



ВОЗМОЖНОСТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ РЕАКЦИИ ТКАНЕЙ ОБЛАСТИ ИМПЛАНТАЦИИ ПРЕПАРАТАМИ ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРУЮЩЕЙ ПЛАСТИКИ ГРЫЖЕВЫХ ВОРОТ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. Е. Лукоянычев¹, С. Г. Измайллов¹, Д. А. Евсюков¹✉, В. О. Никольский¹,
А. А. Миронов^{2,3,4}, А. В. Панюшкин¹

1. Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Березова, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

2. ПИМУ, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

3. ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

4. НМИЦ им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ d.a.evs@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение возможностей фармакологической регуляции местного и системного воспалительного ответа, стимулирования репаративной регенерации при протезирующей пластике при грыжах брюшной стенки.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 92 разнополых крысах чистой линии, разделённых на 4 группы. I группа (контрольная) получала исключительно 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. II группа – гидроксиэтилдиметилдигидропириимидин 21 мг/сут. III группа – калия оротат 10,5 мг/сут. IV группа – метилурацил 14 мг/сут.

Под наркозом производилась установка сетчатого имплантата 4 × 2 см в слой между гиподермой и поверхностной фасцией. Вывод животных из эксперимента выполнялся на 5 ($n = 52$) и на 14 сутки ($n = 40$). Участок имплантации на гистоморфометрическое исследование захватывал дерму, гиподерму, слой имплантата, фасцию, мышцу. Приготовление и окраска препаратов выполнялись гематоксилин-эозином и по Маллори.

Результаты. 1. На 5 сутки после операции II группа (гидроксиэтилдиметилдигидропириимидин) отличалась выраженным неоваскулогенезом ($p = 0,002$, U-критерий) и более активными процессами формирования и созревания соединительной ткани ($p = 0,024$, U-критерий) с низким показателем иммунной реакции на инородное тело ($p = 0,044$, U-критерий). III (оротат калия) и IV группы (метилурацил) характеризовались снижением воспалительной реакции с одновременным увеличением отёка тканей ($p < 0,001$, U-критерий), замедлением формирования и созревания соединительной ткани ($p = 0,016$, U-критерий).

2. На 14 сутки после операции II группа (гидроксиэтилдиметилдигидропириимидин) характеризовалась увеличением площади неоваскулогенеза на 208,0 % ($p < 0,001$, U-критерий), уменьшением объема жидкостных скоплений на 63,4 % ($p < 0,001$, U-критерий), усилением процессов формирования и созревания соединительной ткани преимущественно за счет увеличения числа фиброцитов на 333,3 % ($p < 0,001$, U-критерий). Показатели иммунной реакции на инородное тело имели значимые отличия ($p < 0,001$, U-критерий).

Заключение. Применение оротата калия и метилурацила снижает воспалительную реакцию в тканях области имплантации, однако ассоциировано с появлением жидкостных компонентов и со снижением образования соединительнотканых клеток. Использование гидроксиэтилдиметилдигидропириимидина лишено вышеуказанных недостатков, характеризуется преобладанием процессов регенерации и неоваскулогенеза, что позволяет использовать его как препарат фармакологического сопровождения протезирующей герниопластики.

Ключевые слова:

протезирующая пластика, грыжи живота, зона имплантации, гидроксиэтилдиметилдигидропириимидин, воспалительная реакция, лимфоциты, фибробласты, неоваскулогенез

Для корреспонденции:

Евсюков Дмитрий Алексеевич – врач-хирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Березова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

Адрес: 127018, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66А

E-mail: d.a.evs@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7910-8510>

SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Лукоянычев Е. Е., Измайллов С. Г., Евсюков Д. А., Никольский В. О., Миронов А. А., Панюшкин А. В. Возможности регулирования реакции тканей области имплантации препаратами пиримидинового ряда после протезирующей пластики грыжевых ворот в эксперименте. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 83-95. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-8>

Статья поступила в редакцию 16.03.2022; одобрена после рецензирования 07.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Лукоянычев Е. Е., Измайллов С. Г., Евсюков Д. А., Никольский В. О., Миронов А. А., Панюшкин А. В., 2022

POSSIBILITIES OF REGULATING THE REACTION OF TISSUES OF THE IMPLANTATION AREA WITH PYRIMIDINE PREPARATIONS AFTER PROSTHETIC REPAIR OF THE HERNIA RING IN THE EXPERIMENT

E. E. Lukoyanychev¹, S. G. Izmailov¹, D. A. Evsyukov^{1✉}, V. O. Nikolskij¹, A. A. Mironov^{2,3,4}, A. V. Panyushkin¹

1. City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation

2. Privolga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

3. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (UNN), Nizhny Novgorod, Russian Federation

4. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

✉ d.a.evs@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Study of the possibilities of pharmacological regulation of local and systemic inflammatory response, stimulation of reparative regeneration in prosthetic repair of abdominal wall hernias.

Materials and methods. The experiment was carried out on 92 rats of both sexes of a pure line, divided into 4 groups. Group I (control) received only 1 ml of 0.9 % sodium chloride solution. Group II – hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine 21 mg/day. Group III – potassium orotate 10.5 mg/day. Group IV – methyluracil 14 mg/day.

Under anesthesia a mesh implant 4 × 2 cm was placed in the layer between the hypodermis and the superficial fascia. Animals were withdrawn from the experiment on days 5 ($n = 52$) and 14 days ($n = 40$). The site of implantation for histomorphometric studies captured the dermis, hypodermis, implant layer, fascia, and muscle. The preparation and staining of the preparations were carried out with hematoxylin-eosin and by Mallory.

Results. 1. On the 5th day after the operation group II (hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine) was characterized by pronounced neovasculogenesis ($p = 0.002$, U-test) and more active processes of formation and maturation of connective tissue ($p = 0.024$, U-test) with a low immune response to a foreign body ($p = 0.044$, U-test). III (potassium orotate) and IV groups (methyluracil) were characterized by a pronounced decrease in the inflammatory response with a simultaneous increase in tissue edema ($p < 0.001$, U-test), slowing down the formation and maturation of connective tissue ($p = 0.016$, U-test).

2. On the 14th day after the operation, group II (hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine) was characterized an increase in the area of neovasculogenesis by 208.0 % ($p < 0.001$, U-criterion), a decrease in the volume of fluid accumulations by 63.4 % ($p < 0.001$, U-criterion), an increase in the processes of formation and maturation of connective tissue, mainly due to an increase in the number of fibrocytes by 333.3 % ($p < 0.001$, U-criterion). The parameters of the immune response to a foreign body had significant differences ($p < 0.001$, U-test).

Conclusion. The use of potassium orotate and methyluracil reduces the inflammatory response in the tissues of the implantation area, however, it is associated with the appearance of liquid components and with a decrease in the formation of connective tissue cells. The use of hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine is devoid of the above disadvantages, it is characterized by the predominance of regeneration and neovasculogenesis processes, which allows it to be used as a pharmacological support drug for prosthetic hernioplasty.

Keywords:

prosthetic repair, abdominal hernia, implantation zone, hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine, inflammatory response, lymphocytes, fibroblasts, neovasculogenesis

For correspondence:

Dmitriy A. Evsyukov – surgeon, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Address: 66A Oktyabrskaya revolyutsii str., Nizhny Novgorod 127018, Russian Federation

E-mail: d.a.evs@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7910-8510>

SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Lukoyanychev E. E., Izmailov S. G., Evsyukov D. A., Nikolskij V. O., Mironov A. A., Panyushkin A. V. Possibilities of regulating the reaction of tissues of the implantation area with pyrimidine preparations after prosthetic repair of the hernia ring in the experiment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 83–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-8>

The article was submitted 16.03.2022; approved after reviewing 07.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неудовлетворенность результатами хирургического лечения пациентов с грыжами передней брюшной стенки обусловлена отсутствием тенденции к снижению послеоперационных осложнений, частота которых варьируется в диапазоне 0,4–34 % [1–4]. На первом месте в структуре послеоперационных осложнений преобладает образование сером и гематом [5; 6].

Одним из важнейших элементов патогенеза послеоперационных осложнений при протезирующей герниопластике является ассоциированная воспалительная реакция парапротезных и паравульнарных тканей в ответ на хирургическое повреждение и инородное тело (имплантат) [7; 8]. Вместе с этим такая реакция запускает системный воспалительный иммунный каскад, главная роль в котором отводится нарушению в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов [6; 9; 10]. Такой дисбаланс стимулирует миграцию в паравульнарные ткани измененный клеточный состав иммунного и фибробластического ряда [11; 12], дальнейшая пролиферация которых вызывает экссудативную реакцию, снижает репарацию тканей, что и приводит к появлению осложнений, в первую очередь, жидкостных [13; 14].

Ранее авторами изучено влияние препарата пиримидинового ряда гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина (МНН) на системный воспалительный процесс при протезирующей герниопластике [15]. По результатам промежуточного исследования сформулирована гипотеза: «Регулирование реакции воспаления на имплантацию протеза при герниопластике, проявляющееся в изменении концентрации цитокинов крови, позволяет снижать послеоперационные осложнения». Однако данные о морфологических изменениях элементов тканей области имплантации при применении препаратов пиримидинового ряда изучены не были.

Цель исследования: изучение возможностей фармакологической регуляции местного и системного воспалительного ответа, стимулирования репаративной регенерации при протезирующей пластике при грыжах брюшной стенки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на разнополых крысах ($n = 92$) чистой линии Wistar массой ($M \pm \delta$) $512,1 \pm 91,6$ г. Исследование проводилось в SPF виварии базе лаборатории центра генетических коллекций лабораторных животных Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» (ННГУ). Исследование включало 4 серии эксперимента проводимые в 2018–2021 гг.

При организации и проведении опыта руководствовались следующими документами:

- ГОСТ Р 33216-2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. Дата введения 01.07.2016 г.;
- ГОСТ Р 33215-2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. Дата введения 01.07.2016 г.;
- ГОСТ 24026-80 Государственный стандарт союза ССР. Исследовательские испытания. Планирование эксперимента. Термины и определения. Дата введения 01.01.1981 г.;
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»;

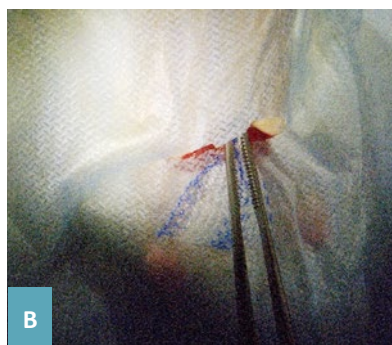


Рис. 1. Элементы выполнения операции в эксперименте: А) подготовка операционной и введение животного в наркоз, В) имплантация сетчатого протеза по типу «onlay», С) вид раны после ушивания.

Fig. 1. Elements of the operation in the experiment: А) preparation of the operating room and the introduction of the animal into anesthesia, В) implantation of a mesh prosthesis of the "onlay" type, С) type of wound after suturing.

– Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2016 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

I группа являлась контрольной – никакого дополнительного воздействия на реакцию воспаления в области

имплантации животные не получали. Во II–IV группах (основные) применяли различные варианты влияния на реакцию воспаления в области имплантации.

Расчёт дозы изучаемого препарата проводили на среднюю массу крысы в исследовании от рекомен-



Рис. 2. Полости, окружающие имплантат (ПОИ), одна из которых сохранила срез волокна имплантата, 5 сутки после операции (окраска гематоксилин-эозин, оптическое увеличение $\times 250$).

Fig. 2. Implant surrounding cavities (ISC), one of which retained a section of the implant fiber, 5 days after surgery (H&E staining, optical magnification $\times 250$).

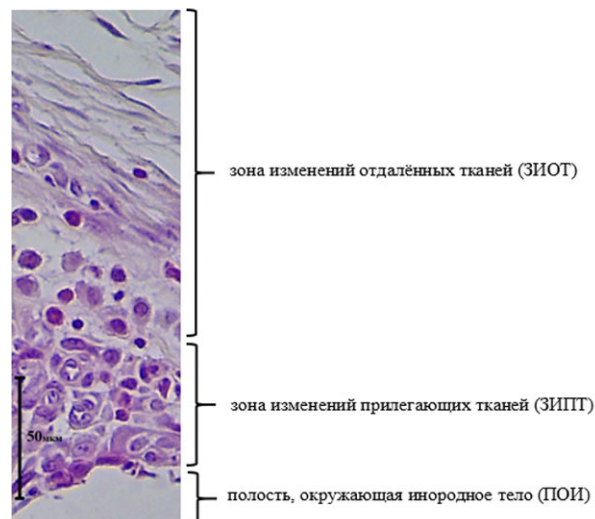


Рис. 3. Зональность области имплантации.

Fig. 3. Zoning of the implantation area.

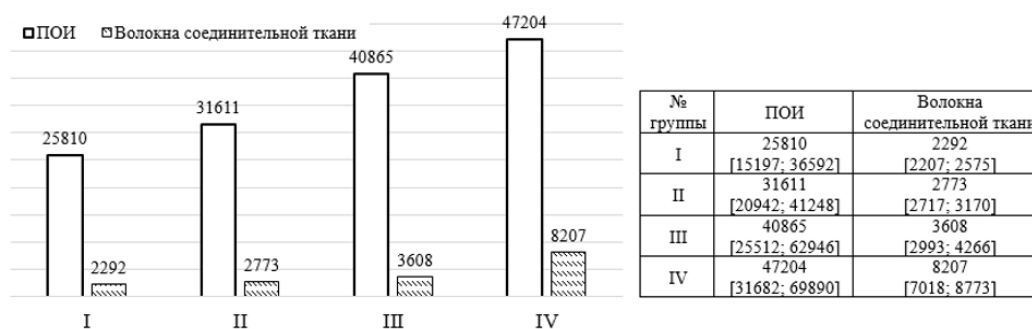


Рис. 4. Ме [Q1; Q3] площадных показателей в 1 позе зрения области имплантации (200.000 мкм^2) на 5 сутки после операции, мкм^2 .

Fig. 4. Me [Q1; Q3] areal indicators in 1 position of vision of the implantation area ($200,000 \text{ mm}^2$) on the 5th day after surgery, μm^2 .

Таблица 1. Разница показателей из таблицы 1 к рисунку 1 по отношению к I группе
Table 1. The difference of indicators from Table 1 to Figure 1 in relation to group I

№ группы / Group No.	ПОИ / ISC		Волокна соединительной ткани / Connective tissue fibers	
	%	p, U	%	p, U
II	+22,5	0,283	+21,0	0,161
III	+58,3	0,004	+57,4	0,007
IV	+82,9	< 0,001	+258,0	< 0,001

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Note: statistically significant differences are highlighted in bold front.

дуемой суточной максимальной дозы на 1 человека весом 70 кг, согласно актуальной официальной инструкции к препарату. При перерасчёте дозировки лекарственных препаратов на животное коэффициент метаболизма (5,89–5,89 для крысы) в расчёт не применяли по причине того, что различные вещества имеют различный коэффициент метаболизма (Blais E., Rawls K. et al., 2017), а исследований по коэффициенту метаболизма препаратов пиримидинового ряда, а также по цитокинам в литературе не установлено.

I группа получала исключительно 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, то есть специфического фармакологического лечения не получала. II группа – гидроксизилдиметилдигидропиримидина (hydroxy ethyldimethyldihydropyrimidine, АО «Татхимфармпрепараты», Россия) 21 мг/сут. III группа – калия оротат (kalii orotati, Renewal – ПФК «Обновление», Россия) 10,5 мг/сут. IV группа – метилурацил (methyluracil, Renewal – ПФК «Обновление», Россия) 14 мг/сут. Приготовление растворов на основе 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида проводили *ex tempore*. Введение препарата выполняли внутривентрально зондом с оливой по традиционной методике под наркозом.

После подготовки операционного поля выполняли имплантацию сетчатого протеза 4 × 2 см в слой между гиподермой и поверхностной фасцией (слой аналогичный onlay extraperitoneal). Фиксировали протез двумя узловыми швами. Рану ушивали непрерывным швом (рис. 1).

Вывод животных из эксперимента проводили на 5 ($n = 52$) или на 14 сутки ($n = 40$). Участок имплантации на гистоморфометрическое исследование захватывал дерму, гиподерму, слой имплантата, фасцию, мышцу.

Приготовление и окраска каждого препарата выполнялась в двух вариантах гематоксилин-эозином и по Маллори на разных стёклах лабораторией Гемохелп (Нижний Новгород).

Выполнение снимков проводили на микровизоре медицинском проходящего света «Микровизор μVizo-103» (АО «ЛОМО», Россия) с матрицей 3.2 Мпкс (полные размеры кадра 1024 × 882 пкс, ширина инфополосы 88 пкс) объективами «Планахромат» и «Стигахромат» с цифровым масштабом × 1 (т.е. без цифрового увеличения).

Обработка микрофото выполнялась с помощью программы ImageJ 1.53k (версия для публичного ис-

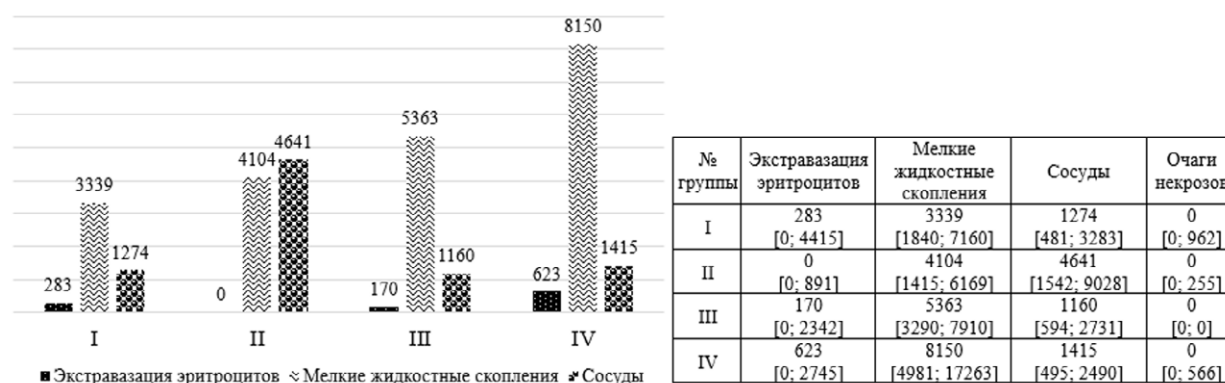


Рис. 5. Ме [Q1; Q3] площадных показателей в зоне изменений прилегающих тканей области имплантации (20.000 мкм²) на 5 сутки после операции, мкм².

Fig. 5. Me [Q1; Q3] areal indicators in the zone of changes in the adjacent tissues of the implantation area (20,000 mm²) on the 5th day after surgery, μm².

Таблица 2. Разница показателей из таблицы к рисунку 5 по отношению к I группе
Table 2. The difference of indicators from the table to Figure 5 in relation to group I

№ группы / Group No.	Экстравазация эритроцитов / Erythrocytes extravasation		Мелкие жидкостные скопления / Little fluid collections		Сосуды / Vessels		Очаги некрозов / Necrosis loci	
	%	p, U	%	p, U	%	p, U	%	p, U
II	-100,0	0,082	+22,9	0,651	+264,4	0,002	-	-
III	-40,0	0,052	+60,6	0,279	-8,9	0,900	-	-
IV	+120,0	0,637	+144,1	0,002	+11,1	0,804	-	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.
Note: Statistically significant differences are highlighted in bold.

пользования). При анализе изображений единицей первичного измерения было количество пикселей. Дальнейший перерасчёт в мкм проводили автоматически в зависимости от плотности пикселей снимка применяемого объектива.

Критерием включения микрофото в расчёты показателей было наличие в препарате вросшего волокна имплантата или полость, окружающая имплантат (далее – ПОИ). При выполнении среза препарата микро-томом высокая плотность волокна имплантата, отгру- жённого отёчной жидкостью, приводила к выпадению среза волокна из микропрепарата – в этих случаях ПОИ оставалась пустой. Таким образом, ПОИ является суммой площади среза волокна имплантата и пло- щади жидкостного включения вокруг него (рис. 2).

Расчёт площади экстравазаций эритроцитов, жид- костных включений (вне ПОИ), сосудов и некрозов проводился на препаратах, окрашенных гематокси- лин-эозином, а площадь дефекта от имплантата – окрашенных по Маллори.

Расчёт объёма соединительнотканых волокон проводили на препаратах окрашенных по Маллори при линейном увеличении микровизора $\times 63$, путём установления высоты (параметр «count») левого пика гистограммы синего канала микрофотографии. Правый пик показывает вклад светлого синего фонового оттенка

всех препаратов, окрашенных по Маллори. Приме- нение инструмента «Histogram» позволяло избежать неточностей при ручном вычислении площади соеди- нительнотканых волокон даже в условиях различной интенсивности окрашивания препарата красителем.

Подсчёт количества клеточных элементов про- водили на препаратах, окрашенных гематоксилин- эозином без специфического окрашивания на типы клеток. Гигантские клетки инородных тел (далее – ГКИТ) считали по всей плоскости снимка.

В исследовании установлено, что вокруг волокна имплантата или ПОИ формировалась зона (греч. zone – пояс) со специфическим изменением ткани (рис. 3).

Стоит отметить, что во всех наших наблюдениях данная зона ограничивалась условной границей в 50 мкм. Так как описания данной области в литературе найдено не было, мы предложили термин «зона изменений прилегающих тканей» (далее – ЗИПТ) области имплантации, которая характеризовалась:

- наличием ГКИТ (можно их наблюдать исключи- тельно в данной области);
- более высокой плотностью ткани, как клеточных, так и волокнистых структур;
- пространственная ориентированность клеточ- ных и волокнистых структур относительно волокна имплантата или ПОИ.

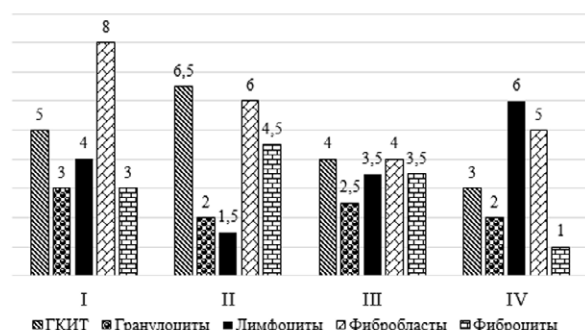


Рис. 6. Me [Q1; Q3] клеточных показателей в зоне изменений прилегающих тканей области имплантации на 5 сутки после операции, шт. на 20.000 мкм².

Fig. 6. Me [Q1; Q3] of cellular parameters in the zone of changes in adjacent tissues of the implantation area on the 5th day after surgery, pcs. per 20,000 μm^2 .

№ группы	ГКИТ	Гранулоциты	Лимфоциты	Фибробласты	Фиброциты
I	5,00 [3,50; 5,00]	3,00 [2,00; 3,00]	4,00 [2,5; 8,50]	8,00 [5,00; 10,50]	3,00 [2,00; 5,00]
II	6,50 [5,00; 8,75]	2,00 [1,25; 2,75]	1,50 [1,00; 2,75]	6,00 [3,25; 7,00]	4,50 [3,25; 6,00]
III	4,00 [3,00; 5,50]	2,50 [1,25; 3,75]	3,50 [2,25; 4,00]	4,00 [3,00; 4,00]	3,50 [2,00; 7,00]
IV	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,00; 4,00]	6,00 [1,50; 6,00]	5,00 [4,00; 7,50]	1,00 [1,00; 3,00]

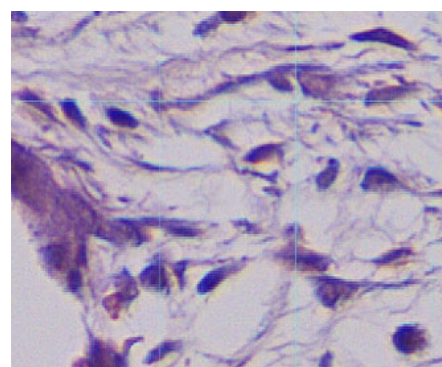
Таблица 3. Разница показателей из таблицы 3 к рисунку 6 по отношению к I группе
Table 3. Difference of indicators from Table 3 to Figure 6 in relation to Group I

№ группы / Group No.	ГКИТ / GFBC		Гранулоциты / Granulocytes		Лимфоциты / Lymphocytes		Фибробласты / Fibroblasts		Фиброциты / Fibrocytes	
	%	p, U	%	p, U	%	p, U	%	p, U	%	p, U
II	+30,0	0,015	-33,3	0,317	-62,5	0,044	-25,0	0,183	+50,0	0,024
III	-20,0	0,653	-16,7	1,000	-12,5	0,251	-50,0	0,016	+16,7	0,918
IV	-40,0	0,040	-33,3	0,747	+50,0	0,094	-37,5	0,243	-66,7	0,015

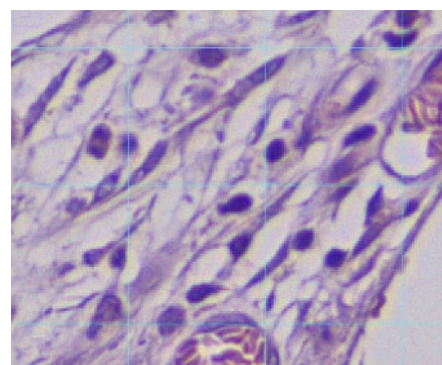
Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Note: Statistically significant differences are highlighted in bold.

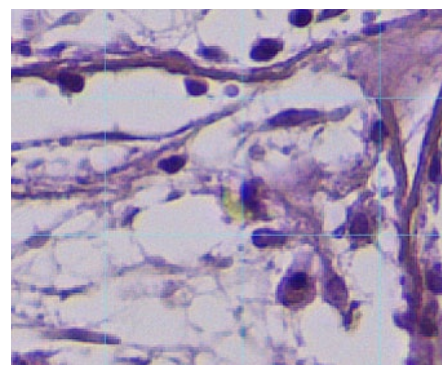
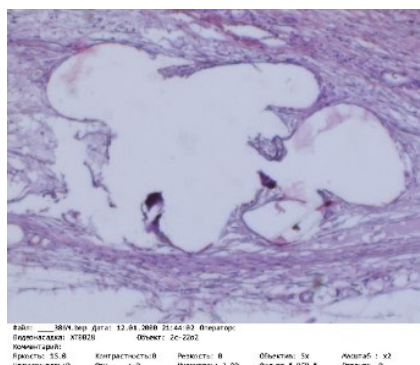
I группа / Group I



II группа / Group II



III группа / Group III



IV группа / Group IV

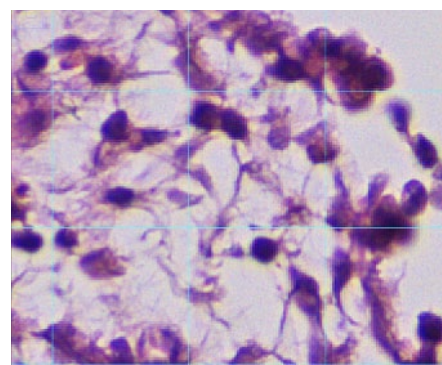
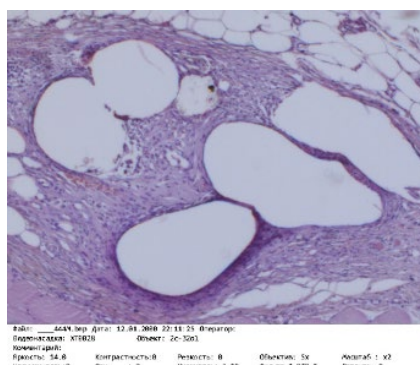


Рис. 7. Наиболее типичные для групп примеры микрофото области имплантации на 5 сутки после операции (окраска гематоксилин-эозин): снимок слева – общий план, оптическое увеличение $\times 63$; снимок справа – ЗИПТ, оптическое увеличение $\times 250$, цифровое увеличение участка снимка 300 %.

Fig. 7. The most typical examples for groups of microphotos of the implantation area on the 5th day after surgery (hematoxylin-eosin staining): the image on the left is the general plan, optical magnification $\times 63$; the image on the right is ATZC, optical magnification $\times 250$, digital magnification of the image area 300 %.

Для счёта гранулоцитов, лимфоцитов, фибробластов и фиброцитов поле зрения делили инструментом «grid» на 80 квадратов (без учёта инфополосы снимка, занимающей 20 квадратов) и счёт проводили только по 8 квадратам, прилегающим к волокну имплантата или

ПОИ. Таким образом, подсчитанные числовые значения клеточных элементов, отражали ситуацию конкретно в ЗИПТ. По этой причине последующего перерасчёта полученного количества клеточных элементов на всё поле зрения (умножения в 10 раз) не производили.



Рис. 8. Me [Q1; Q3] площадных показателей в 1 позе зрения области имплантации (200.000 мкм²) на 14 сутки после операции, мкм².

Fig. 8. Me [Q1; Q3] areal indicators in 1 position of vision of the implantation area (200,000 μm²) on the 14th day after surgery, μm².

Таблица 4. Разница показателей из таблицы 4 к рисунку 8 по отношению к I группе
Table 4. Difference of indicators from Table 4 to Figure 8 in relation to Group I

№ группы / Group No.	ПОИ / ISC		Волокна соединительной ткани / Connective tissue fibers	
	%	<i>p, U</i>	%	<i>p, U</i>
II	-41,1	0,002	-0,7	0,884

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Note: statistically significant differences are highlighted in bold front.

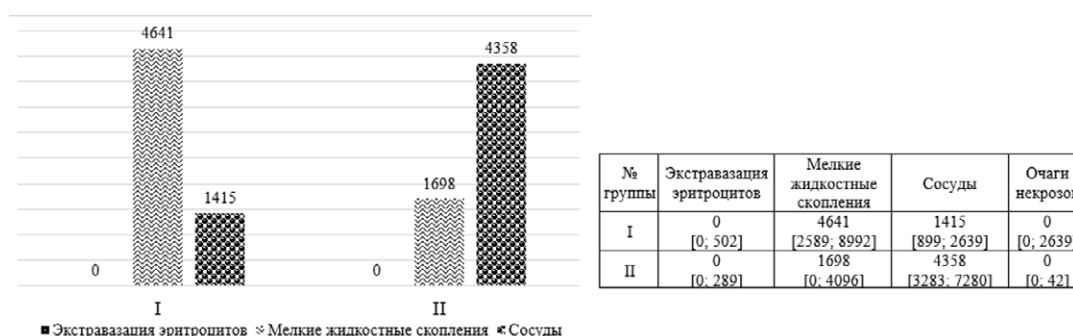


Рис. 9. Me [Q1; Q3] площадных показателей в зоне изменений прилегающих тканей области имплантации (20.000 мкм²) на 14 сутки после операции, мкм².

Fig. 9. Me [Q1; Q3] areal indicators in 1 position of vision of the implantation area (200,000 μm²) on the 14th day after surgery, μm².

Таблица 2. Разница показателей из таблицы к рисунку 5 по отношению к I группе
Table 2. The difference of indicators from the table to Figure 5 in relation to group I

№ группы / Group No.	Экстравазация эритроцитов / Erythrocytes extravasation		Мелкие жидкостные скопления / Little fluid collections		Сосуды / vessels		Очаги некрозов / Necrosis loci	
	%	<i>p, U</i>	%	<i>p, U</i>	%	<i>p, U</i>	%	<i>p, U</i>
II	-	-	-63,4	< 0,001	+208,0	< 0,001	-	-

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Note: Statistically significant differences are highlighted in bold.

Для статистической обработки полученных данных применяли компьютерную программу StatSoft Statistica 12 согласно рекомендациям О. Ю. Ребровой (2002). В исследовании применялся 5 % доверительный интервал. Проверку нормальности распределения количественных признаков не проводили, так как полученные данные рассматривали как непараметрические. С целью оценки распределения непрерывных величин в несвязанных группах использовали U-критерий Манна-Уитни. Группы исследования формировались простым поочерёдным способом рандомизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

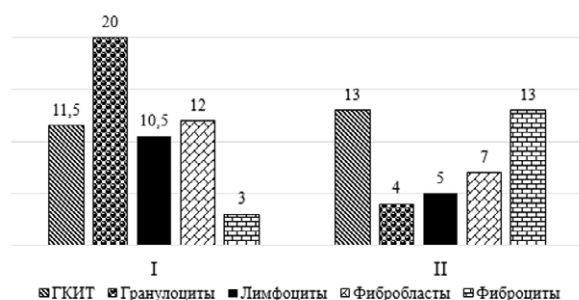
Результаты сравнения групп на 5 сутки после операции: (52 животных – 312 полей зрения) в результате исследования с применением разработанного способа оценивания реакции тканей области имплантации после протезирующей пластики грыжевых ворот в эксперименте с применением новых цифровых технологий обработки изображений получены следующие данные (рис. 4–6, табл. 1–3).

Установлено, что на 5 сутки после операции II группа отличалась наибольшей площадью сосудов среди прочих групп, по сравнению с контролем разница составила 264 % ($p = 0,002$, U-критерий). По

клеточному составу: ГКИТ и фиброцитов по сравнению I группой (контрольной) было на 30 % ($p = 0,002$, U-критерий) и 50 % ($p = 0,024$, U-критерий) больше, соответственно; а лимфоцитов на 63 % ($p = 0,044$, U-критерий) меньше.

К 5 суткам послеоперационного периода III и IV группы характеризовались значимым увеличением полости, окружающей имплантат на 58 % ($p = 0,004$, U-критерий) и 83 % ($p < 0,001$, U-критерий) по сравнению с контролем, соответственно. Все группы основного исследования имели меньше фибробластов по сравнению с контролем, однако только III группа значимо отличалась на 50 % ($p = 0,016$, U-критерий). IV группа в отличие от прочих основных групп имела более низкое количество фиброцитов на 67 % по сравнению с контролем.

Таким образом, на 5 сутки после операции все исследуемые группы характеризовались отклонением от контроля показателей реакции тканей области имплантации (рис. 7). II группа отличалась выраженным неоваскулогенезом и более активными процессами формирования и созревания соединительной ткани с низким показателем иммунной реакции на инородное тело. III и IV группы характеризовались выраженным снижением воспалительной реакции с одновременным увеличением отёка тканей, замедлением формирования и созревания соединительной ткани.



№ группы	ГКИТ	Гранулоциты	Лимфоциты	Фибробласты	Фиброциты
I	11,50 [7,50; 17,50]	20,00 [8,00; 22,50]	10,50 [7,00; 14,00]	12,00 [9,00; 14,75]	3,00 [2,00; 5,50]
II	13,00 [8,00; 17,00]	4,00 [3,00; 12,00]	5,00 [3,00; 7,00]	7,00 [4,00; 12,00]	13,00 [7,00; 20,00]

Рис. 10. Ме [Q1; Q3] клеточных показателей в зоне изменений прилегающих тканей области имплантации на 14 сутки после операции, шт. на 20.000 мкм².

Fig. 10. Me [Q1; Q3] cellular parameters in the zone of changes in adjacent tissues of the implantation area on the 14th day after surgery, pcs. per 20,000 μm².

Таблица 6. Разница показателей из таблицы 6 к рисунку 10 по отношению к I группе
Table 6. Difference of indicators from Table 6 to Figure 10 in relation to Group I

№ группы / Group No.	ГКИТ / GFBC		Гранулоциты / Granulocytes		Лимфоциты / Lymphocytes		Фибробласты / Fibroblasts		Фиброциты / Fibrocytes	
	%	<i>p</i> , U	%	<i>p</i> , U	%	<i>p</i> , U	%	<i>p</i> , U	%	<i>p</i> , U
II	+13,0	0,987	-80,0	< 0,001	-52,4	< 0,001	-41,7	0,020	+333,3	< 0,001

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Note: Statistically significant differences are highlighted in bold.

Результаты сравнения I и II группы на 14 сутки после операции: (40 животных – 240 полей зрения) (рис. 8–10, табл. 4–6).

На 14 сутки после операции II группа по сравнению с контрольной имела значимо меньшую на 41,1 % ($p = 0,002$, U-критерий) площадь полости, окружающей имплантат (рис. 8), и мелких жидкостных скоплений на 63,4 % ($p < 0,001$, U-критерий). Площадь сосудов была больше чем в I группе на 208,0 % ($p < 0,001$, U-критерий). Значимых различий по прочим площадным показателям: волокнам соединительной ткани, экстравазации эритроцитов, очагам некрозов не выявлено (рис. 9).

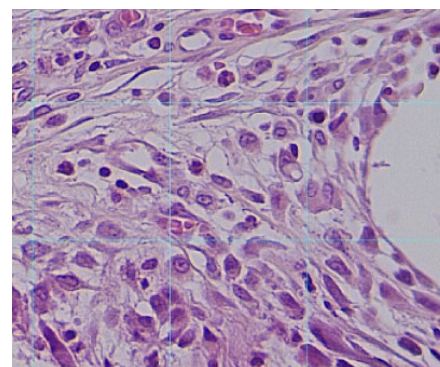
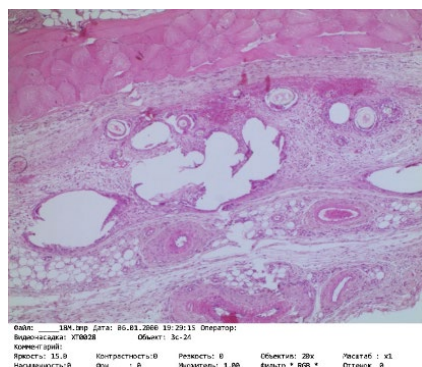
Количество гранулоцитов и лимфоцитов во II группе (рис. 10) было меньше на 80,0 % ($p < 0,001$, U-критерий) и 52,4 % ($p < 0,001$, U-критерий), соответственно. ГКИТ значимых отличий не имели. Среди клеток соединительной ткани в соотношении 1/1,9 над фибробластами преобладали фиброциты, в отличие от I группы, в которой соотношение было «зеркальным» 4/1. То есть во II группе фибробластов было на 41,7 % ($p = 0,020$, U-критерий) меньше, а фиброцитов 333,3 % ($p < 0,001$, U-критерий) больше, чем в I (контрольной) группе.

Таким образом, на 14 сутки после операции II группа также, как и на 5 сутки после операции, характеризовалась отклонением от контроля показателей реакции тканей области имплантации. II группа вновь отличалась высокими результатами, отражающими формирование сосудов и процессы формирования и созревания соединительной ткани (рис. 11). Показатели отёка тканей и иммунной реакции на инородное тело были менее выражены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На 5 сутки после операции все исследуемые препараты пиримидинового ряда приводили к отклонению показателей реакции тканей области имплантации от группы контроля (изотонический раствор натрия хлорида). II группа (ксимедон) отличалась выраженным неоваскулогенезом и более активными процессами формирования и созревания соединительной ткани с низким показателем иммунной реакции на инородное тело. III (оротат калия) и IV группы (метилурацил) характеризовались выраженным снижением воспалительной реакции с одновременным

I группа / Group 1



II группа / Group II

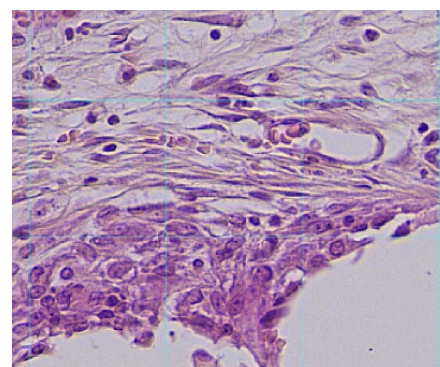
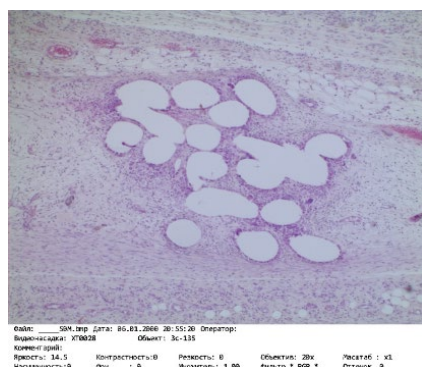


Рис. 11. Наиболее типичные для I и II группы примеры микрофото области имплантации на 14 сутки после операции (окраска гематоксилин-эозин): снимок слева – оптическое увеличение $\times 63$; снимок справа – оптическое увеличение $\times 250$, цифровое увеличение участка снимка 300 %.

Fig. 11. The most typical examples for group I and II are microphotos of the implantation area on the 14th day after surgery (H&E staining): the image on the left is optical magnification $\times 63$; the image on the right is optical magnification $\times 250$, the digital magnification of the image area is 300 %.

увеличением отёка тканей, замедлением формирования и созревания соединительной ткани.

2. На 14 сутки после операции II группа (ксимедон) также, как и на 5 сутки после операции, характеризовались отклонением от контроля (изотонический раствор натрия хлорида) показателей реакции тканей

области имплантации. II группа вновь отличилась высокими результатами, отражающими формирование сосудов и процессы формирования и созревания соединительной ткани. Показатели отёка тканей и иммунной реакции на инородное тело были менее выражены.

Список источников

1. Рябков М. Г., Измайллов С. Г., Лукоянычев Е. Е., Сабаури Р. В., Орлинская Н. Ю. Тактика при интраабдоминальной гипертензии у больных с острыми заболеваниями органов брюшной полости. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2013;3:48–54.
2. Тимербулатов М. В., Тимербулатов Ш. В., Гатауллина Э. З., Валитова Э. Р. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;8(5):101–107.
3. Ермолов А. С., Благовестнов Д. А., Алексеев А. К., Упырев А. В., Ярцев П. А., Шляховский И. А., и др. Хирургическое лечение пациентов с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019;9:38–43. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201909138>
4. Тарасова Н. К., Дыньков С. М., Поздеев В. Н., Тетерин А. Ю., Османова Г. Ш. Анализ причин рецидива послеоперационных вентральных грыж. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019;10:36–42. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910136>
5. Власов А. В., Кукош М. В. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж. Современные технологии в медицине. 2013;5(2):116–124.
6. Белоконов В. И., Пономарева Ю. В., Пушкин С. Ю., Мелентьева О. Н., Гуляев М. Г. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития серомы после пластики грыжи передней брюшной стенки. Новости хирургии. 2014;22(6):665–670.
7. Михин И. В., Кухтенко Ю. В., Панчишкин А. С. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: возможности хирургического лечения. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014;2(50):8–16.
8. Brooks DC. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias. UpToDate. 2018, 1–16 p. Доступно по: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-prevention-of-incisional-hernias/print>, Дата обращения: 01.11.2022.
9. Бесчастнов В. В., Измайллов С. Г., Багрянцев М. В., Орлинская Н. Ю., Лукоянычев Е. Е., Миронов А. А. Активность процессов репаративной регенерации в условиях локальной циркуляторной гипоксии околораневой области. Новости хирургии. 2015;23(6):612–618. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.612>
10. Mathes SJ, Steinwald PM, Foster RD, Hoffman WY, Anthony JP. Complex abdominal wall reconstruction: a comparison of flap and mesh closure. Ann Surg. 2000 Oct;232(4):586–596. <https://doi.org/10.1097/00006558-200010000-00014>
11. Парахонский А. П., Цыганок С. С. Иммуноцитохимия лейкоцитов при воспалении. Фундаментальные исследования. 2004;(1):74–75.
12. Калинина Н. М., Сосюкин А. Е., Вологжанин Д. А. и др. Травма: воспаление и иммунитет. Цитокины и воспаление. 2005;4(1):28–35.
13. Магомедов М. М., Магомедбеков Р. Э., Исмаилов Г. М. Системная воспалительная реакция при аллопластических методах лечения паховых грыж. Вестник новых медицинских технологий. 2017;(2):48–59. https://doi.org/10.12737/article_59099e6cbbb6f5.58108559
14. Сарбаева Н. Н., Пономарева Ю. В., Милякова М. Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. Гены и клетки. 2016;11(1):9–17.
15. Кукош М. В., Измайллов С. Г., Лукоянычев Е. Е., Евсюков Д. А. Новые технологии в профилактике раневой инфекции при протезирующей пластике. Альманах института Хирургии им. А. В. Вишневского. 2020;(1):375–376. Доступно по: http://book.surgeons.ru/components/com_jshopping/files/demo_products/Thesis_2020_part1.pdf, Дата обращения: 06.11.2022.
16. Лукоянычев Е. Е., Измайллов С. Г., Миронов А. А., Евсюков Д. А. Фармакологическая стимуляция приживления сетчатого имплантата после пластики вентральных грыж (клиническое исследование). Казанский медицинский журнал. 2021;102(1):6–11. <https://doi.org/10.17816/kmj2021-6>

References

1. Riabkov MG, Izmailov SG, Lukoianychev EE, Sabauri RV, Orlinkaia NI. Intraabdominal hypertension in patients with acute conditions of abdominal cavity. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2013;3:48–54. (In Russ.).
2. Timerbulatov MV, Timerbulatov ShV, Gataullina EZ, Valitova ER. Postoperative ventral hernias: current state of the problem. Bashkortostan Medical Journal. 2013;8(5):101–107. (In Russ.).
3. Ermolov AS, Blagovestnov DA, Alekseev AK, Upyrev AV, Yartsev PA, Shlyakhovskiy IA, et al. Optimized approach to the surgical treatment of patients with large and giant postoperative ventral hernia. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019;9:38–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201909138>

4. Tarasova NK, Dynkov SM, Pozdeev VN, Teterin AY, Osmanova GSh. Analysis of the causes of recurrent postoperative ventral hernias. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;10:36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910136>
5. Vlasov AV, Kukosh MV. The Problem of Wound Complications in Abdominal Wall Endoprosthesis Replacement in Ventral Hernias. *Modern Technologies in Medicine*. 2013;5(2):116–124. (In Russ.).
6. Belokonev VI, Ponomareva JV, Pushkin SY, Melentjeva ON, Gulyaev MG. Potential predictors and morphological aspects of seroma development after plastic surgery of the anterior abdominal wall hernia. *Novosti Khirurgii*. 2014;22(6):665–670. (In Russ.).
7. Mikhin IV, Kukhtenko YuV, Panchishkin AS. Large and giant postoperative ventral hernias: possibilities of surgical treatment (literature review). *Journal of VolgSMU*. 2014;2(50):8–16. (In Russ.).
8. Brooks DC. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias. UpToDate. 2018, 1–16 p. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-prevention-of-incisional-hernias/print>, Accessed: 01.11.2022.
9. Beschastnov VV, Izmaylov SG, Bagryantsev MV, Orlinskaya NY, Lukoyanychev EE, Mironov AA. Activity of reparative regenerative processes in terms of local periwound circulatory hypoxia. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(6):612–618. (In Russ.). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.612>
10. Mathes SJ, Steinwald PM, Foster RD, Hoffman WY, Anthony JP. Complex abdominal wall reconstruction: a comparison of flap and mesh closure. *Ann Surg*. 2000 Oct;232(4):586–596. <https://doi.org/10.1097/0000658-200010000-00014>
11. Parakhonsky AP, Tsyganok SS. Immunocytochemistry of leukocytes in inflammation. *Fundamental Research*. 2004;(1):74–75. (In Russ.).
12. Kalinina NM, Sosyukin AE, Vologzhanin DA, Kuzin AA, Knjazev PS. Trauma: inflammation and immunity. *Cytokines and Inflammation*. 2005;4(1):28–35. (In Russ.).
13. Magomedov MM, Magomedbekov RE, Ismailov GM. Systemic inflammatory response in alloplastic methods of treatment of inguinal hernias. *Journal of New Medical Technologies*. 2017;(2):48–59. (In Russ.). https://doi.org/10.12737/article_59099e6cbbb6f5.58108559
14. Sarbaeva NN, Ponomareva JV, Milyakova MN. Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Genes and Cells*. 2016;11(1):9–17. (In Russ.).
15. Kukosh MV, Izmailov SG, Lukoyanichev EE, Evsyukov DA. New technologies in the prevention of wound infection during prosthetic repair. *Almanac of the Institute of Surgery*. A.V. Vishnevsky. 2020;(1):375–376. (In Russ.). Available at: http://book.surgeons.ru/components/com_jshopping/files/demo_products/Thesis_2020_part1.pdf, Accessed: 06.11.2022.
16. Lukoyanychev EE, Izmaylov SG, Mironov AA, Izmaylov AG, Bodrov AA, Bogdanov SN, et al. Pharmacological stimulation of mesh implant engraftment after ventral hernia repair. *Kazan Medical Journal*. 2021;102(1):6–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/kmj2021-6>

Информация об авторах:

Лукоянычев Егор Евгеньевич – к.м.н., доцент, консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>, SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Измайлов Сергей Геннадьевич – д.м.н., профессор, профессор-консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-9277>, SPIN: 3984-2070, AuthorID: 755363

Евсюков Дмитрий Алексеевич – врач-хирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7910-8510>, SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Никольский Виктор Олегович – д.м.н., доцент консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация. SPIN: 8734-7578, AuthorID: 595204

Миронов Андрей Александрович – к.б.н., доцент, доцент кафедры нейротехнологии, ИБМ ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Российская Федерация; доцент кафедры нормальной физиологии им. Н. Ю. Беленкова ПИМУ, г. Нижний Новгород, Российская Федерация; руководитель группы сопровождения испытательного комплекса доклинических и трансляционных исследований, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-2860>, SPIN: 1635-3308, AuthorID: 139658, ResearcherID: E-3309-2014, Scopus Author ID: 55561808200

Панюшкин Алексей Вячеславович – заведующий отделением хирургии, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е. Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Information about authors:

Egor E. Lukoyanychev – Cand. Sci. (Med.), associate professor, consultant, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>, SPIN: 7896-4581, AuthorID: 625639

Sergey G. Izmajlov – Dr. Sci. (Med.), professor, professor-consultant, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-9277>, SPIN: 3984-2070, AuthorID: 755363

Dmitriy A. Evsyukov – surgeon, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7910-8510>, SPIN: 3082-9288, AuthorID: 1122638

Victor O. Nikolskij – Dr. Sci. (Med.), consulting-professor, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation. SPIN: 8734-7578, AuthorID: 595204

Andrey A. Mironov – Cand. Sci. (Biol.), associate professor, department of neurotechnology, IBM, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (UNN), Nizhny Novgorod, Russian Federation; associate professor, department of normal physiology named after N. Yu. Belenkov Privolga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation; head of the support group of the testing complex for preclinical and translational studies, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-2860>, SPIN: 1635-3308, AuthorID: 139658, ResearcherID: E-3309-2014, Scopus Author ID: 55561808200

Aleksey V. Panyushkin – surgery department chairman, City Clinical Hospital No. 7 named after E. L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Вклад авторов:

Лукоянычев Е. Е. – дизайн исследования, сбор и обработка материала, выполнение экспериментальной части, статистическая обработка данных, написание исходного текста;

Измайлов С. Г. – научное руководство, концепция и дизайн исследования;

Евсюков Д. А. – доработка текста, редактирование;

Никольский В. О. – гистологическое исследование, доработка текста;

Миронов А. А. – выполнение экспериментальной части, доработка текста;

Панюшкин А. В. – доработка текста, редактирование.

Authors contribution:

Lukoyanychev E. E. – study design, collection and processing of material, execution of the experimental part, statistical data processing, writing source code;

Izmajlov S. G. – scientific management, study concept and design;

Evsyukov D. A. – text revision, editing;

Nikolskij V. O. – histological examination, text revision;

Mironov A. A. – execution of the experimental part, text revision;

Panyushkin A. V. – text revision, editing.