануляционной ткани и трансформации ее в грубоволокнистую соединительную ткань; на 20-й нед. наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшали выраженность ре-

акций хронического воспаления и увеличивали скорость созревания и трансформации грануляционной ткани в грубоволокнистую.

Наличие поливинилпирролидона в составе разработанного антибактериального покрытия для модификации текстильного тканого сосудистого протеза по сравнению с разработанным антибактериальным покрытием без поливинилпирролидона на 5-е сут наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшает количество клеток, формирующих волокна соединительной ткани — фибробластов; на 14-е сут наблюдения

статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивает продуктивную воспалительную реакцию; на 20-й нед. наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) снижает скорость трансформации грануляционной ткани в грубоволокнистую соединительную ткань.

Полученные данные позволяют рекомендовать к дальнейшему изучению текстильные тканевые сосудистые протезы с разработанным покрытием на основе поливинилового спирта, хитозана, L-аспарагиновой кислоты после замачивания в 1 % растворе ванкомицина на протяжении 30 мин.

Список литературы

1. Лызигов АА, Воропаев ЕВ, Осипов ВА, Печенкин АА. Моделирование условий высокого риска инфекционных осложнений в эксперименте. *Новости хирургии*. 2011;19(3):16-20.
2. Бокерия ЛА, Абдулгасанов РА, Иванов АВ, Аракелян ВС. Текстильные сосудистые протезы в ангиохирургии. *Анналы хирургии*. 2019;24 (3):165-174.
3. Дорошко ЕЮ, Лызигов АА. Биомеханические свойства, патогенетические механизмы и пути инфицирования тканых сосудистых протезов в ангиохирургии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;(4):79-86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-5>
4. ГОСТ Р ИСО 10993-6-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации. Москва, РФ: Стандартинформ; 2013. 23 с.
5. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. Москва, РФ: Медиа Сфера: 2002. 512 с.
6. Hasan J, Crawford RJ, Ivanova EP. Antibacterial surfaces: the quest for a new generation of biomaterials. *Trends Biotechnol*. 2013;31:295-304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.01.017>
7. Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Del Rev*. 2012;64:18-23. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00239-3](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00239-3)
8. Lee SC, Kwon IK, Park K. Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective. *Adv Drug Del Rev*. 2013;65:17-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.015>
9. Романович АВ, Хрыщанович ВЯ. Парапротезная инфекция в сосудистой хирургии: современное состо-

- яние проблемы. *Новости хирургии*. 2017;25(3):292-299. DOI: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.3.292>
10. Саркисян АС. Инфекция сосудистых протезов. *Вестник хирургии Армении*. 2011;1:23-29.
11. Абдулгасанов РА. Инфекция сосудистых протезов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;1:12-17. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-12-17>
12. Дорошко ЕЮ, Лызигов АА, Тихманович ВЕ, Каплан МА. Анализ инфекционных осложнений искусственных сосудистых протезов после операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте. *Хирургия. Восточная Европа*. 2021;10(4):508-516.
13. David MZ, Daum RS. Treatment of Staphylococcus aureus infections. *Curr. Top Microbiol. Immunol*. 2017;409:325-383. DOI: https://doi.org/10.1007/82_2017_42
14. Бокерия ЛА, Абдулгасанов РА, Иванов АВ, Аракелян ВС. Текстильные сосудистые протезы в ангиохирургии. *Анналы хирургии*. 2019;24 (3):165-174.
15. Гавриленко АВ, Котов АЭ, Лепшиков МК. Роль пластики глубокой артерии бедра в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей. *Анналы хирургии*. 2017;22(6):321-328. DOI: <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2017-22-6-321-328>
16. Бокерия ЛА, Новикова СП. Протезы кровеносных сосудов и кардиохирургические заплаты с тромборезистентными, антимикробными свойствами и нулевой пористостью. *Бюллетень НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2008;9(4):5-20.

References

1. Lyzиков АА, Воропаев ЕВ, Осипов ВА, Печенкин АА. Modeling of conditions of high risk of infectious complications in an experiment. *Surgery news*. 2011;19(3):16-20. (in Russ.).
2. Bokeria LA, Abdulgasanov RA, Ivanov AV, Arakelyan VS. Textile vascular prostheses in angioplasty. *Annals of surgery*. 2019;24(3):165-174. (in Russ.).
3. Doroshko YY, Lyzиков АА. Biomechanical properties, pathogenetic mechanisms and pathways of infection of tissue-engineered vascular conduits in angioplasty. *Health and Ecology Issues*. 2020;(4):79-86. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-5>
4. GOST R ISO 10993-6-2009 Medical products. Evaluation of the biological effect of medical products. Part 6. Study of the local effect after implantation. Moscow, RF: Standartinform; 2011. 23 p. (in Russ.).

5. Rebrova OU. Statistical analysis of medical data. Use of STATISTICA applied program set. Moscow, RF: Media Sfera; 2002. 512 p. (In Russ.).
6. Hasan J, Crawford RJ, Ivanova EP. Antibacterial surfaces: the quest for a new generation of biomaterials. *Trends Biotechnol*. 2013;31:295-304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.01.017>
7. Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Del Rev*. 2012;64:18-23. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00239-3](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00239-3)
8. Lee SC, Kwon IK, Park K. Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective. *Adv Drug Del Rev*. 2013;65:17-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.015>
9. Romanovich AV, Hryshchanovich VYa. Paraprosthesis infection in vascular surgery: the current

state of the problem. *Surgery news*. 2017;25(3):292-299. (in Russ.).

DOI: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.3.292>

10. Sarkisyan AS. Infection of vascular prostheses. *Bulletin of Surgery of Armenia*. 2011;1:23-9. (in Russ.).

11. Abdulgasanov RA. Infection of vascular prostheses. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2016;1:12-17. (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-12-17>

12. Doroshko YY, Lysikov AA, Tikhmanovich VE, Kaplan ML. Analysis of infectious complications of artificial vascular prostheses after operations on the aorto-iliac-femoral segment. *Surgery. Eastern Europe*. 2021;10(4):508-516. (In Russ.).

13. David MZ, Daum RS. Treatment of Staphylococcus aureus infections. *Curr. Top Microbiol. Immunol*. 2017;409:325-383.

DOI: https://doi.org/10.1007/82_2017_42

14. Bokeria LA, Abdulgasanov RA, Ivanov AV, Arakelyan VS. Textile vascular prostheses in angiosurgery. *Annals of Surgery*. 2019;24(3):165-174. (in Russ.).

15. Gavrilenko AV, Kotov AE, Lepshokov MK. The role of deep femoral artery plasty in the treatment of chronic critical lower limb ischemia. *Annals of Surgery*. 2017;6:321-328. (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2017-22-6-321-328>

16. Bokeria LA, Novikova SP. Blood vessel prostheses and cardiac surgical patches with thromboresistant, antimicrobial properties and zero porosity. *Bulletin of the A.N. Bakulev National Agricultural Academy of the Russian Academy of Sciences*. 2008;9(4):5-20. (in Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Лызи́ков Алексе́й Анато́льевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

e-mail: lyzиков@mail.ru

Нады́ров Э́льдар Арка́дьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2795-9006>

Дорошко Евгений Юрьевич, ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5395-5044>

e-mail: ronaldy93@mail.ru

Alexei A. Lyzikov, DMedSc, Professor, Head of Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

e-mail: lyzиков@mail.ru

Eldar A. Nadyrov, PhD (Med), Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2795-9006>

Yauheni Y. Doroshko, Assistant Lecturer at Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5395-5044>

e-mail: ronaldy93@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дорошко Евгений Юрьевич

e-mail: ronaldy93@mail.ru

Yauheni Y. Doroshko

e-mail: ronaldy93@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 16.11.2021

Поступила после рецензирования / Accepted 25.02.2022

Принята к публикации / Revised 01.03.2022