



Сравнение патоморфологических свойств нерезорбируемого и частично резорбируемых имплантов для реконструктивной хирургии пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи: экспериментальное исследование

© Дмитрий Д. Шкарупа¹, Рустам А. Шахалиев¹, Андрей С. Шульгин¹,
Татьяна С. Филипенко², Никита Д. Кубин¹, Иван А. Лабетов¹

¹ Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова — Санкт-Петербургский государственный университет [Санкт-Петербург, Россия]

² ООО «Линтекс» [Санкт-Петербург, Россия]

Аннотация

Введение. Известно, что применение трансвагинальных сетчатых имплантов не лишено специфических осложнений, значимо ухудшающих качество жизни пациенток. Было доказано, что количество используемого перманентного материала напрямую коррелирует с риском возникновения имплант-ассоциированных осложнений. Таким образом, необходима разработка нового поколения имплантов, сохраняющих преимущества перманентного сетчатого импланта, но с минимальным риском имплант-ассоциированных осложнений. Вместе с тем недостаточно данных о реакции живого организма на подобный тип синтетического импланта.

Цель исследования. Сравнить гистологические изменения в мягких тканях передней брюшной стенки кролика в зоне имплантации нового поколения частично резорбируемого импланта и нерассасывающегося полипропиленового сетчатого импланта в эксперименте на кроликах.

Материалы и методы. Ранее нами была разработана частично резорбируемая система доставки лигатур для аксиальной фиксации структур тазового дна, произведён технический анализ, сравнение биомеханических и патоморфологических свойств после имплантации в эксперименте на живом организме. Настоящее исследование проведено на 39 самцах кроликов породы шиншилла, рандомизированных на три группы в соответствии с имплантируемым материалом: частично резорбируемая система доставки лигатур Аксилен и Аксилен Рапид от компании «Линтекс», а также нерассасывающийся полипропиленовый сетчатый имплант Урослинг. После выведения кроликов из эксперимента полученный биоматериал подвергался гистологическому исследованию.

Результаты. В группе с частично резорбируемыми имплантами Аксилен и Аксилен Рапид наблюдались меньшее воспаление и лучшая тканевая интеграция по сравнению с полипропиленовым имплантом Урослинг. Данный факт указывает на потенциальное снижение риска постоперационных осложнений и улучшение качества жизни пациентов.

Заключение. Результаты экспериментального исследования подтверждают преимущества использования частично резорбируемых имплантов перед традиционными полипропиленовыми сетками в реконструктивной хирургии тазового дна. Однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения долгосрочной безопасности и эффективности нового поколения имплантов.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов; стрессовое недержание мочи; сетчатый имплант, частично резорбируемый имплант

Финансирование. Спонсором исследования является ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург. **Конфликт интересов.** Татьяна С. Филипенко — главный технолог ООО «Линтекс». **Соблюдение правил биоэтики.** Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (CETS 123), Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных (FELASA), Международным советом по науке о лабораторных животных (ICLAS), Руководством по отчётности об исследованиях на животных (ARRIVE).

Вклад авторов: Д.Д. Шкарупа — концепция исследования, научное руководство, редакция текста и итоговое утверждение рукописи; Р.А. Шахалиев — написание и редакция текста, обзор литературы, анализ и интерпретация данных, проведение эксперимента; А.С. Шульгин — концепция исследования, критический обзор, научное руководство, проведение эксперимента; Т.С. Филипенко — концепция исследования, разработка дизайна исследования, сбор данных, написание и редакция текста; Н.Д. Кубин — критический обзор, научное редактирование; И.А. Лабетов — написание и редакция текста, анализ и интерпретация данных, проведение эксперимента.

✉ **Корреспондирующий автор:** Рустам Алигисметович Шахалиев; rustam.shahaliyev@gmail.com

Поступила в редакцию: 12.03.2024. **Принята к публикации:** 09.10.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Шкарупа Д.Д., Шахалиев Р.А., Шульгин А.С., Филипенко Т.С., Кубин Н.Д., Лабетов И.А. Сравнение патоморфологических свойств нерезорбируемого и частично резорбируемых имплантов для реконструктивной хирургии пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи: экспериментальное исследование. *Вестник урологии*. 2024;12(5):63-73. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-63-73.

Comparison of pathomorphologic properties of non-resorbable and partially resorbable implants for reconstructive surgery of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: an animal model study

© Dmitry D. Shkarupa¹, Rustam A. Shakhaliyev¹, Andrey S. Shulgin¹,
Tatiana S. Filipenko², Nikita D. Kubin¹, Ivan A. Labetov¹

¹ Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies (SPSU Hospital) — St. Petersburg State University [St. Petersburg, Russian Federation]

² «Lintex» LLC [St. Petersburg, Russian Federation]

Abstract

Introduction. It is well-known that the use of transvaginal mesh implants is not devoid of specific complications that meaningfully impair the quality of life of female patients. The volume of permanent material used has been shown to correlate closely with the risk of implant-associated complications. Thus, there is a need to develop a new generation of implants that retain the advantages of a permanent mesh implant but with minimal risk of implant-associated complications. Meanwhile, there are insufficient data on the organism's response to this type of synthetic implant.

Objective. To compare the histological changes in the soft tissues of the rabbit anterior abdominal wall in the implantation zone of the new generation partially resorbable implant and non-absorbable polypropylene mesh implant on the animal model.

Materials & methods. We have previously developed a partially resorbable ligature delivery system for axial fixation of pelvic floor structures, performed technical analysis, and compared biomechanical and pathomorphological properties after implantation in an animal model experiment. The present study was conducted on 39 male rabbits of Chinchilla breed, randomised into three groups according to the type of implanted material: a partially resorbable ligature delivery system Axilen and Axilen Rapid [Lintex, LLC], and a non-resorbable polypropylene mesh implant Urosling. After the rabbits were removed from the experiment, the obtained biomaterial was subjected to histological study.

Results. In the group with partially resorbable implants Axilen and Axilen Rapid, less inflammation and better tissue integration were observed compared to the polypropylene implant Urosling. This indicates a potential reduction in the risk of postoperative complications and an improvement in the quality of life for patients.

Conclusion. The results of the experimental study confirm the advantages of using partially resorbable implants over traditional polypropylene meshes in pelvic floor reconstructive surgery. However, further research is needed to confirm the long-term safety and effectiveness of the new generation of implants.

Keywords: pelvic organ prolapse; stress urinary incontinence; mesh; partially resorbable mesh

Financing. The study was sponsored by Lintex LLC, St. Petersburg. **Conflict of interest.** Tatyana S. Filipenko — Chief Technologist, Lintex LLC, St. Petersburg, Russian Federation. **Compliance with the rules of bioethics.** The study was performed according to the Ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Research and other Scientific Purposes (CETS 123), the Federation of European Associations for the Science of Laboratory Animals (FELASA), the International Council for the Science of Laboratory Animals (ICLAS), Animal Research Reporting Guidelines (ARRIVE).

Authors' contribution: D.D. Shkarupa — supervision, study concept, scientific editing, final approval; R.A. Shakhaliyev — drafting and editing the manuscript, literature review, data analysis and interpretation; A.S. Shulgin — supervision, study concept, critical review, conducting the experiment; T.S. Filipenko — study concept, study design development, data acquisition, drafting and editing the manuscript; N.D. Kubin — critical review, scientific editing; I.A. Labetov — data analysis and interpretation, conducting the experiment, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Rustam A. Shakhaliyev; e-mail: rustam.shakhaliyev@gmail.com

Received: 03/12/2024. **Accepted:** 10/09/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Shkarupa D.D., Shakhaliyev R.A., Shulgin A.S., Filipenko T.S., Kubin N.D., Labetov I.A. Comparison of pathomorphologic properties of non-resorbable and partially resorbable implants for reconstructive surgery of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: an animal model study. *Urology Herald*. 2024;12(5):63-73. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-63-734.

Введение

На современном этапе развития реконструктивной хирургии тазового дна у женщин всё ещё очевиден тот факт, что в ряде случаев применение трансвагинальных сетчатых имплантов является необходи-

мостью. Так, имплантация субуретрального синтетического слинга является «золотым стандартом» коррекции стрессового недержания мочи даже в тех странах, где существует частичный или полный запрет на использование сетчатых имплантов для

коррекции пролапса тазовых органов [1].

Однако известно, что применение трансвагинальных сетчатых имплантов не лишено специфических осложнений, значимо ухудшающих качество жизни пациенток [2]. Причиной осложнений может являться как сам имплант, так и нарушение техники установки [3, 4]. Вместе с тем важно отметить, что в настоящее время на рынке не осталось тяжёлых, микропористых сетчатых имплантов, применение которых значимо повышало риск возникновения типичных имплант-ассоциированных осложнений: эрозий и хронической тазовой боли. Именно это и привело к введению ограничений использования трансвагинальных сетчатых имплантов в урогинекологии. Однако и современные лёгкие эластичные макропористые импланты не лишены недостатков ввиду применения в их производстве перманентных материалов. Самым распространённым материалом для производства сетчатых имплантов является полипропилен [5]. Было доказано, что количество используемого перманентного материала напрямую коррелирует с риском возникновения имплант-ассоциированных осложнений [4, 6, 7].

Таким образом, необходима разработка нового поколения имплантов, сохраняющих преимущества перманентного сетчатого импланта, но с минимизацией рисков имплант-ассоциированных осложнений. Ранее нами была разработана частично резорбируемая система доставки лигатур для аксиальной фиксации структур тазового дна, произведён технический анализ, сравнение биомеханических и патоморфологических свойств после имплантации в эксперименте на живом организме [8, 9].

Существует малое количество исследований реакции живого организма на подобный тип синтетического импланта, несмотря на то, что в производстве вышеописанной системы доставки лигатур применяются широко используемые материалы — полипропилен, полиглекапрон, полидиоксанон. Данный факт обуславливает необходимость проведения сравнительного гистологического исследования реакции живого организма на имплантацию частично резорбируемой системы доставки лигатур.

Цель исследования. Сравнение гистологических изменений в мягких тканях

передней брюшной стенки кролика в зоне имплантации нового поколения частично резорбируемого импланта и нерассасывающегося полипропиленового сетчатого импланта в эксперименте на кроликах.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (CETS 123), Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных (FELASA), Международным советом по науке о лабораторных животных (ICLAS). Исследование было проведено на 39 самцах кроликов породы шиншилла со средним весом 3200 ± 250 г. Лабораторные животные были получены и размещены в виварии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, затем рандомизированы на 3 группы в соответствии с имплантируемым материалом: 15 кроликам (группа 1) имплантировали частично резорбируемую систему доставки лигатур Аксилен © (Линтекс, Санкт-Петербург, РФ) состоящую на 98% из полидиоксанона и на 2% из полипропилена, 15 кроликам (группа 2) имплантировали частично резорбируемую систему доставки лигатур Аксилен Рапид © (Линтекс, Санкт-Петербург, РФ), состоящую на 98% из полиглекапрона и на 2% из полипропилена, 9 кроликам (группа 3) имплантировали нерассасывающийся полипропиленовый сетчатый имплант Урослинг 1 © (Линтекс, Санкт-Петербург, РФ).

Размер имплантов был стандартизован и составил $10 \times 1,5$ см для всех эндопротезов. После имплантации кролики всех 3 групп случайным образом были разделены на 3 равные по количеству подгруппы в соответствии со сроком выведения из эксперимента: 14, 60 и 180 дней. После выведения животных из эксперимента было произведено эксплантирование имплантов с окружающими фиброзно-мышечными тканями. Препараты были помещены в транспортные контейнеры с 10%-ным раствором формалина и доставлены в лабораторию ООО «МЛЦ» на исследование. Флаконы были подписаны с указанием № животного в группе (от 1 до 5), наиме-



Рисунок 1. Препарат, подготовленный к транспортировке (слева), нарезанный и помещенный в гистологические кассеты

Figure 1. Prepared for transportation (left), sliced and placed in histology cassettes preparation (right)

нования имплантированного материала (Урослинг, Аксилен, Аксилен Рапид) и срока выведения из эксперимента. Материал каждого животного был вырезан, помещён в гистологические кассеты, кассеты подписывались с указанием наименования группы, срока выведения, номера животного в группе (рис. 1). Участки импланта были взяты тотально в поперечном сечении. Анализ проводился по совокупности выявленных изменений на всех уровнях протяжённости импланта в исследуемом фрагменте.

Гистологический анализ. Материал в кассетах прошел этапы пробоподготовки. Обезвоживание и пропитывание парафином проводили по стандартизированной методике в автоматическом гистологическом процессоре Excelsior™ AS («Thermo Fisher Scientific, Inc.», Waltham, MA, USA) в готовом растворе IsoPREP («Биовитрум», Санкт-Петербург, РФ) и парафиновой среде HISTOMIX («Биовитрум», Санкт-Петербург, РФ). С использованием ротационного микротомы HM 325 («Thermo Fisher Scientific, Inc.», Waltham, MA, USA) изготавливали срезы толщиной 2 – 3 мкм, которые в дальнейшем депарафинировали, дегидратировали, окрашивали гистологическими методами по общепринятой стандартизированной методике гематоксилином-эозином (Г-Э)

в соответствии с рекомендациями производителя («Биовитрум», Санкт-Петербург, РФ), PAS-методом, толуидиновым синим, трихром по Masson.

Микроскопическое исследование проводилось на микроскопе AXIO LAB.A1 («Carl Zeiss AG», Oberkochen, Germany) при ув. $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 1000$. Результаты анализа были занесены в Excel-таблицы в виде абсолютных значений.

Статистический анализ. Количественные признаки описаны как среднее $\pm$ стандартное отклонение и медиана и интерквартильный размах. Для анализа количественных признаков использовался метод Kruskal-Wallis. Категориальные признаки описаны как абсолютные значения и проценты (%). При анализе категориальных переменных использовался критерий Fisher. Двусторонний уровень значимости установлен как 0,05. Все вычисления производили с использованием языка программирования R версии 4.3.3 («The R Foundation for Statistical Computing», Vienna, Austria).

Результаты

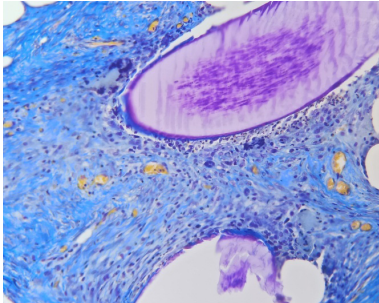
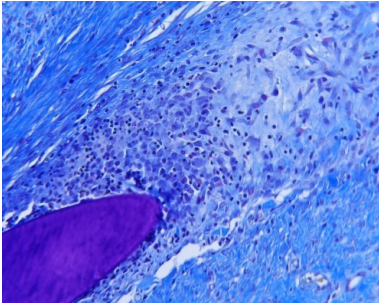
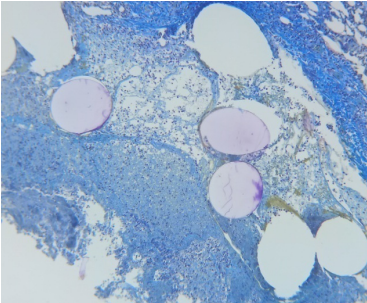
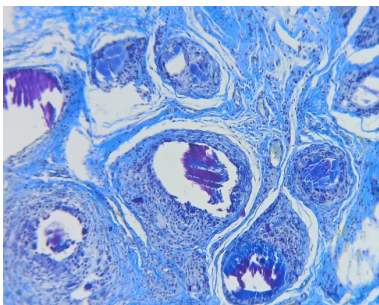
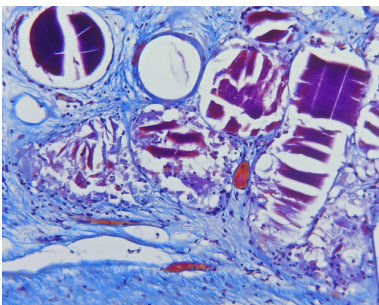
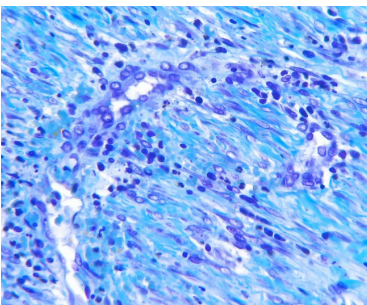
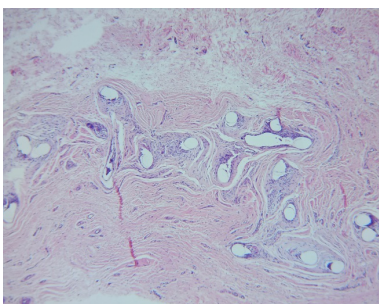
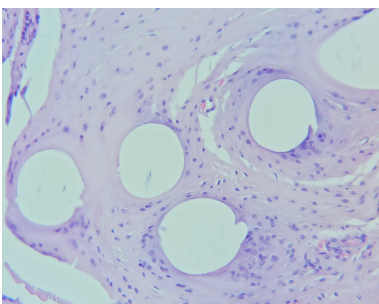
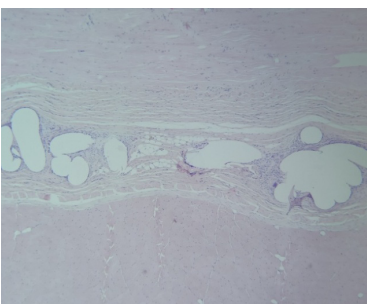
Основные результаты патоморфологического исследования представлены в таблице 1. Примеры гистологической картины на различных сроках имплантации показаны в таблице 2.

Таблица 1. Основные результаты патоморфологического исследования
Table 1. Primal results of pathomorphological study

Исследуемый образец Examined sample	Срок имплантации Implantation period											
	14 дней days				60 дней days				180 дней days			
Группа Group	Группа 1 (Аксилен) Group 1 (Axilen) N = 5	Группа 2 (Аксилен Рапид) Group 2 (Axilen Rapid) N = 5	Группа 3 (Урослинг) Group 3 (Urosling) N = 3	Группа 1 (Аксилен) Group 1 (Axilen) N = 5	Группа 2 (Аксилен Рапид) Group 2 (Axilen Rapid) N = 5	Группа 3 (Урослинг) Group 3 (Urosling) N = 3	Группа 1 (Аксилен) Group 1 (Axilen) N = 5	Группа 2 (Аксилен Рапид) Group 2 (Axilen Rapid) N = 5	Группа 3 (Урослинг) Group 3 (Urosling) N = 3			
Форменные элементы в зоне имплантации Cells in the implantation zone												
Эозинофилы Eosinophils	21,32 ± 17,30 13,00 [11,60; 39,40]	8,60 ± 8,37 4,40 [2,60; 17,50]	39,57 ± 66,97 1,00 [0,90; -]	2,30 ± 1,69 2,10 [0,90; 3,20]	3,55 ± 2,31 3,80 [2,83; 4,53]	123,57 ± 80,69 169,10 [99,75; -]	0,40 ± 0,43 0,20 [0,10; 0,70]	0,18 ± 0,15 0,20 [0,10; 0,20]	0,77 ± 0,75 0,80 [0,40; -]	P		
				0,6			0,038			0,6		
Плазматические клетки Plasma cells	3,92 ± 6,79 1,10 [0,40; 1,90]	0,88 ± 0,54 1,20 [0,40; 1,30]	1,30 ± 2,25 0,00 [0,00; -]	1,42 ± 1,55 0,60 [0,30; 3,00]	3,85 ± 2,47 3,70 [1,88; 5,68]	13,43 ± 16,70 4,50 [3,80; -]	0,44 ± 0,33 0,50 [0,30; 0,50]	1,00 ± 0,39 0,90 [0,70; 1,30]	0,50 ± 0,56 0,40 [0,20; -]	0,10		
				0,6			0,10			0,10		
Лимфоциты Lymphocytes	6,98 ± 0,87 7,10 [6,80; 7,60]	13,06 ± 1,66 13,40 [12,40; 13,90]	7,33 ± 5,16 6,10 [4,50; -]	6,52 ± 3,27 7,70 [3,50; 7,80]	11,80 ± 5,73 11,30 [7,73; 15,38]	14,37 ± 9,40 14,70 [9,75; -]	4,00 ± 2,66 3,60 [1,60; 6,70]	6,58 ± 5,67 4,10 [2,90; 11,60]	1,07 ± 1,05 1,10 [0,55; -]	0,2		
				0,031			0,2			0,2		
Макрофаги Macrophages	5,64 ± 1,96 4,90 [4,80; 7,60]	14,68 ± 5,59 13,50 [12,00; 15,40]	10,87 ± 3,51 10,60 [9,05; -]	19,74 ± 5,54 19,20 [18,20; 21,40]	22,83 ± 2,85 22,85 [20,65; 25,03]	11,23 ± 8,30 11,50 [7,15; -]	18,04 ± 7,58 16,80 [11,80; 22,70]	12,46 ± 7,31 13,80 [8,00; 15,60]	21,03 ± 18,23 30,90 [15,45; -]	0,5		
				0,021			0,093			0,5		
Гигантские клетки Giant cells	1,66 ± 1,20 2,50 [0,40; 2,50]	1,42 ± 0,70 1,20 [1,20; 1,60]	0,63 ± 0,71 0,50 [0,25; -]	2,66 ± 0,93 2,50 [1,90; 3,30]	4,05 ± 1,02 4,10 [3,35; 4,80]	0,20 ± 0,17 0,30 [0,15; -]	1,10 ± 0,75 0,90 [0,70; 1,00]	0,86 ± 0,58 1,00 [0,50; 1,10]	0,13 ± 0,12 0,20 [0,10; -]	0,085		
				0,4			0,019			0,085		
Эндотелий Endothelium	12,3 ± 3,98 11,90 [8,65; 16,15]	21,72 ± 3,46 22,40 [18,55; 24,55]	16,16 ± 3,06 15,20 [13,70; -]	19,68 ± 4,29 19,70 [15,90; 23,45]	28,30 ± 10,01 25,70 [20,35; 38,85]	33,43 ± 14,39 26,30 [24,00; -]	20,42 ± 5,22 21,00 [15,15; 25,40]	30,15 ± 3,03 29,60 [27,55; 33,30]	4,50 ± 4,03 5,70 [0,00; -]	0,008		
				0,023			0,077			0,008		
Фибробласты Fibroblasts	75,94 ± 18,78 72,50 [61,50; 87,60]	106,70 ± 16,51 112,00 [90,50; 119,00]	22,50 ± 3,95 22,40 [20,50; -]	35,74 ± 5,13 37,30 [37,00; 38,70]	78,83 ± 13,16 73,00 [72,08; 79,75]	104,43 ± 48,20 100,90 [79,50; -]	30,20 ± 10,74 24,10 [23,70; 39,00]	38,74 ± 15,02 36,50 [32,90; 50,90]	7,37 ± 6,47 10,00 [5,00; -]	0,034		
				0,009			0,016			0,034		
Фиброциты Fibrocytes	25,52 ± 10,10 20,00 [19,70; 32,70]	14,90 ± 6,03 12,90 [12,40; 17,50]	91,20 ± 9,71 96,40 [88,20; -]	37,00 ± 7,86 38,00 [38,00; 42,10]	25,38 ± 6,30 24,15 [22,55; 26,98]	112,57 ± 59,41 145,00 [94,50; -]	33,94 ± 4,89 33,50 [30,50; 34,60]	45,84 ± 11,91 44,60 [39,50; 51,00]	30,33 ± 26,44 42,50 [21,25; -]	0,2		
				0,015			0,019			0,2		

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± SD, медиана [Q1; Q3]. Для Группы 3 межквартильный размах представлен в виде [Q1; -] в виду количества наблюдений n = 3.
Note. Data are presented as mean ± SD, median [Q1; Q3]. For Group 3, the interquartile range is presented as [Q1; -] due to the number of observations n = 3.

Таблица 2. Примеры гистологической картины на различных сроках имплантации
Table 2. Histological patterns at different stages of implantation

Дни Days	Название импланта Name of the implant		
	Аксилен Axilen	Аксилен Рапид Axilen Rapid	Урослинг 1 Urosling 1
14			
60			
180			

Эозинофилы. В результате исследования было выявлено, что наибольшая инфильтрация эозинофилами на всех сроках отмечалась в группе 3 с максимальным проявлением на сроке 60 дней: данные соотносились с выраженностью вторичных экссудативно-воспалительных процессов и свидетельствовали о высокой вторичной лейкоцитарной активности в тканях, окружающих имплант на протяжении срока не менее 60 дней.

При этом воспалительный процесс стихал к 180-му дню. Наименьшую лейкоцитарную инфильтрацию регистрировали в группе 2 с максимумом своего проявления на 14-й день и затиханием активности к 180-му дню. Таким образом, динамика этого показателя в группах различного срока с итоговым уменьшением к 180-му дню свидетельствовала о том, что инфильтрация эозинофи-

лами отражала некие закономерные воспалительные процессы, индуцированные имплантируемым материалом на сроках 14 и 60 дней, и проявляла себя наиболее мягко в группе 1 и 2 по сравнению с группой 3. Раздражающее (механическое) действие полипропиленового импланта Урослинг наблюдали на протяжении не менее 2 месяцев, импланта Аксилен — не менее 14 дней. Имплант Урослинг вызывал наиболее выраженную гранулоцитарную инфильтрацию на сроках 14 и 60 дней с максимумом на 60-й день. Имплант Аксилен вызывал менее выраженную гранулоцитарную инфильтрацию и только на ранних сроках (14 дней).

В свою очередь, имплант Аксилен Репид не вызывал гранулоцитарной инфильтрации окружающих тканей на всех сроках эксперимента, что свидетельствовало о более мягком (менее травматичном) взаимо-

действию нитей импланта с окружающими тканями на всех сроках имплантации.

Лимфоциты. Как известно, лимфоциты отражают иммунологические механизмы реагирования на присутствие имплантированного материала и вторичные воспалительные реакции. Обращало на себя внимание, наряду с выявленными вторичными экссудативными воспалительными процессами, что в группе 3 к 60-му дню имеет место максимальная выраженность инфильтрированности лимфоцитами на фоне общей высокой воспалительной инфильтрации, полностью исчезающая к 180-му дню по сравнению с группами 1 и 2, что говорит об истощении иммунологических стимулов и развитии инертности к имплантируемому материалу к этому сроку. При этом в группе 2 отмечалась наиболее выраженная инфильтрация лимфоцитами на всех сроках при отсутствии вторичных воспалительных реакций — это свидетельствовало о потенцировании более выраженных иммунологических стимулов материалом импланта на протяжении всех сроков с 14-го по 180-й день. Инфильтрация лимфоцитами в группах 1 и 3 на ранних сроках была обусловлена не только материалом импланта, но и собственно вторичным воспалительным процессом, поэтому можно предположить, что истинная реакция на материал должна была быть значительно менее выраженной. Оценка лимфоцитарной инфильтрации позволяет предположить, что имплант Аксилен Рапид потенцировал более выраженный и более стойкий иммунологический ответ на протяжении всего срока наблюдения по сравнению с имплантами Аксилен и Урослинг.

Макрофаги. Макрофаги отражают общую реакцию организма на присутствие инородного материала. В группе 3 отмечали постепенное нарастание количества макрофагов к сроку 180 дней, что говорило о замедленной, вялотекущей реакции организма на нахождение имплантированного материала, а с учётом того, что рассасывания нитей сетчатого импланта не происходило, такая концентрация макрофагов свидетельствовала о безуспешной попытке организма к резорбции. В группе 1 нарастание происходило к 60-му дню с более выраженной макрофагальной реакцией по сравнению с группой 3, и интенсивность инфильтрации сохранялась

вплоть до 180-го дня, что свидетельствовало о продолжающейся фазе резорбции. Также отмечалась более ранняя активация макрофагального пула в группе 2 с более выраженной инфильтрацией макрофагами по сравнению с другими группами на 14-й день опыта, максимальной концентрацией к 60-му дню (активная резорбция части импланта) и последующим снижением количества макрофагов к 180-му дню по сравнению с группой 1. Сохранение уровня инфильтрированности макрофагами свидетельствовало о потенцировании организма к ограничению оставшегося инородного материала.

Гигантские многоядерные клетки (ГМК). Формирование и наличие многоядерных гигантских клеток типа инородных тел свидетельствовало о текущей резорбции инородного материала — чем их больше, тем выраженнее и целенаправленнее резорбция. В группе 3 максимальное количество клеток формировалось в первые недели имплантации, на сроках 60 и 180 дней клетки были единичными, что свидетельствовало о безуспешности резорбции данного вида материала и его инертности, стимулов для формирования ГМК недостаточно. В группе 1 отмечалось более выраженное формирование ГМК с максимальным количеством к 60-му дню, что соответствовало активной резорбции части нитей импланта. К 180-му дню количество ГМК снижалось, но оставалось в достаточном количестве, что свидетельствовало о продолжающемся потенцировании их формирования для осуществления резорбции элементов импланта. В группе 2 отмечалось наибольшее формирование ГМК среди всех групп, с максимальным значением на сроке 60 дней, что обуславливало активное рассасывание деградируемого материала в этот интервал времени. К 180-му дню количество клеток снижалось, но оставалось на достаточном уровне — потенцирование (стимул) к их формированию и активности продолжало действовать.

Таким образом, пул макрофагальной и гигантоклеточной популяции не был связан с вторичным воспалительным экссудативным процессом, он отражал ожидаемые закономерности реакции организма на нахождение имплантированного материала и выявлял следующие особенности в группах: нерассасывающийся имплант

Урослинг потенцировал активность макрофагов с постепенным увеличением их пула к сроку 180 дней, при этом ГМК появлялись в первые недели имплантации в небольшом количестве и практически отсутствовали на сроках 60 и 180 дней, что говорило о его инертности. При этом элементы импланта оставались в неизменённом качестве на протяжении всего срока эксперимента, что вызывало значимую фибропластическую реакцию в окружающих тканях. Имплант Аксилен частично резорбировался к 60-му дню, что отражалось в максимальном количестве пула макрофагов и ГМК, в дальнейшем процессы рассасывания приостанавливались, количество ГМК значительно сокращалось, а количество макрофагов оставалось высоким, что обуславливало фибропластическую реакцию (формирование капсулы). Имплант Аксилен Рапид показывал на ранних сроках (14 дней) максимальное количество привлечённых макрофагов (то есть материал вызывал активацию макрофагов более раннюю и более выраженную по сравнению с Аксиленом), пул которых нарастает к 60-му дню, на этом же сроке отмечалось наибольшее количество ГМК (разлагаемый материал активно резорбировался на сроке 60 дней), биохимические особенности био-разлагаемого компонента потенцировали образование значительно большего количества ГМК по сравнению с группами 1 и 3. К 180-му дню отмечалось снижение пула макрофагов, концентрирующихся исключительно на остаточных неразлагаемых элементах импланта. Можно утверждать, что реакция на остаточные элементы мягче и менее выражена относительно неразлагаемых элементов Аксилена и Урослинга.

Эндотелий. Эндотелий (клетки эндотелиоциты зрелые и незрелые) в структуре инфильтрата отражают процессы неоваскуляризации, рост грануляционной ткани, её зрелость, редукцию, формирование временного либо стойкого кровеносного русла, что оказывает влияние и отражает процессы воспаления, ремодуляции, формирования новых тканевых структур. Формирование сосудистых почек происходит уже на 2 – 4-й день повреждения тканей, молодые капилляры содержат реактивные набухшие эндотелиальные клетки, поэтому их обнаружение свидетельствует о продолжающемся ангиогенезе и нали-

чий каких-либо стимулов. Вывод общий по ангиогенезу в ложе импланта: в группе 3 максимальное количество вновь образованных сосудов регистрировалось на 60-й день. К 180-му дню отмечалась полная редукция сосудистого русла с сохранением остаточных капилляров. В группе 1 отмечался умеренный ангиогенез без всплесков активности с незначительным увеличением общей площади капиллярного русла к 60-му и 180-му дню. Учитывая факт того, что имплант содержал нерезорбируемую часть, а разлагаемые элементы даже на сроке 180 дней ещё претерпевали деградацию, текущий ангиогенез свидетельствовал о незавершённых процессах резорбции, фиброплазии и т.д. В группе 2 обращал на себя внимание значительно выраженный с первых недель имплантации ангиогенез по сравнению с другими группами с преобладанием вновь образованных сосудов и пролонгированным неоангиогенезом даже на сроке 180 дней. Эти данные косвенно свидетельствовали о потенцирующем неоваскуляризацию действии недеградируемого материала с длительным поддержанием стимуляции к васкуляризации зоны импланта на фоне текущей фиброплазии.

Фибробласты. Фибробласты отражают процессы активного фиброгенеза — формирование свежих, вновь образованных соединительнотканых структур. В группе 3 потенцирование фиброгенеза происходило постепенно, максимум достигался на 60-й день и совпадал с экссудативным воспалением. Процесс фиброгенеза завершался к 180-му дню. С учётом того, что элементы импланта не рассасывались, можно было предположить, что в скором времени произошло бы оголение его структур — возможны осложнения травматического характера. В группе 1 потенцирование фиброгенеза было выражено уже на 14-й день эксперимента, отмечалось значительное снижение его активности к 60-му дню. В группе 2 потенцирование фиброгенеза было наиболее выражено среди всех групп на сроках 14 и 60 дней и не было связано с экссудативными процессами. Отмечалось планомерное снижение количества фибробластов к 180-му дню.

Фиброциты. Фиброциты отражают процессы фиброгенеза зрелого этапа формирования соединительной ткани, как правило, сочетаются с коллагенообразованием

фиброзных структур типа капсул, рубцов. В группе 3 выявлялось большое количество зрелых клеток фиброцитов на сроках 14 и 60 дней, что было связано параллельно с выраженными экссудативными воспалительными процессами вторичного плана. К 180-му дню количество клеток снижалось, преобладали зрелые структуры соединительнотканых волокон. В группе 1 определялись фиброциты на всем протяжении опыта в небольшом количестве. В группе 2 отмечалось четкое соответствие зрелых и незрелых форм фиброцитов и фибробластов на сроках 14, 60 и 180 дней с планомерным увеличением количества фиброцитов на фоне планомерного снижения количества фибробластов. По сравнению с другими группами процесс фиброгенеза выглядел более урегулированным. Необходимо было иметь в виду наличие вторичных экссудативных воспалительных изменений в группах 1 и 3, которые, по всей видимости, вмешивались в процессы фиброгенеза и оказывали дисрегулирующую роль.

Обращали на себя внимание координация и согласованность ангиогенеза и фиброгенеза в группе 2 в течение сроков эксперимента. Процессы протекали планомерно, возможно, из-за отсутствия вторичных воспалительных изменений и сохраняли текущую активность к 180-му дню.

Общая тканевая реакция. Если суммировать результаты гистологического исследования, обращает на себя внимание следующее: по сравнению с группой 3 в группах 1 и 2 отмечалась более выраженная реакция неоангиогенеза и фиброгенеза на всех сроках, что свидетельствовало о пролонгированном раздражающем действии элементов импланта на ткани организма. По сравнению с группой 1 в группах 2 и 3 отмечались менее выраженные общие тканевые процессы на сроке 14 и 180 дней, при этом в группе 3 — более значимо. Таким образом, в группе 1 были более выражены процессы воспаления и клеточной инфильтрации. Группа 2 отличалась от тканевых реакций в группах 1 и 3. По сравнению с группой 3 отмечались более выраженные тканевые реакции (большой пул клеточных элементов, рост сосудов и формирование фиброзной ткани на всех сроках). По сравнению с группой 1 отмечалась менее выраженная воспалительная тканевая реакция на сроке 14 и 180 дней, при этом на сроке

60 дней (период резорбции части импланта) отмечалось преобладание количества сосудов и фиброплазии.

Обсуждение

В состав разработанной системы доставки лигатур для аксиальной фиксации структур тазового дна используются ранее известные и широко используемые материалы. Нерассасывающийся компонент сделан из полипропилена, который является самым распространённым материалом для производства имплантов в реконструктивной хирургии тазового дна у женщин [5]. Резорбируемая часть импланта выполнена в двух вариантах: из полидиоксанона и полиглекапрона. Данные соединения являются полиэфирами, деградация которых происходит за счёт гидролиза сложноэфирных связей, а продукты этого процесса полностью метаболизируются организмом [10]. Полидиоксанон был разработан в начале 1980-х годов и благодаря относительно длительной продолжительности деградации (182 – 238 дней) получил широкое распространение в производстве резорбируемых медицинских изделий, где необходим долговременный рассасывающийся материал [11]. Одними из таких изделий являются повсеместно используемые нити PDS («Ethicon, Inc», Johnson & Johnson Company, Cincinnati, OH, USA), Ультрасорб (Линтекс, Санкт-Петербург, РФ).

Полиглекапон был впервые использован в хирургии в 1993 году. Данный материал изготавливается из сополимера гликолида и ε-капролактона и представляют собой синтетический аналог кетгута, не вызывающий выраженных тканевых реакций. Период сохранения прочности составляет 21 – 28 дней. Срок полной резорбции нитей из полиглекапрона находится в диапазоне 60 – 90 дней. Распространённым шовным материалом из полиглекапрона являются нити Monocryl («Ethicon, Inc», Johnson & Johnson Company, Cincinnati, OH, USA), Моносорб (Линтекс, Санкт-Петербург, РФ). Как полидиоксанон, так и полиглекапон считаются неантигенными и апирогенными и вызывают минимальную реакцию тканей при резорбции после имплантации, что было также отмечено и в нашем исследовании. Таким образом, разработанные системы доставки лигатур Аксилен и Аксилен-Рapid выполнены из хорошо изученных

и повсеместно используемых, безопасных материалов.

Очевидные недостатки нерезорбируемых сетчатых имплантов ранее сподвигли исследователей на поиски материалов для производства имплантов, снижающих потенциальные риски их применения.

В рамках исследования L. Нумранова et al. (2018) были разработаны и оценены импланты из поликапролактона и уреидопиримидинона, полученные путём электроспиннинга. Результаты показали, что их прочность недостаточна ввиду слишком ранней резорбции импланта [12]. Наличие нерассасывающихся лигатур в разработанной нами системе их доставки, предположительно, должно решить данную проблему. В свою очередь, исследование I.A. Eisenakh et al. (2020) сосредоточилось на сравнении физических и биомеханических характеристик разработанного для реконструктивной хирургии биополимера, состоящего из поликапролактона и политриметилена, синтезированного методом электроспиннинга, с полипропиленовым имплантом. Они обнаружили, что, хотя биополимер обладает свойствами, схожими с полипропиленом в плане растяжения и прочности на разрыв, он вызывает более интенсивный фиброз [13]. Напротив, результаты нашего исследования показывают, что процесс фиброза более выражен в группе с полипропиленовым имплантом. Исследование L. Yao et al. (2017) было посвящено разработке и оценке полилактидных вязаных резорбируемых имплантов для реконструкции тазового дна. При сравнении с полипропиленовым имплантом было выявлено, что полилактидные сетки превосходят их по показателям разрывной нагрузки в эксперименте *in vivo* [14]. Аналогичные данные были получены и в нашем эксперименте. В исследовании S. Roman et al. (2016) были оценены альтернативные материалы для хирургической коррекции ПТО и СНМ. Сравнивая реакцию организма и биомеханические свойства материалов после имплантации у кроликов, исследователи обнаружили, что импланты из поли-L-молочной кислоты и полиуретана лучше интегрировались в ткани хозяина и вызывали меньшую воспалительную реакцию, чем полипропиленовые и поливинилиденфторидные импланты [15]. Полученные в нашем эксперименте данные сопоставимы с данными результатами. Ча-

стично резорбируемые системы доставки лигатур Аксилен и Аксилен-рапид вызывают меньшую воспалительную реакцию на всех сроках имплантации.

C.C. Chen et al. (2007) ранее были сформулированы характеристики идеального импланта для реконструктивной хирургии тазового дна. К этим характеристикам относились химическая и физическая инертность, отсутствие канцерогенного эффекта, механическая прочность, стерильность, доступность и дешевизна, минимальный риск инфицирования и отторжения. В хирургии ПТО и СНМ оптимальный имплант после заживления должен восстанавливать нормальную анатомию и функцию тазового дна, а также быть более прочным или таким же, как собственная ткань. Процесс установки подобного импланта должен быть простым, выдерживать потенциальную механическую нагрузку и противостоять усадке [16].

Полученные данные подтверждают, что применение полипропилена в сочетании с резорбируемыми полимерами, такими как полиглекапрон и полидиоксанон, в системах доставки лигатур для реконструктивной хирургии тазового дна являются более безопасными и не менее эффективными в сравнении с нерезорбируемыми имплантами. Эти материалы, благодаря своим химическим свойствам и длительным срокам резорбции, обеспечивают необходимую поддержку в процессе заживления, при этом минимизируя риски, связанные с воспалением и отторжением, которые часто встречаются при использовании исключительно нерезорбируемых материалов.

Заключение

Разработанные импланты Аксилен и Аксилен Рапид соответствуют многим критериям идеального импланта, включая химическую и физическую инертность, механическую прочность и доступность. При этом они также способствуют восстановлению нормальной анатомии и функции тазового дна и демонстрируют устойчивость к механическим нагрузкам и усадке. Итоговые выводы о преимуществах разработанных систем доставки лигатур могут быть сделаны только после дополнительных рандомизированных клинических исследований, что позволит определить долгосрочную безопасность и эффективность имплантов.

Список литературы | References

1. Ugianskiene A, Davila GW, Su TH; FIGO Urogynecology and Pelvic Floor Committee. FIGO review of statements on use of synthetic mesh for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(2):147-155. DOI: 10.1002/ijgo.12932
2. Developed by the Joint Writing Group of the American Urogynecologic Society and the International Urogynecological Association. Joint position statement on the management of mesh-related complications for the FPMRS specialist. *Int Urogynecol J.* 2020;31(4):679-694. DOI: 10.1007/s00192-020-04248-x
3. Deng T, Liao B, Luo D, Shen H, Wang K. Risk factors for mesh erosion after female pelvic floor reconstructive surgery: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2016;117(2):323-343. DOI: 10.1111/bju.13158
4. Nolfi AL, Brown BN, Liang R, Palcsey SL, Bonidie MJ, Abramowitch SD, Moalli PA. Host response to synthetic mesh in women with mesh complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):206.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.04.008
5. Mangir N, Aldemir Dikici B, Chapple CR, MacNeil S. Landmarks in vaginal mesh development: polypropylene mesh for treatment of SUI and POP. *Nat Rev Urol.* 2019;16(11):675-689. DOI: 10.1038/s41585-019-0230-2
6. Novitsky YW, Cristiano JA, Harrell AG, Newcomb W, Norton JH, Kercher KW, Heniford BT. Immunohistochemical analysis of host reaction to heavyweight-, reduced-weight-, and expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE)-based meshes after short- and long-term intraabdominal implantations. *Surg Endosc.* 2008;22(4):1070-1076. DOI: 10.1007/s00464-007-9737-3
7. Liang R, Abramowitch S, Knight K, Palcsey S, Nolfi A, Feola A, Stein S, Moalli PA. Vaginal degeneration following implantation of synthetic mesh with increased stiffness. *BJOG.* 2013;120(2):233-243. DOI: 10.1111/1471-0528.12085
8. Шкарупа Д.Д., Шахалиев Р.А., Шульгин А.С., Филипенко Т.С., Кубин Н.Д., Сучков Д.А., Шкарупа О.А. Разработка нового поколения синтетических имплантов для хирургической коррекции пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи. *Вестник урологии.* 2022;10(4):109-119. Shkarupa D.D., Shakhaliyev R.A., Shulgin A.S., Filipenko T.S., Kubin N.D., Suchkov D.A., Shkarupa O.A. New-generation synthetic implants for the surgical correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: design and testing. *Urology Herald.* 2022;10(4):109-119. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-109-119
9. Шкарупа Д.Д., Шахалиев Р.А., Шульгин А.С., Филипенко Т.С., Кубин Н.Д., Лабетов И.А., Сучков Д.А. Сравнение биомеханических свойств нерезорбируемого и частично резорбируемых сетчатых имплантов, используемых при хирургии недержания мочи и пролапса гениталий (экспериментальное исследование). *Вестник урологии.* 2023;11(1):116-124. Shkarupa D.D., Shakhaliyev R.A., Shulgin A.S., Filipenko T.S., Kubin N.D., Labetov I.A., Suchkov D.A. Comparison of biomechanical properties of non-absorbable and partially absorbable mesh implants used in surgery for urinary incontinence and genital prolapse: experimental study. *Urology Herald.* 2023;11(1):116-124. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-116-124
10. Gunatillake PA, Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cell Mater.* 2003;5:1-16; discussion 16. DOI: 10.22203/ecm.v005a01
11. Ray JA, Doddi N, Regula D, Williams JA, Melveger A. Polydioxanone (PDS), a novel monofilament synthetic absorbable suture. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;153(4):497-507. PMID: 6792722.
12. Hympanova L, Mori da Cunha MGMC, Rynkevicius R, Wach RA, Olejnik AK, Dankers PYW, Arts B, Mes T, Bosman AW, Albersen M, Deprest J. Experimental reconstruction of an abdominal wall defect with electrospun polycaprolactone-ureidopyrimidinone mesh conserves compliance yet may have insufficient strength. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2018;88:431-441. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2018.08.026
13. Eisenakh IA, Bondarev OI, Mozes VG, Lapii GA, Lushnikova EL. Features of In Vitro Degradation and Physical Properties of a Biopolymer and In Vivo Tissue Reactions in Comparison with Polypropylene. *Bull Exp Biol Med.* 2020;170(1):88-92. DOI: 10.1007/s10517-020-05010-5
14. Lu Y, Dong S, Zhang P, Liu X, Wang X. Preparation of a polylactic acid knitting mesh for pelvic floor repair and in vivo evaluation. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017;74:204-213. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.05.034
15. Roman S, Urbánková I, Callewaert G, Lesage F, Hillary C, Osman NI, Chapple CR, Deprest J, MacNeil S. Evaluating Alternative Materials for the Treatment of Stress Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse: A Comparison of the In Vivo Response to Meshes Implanted in Rabbits. *J Urol.* 2016;196(1):261-269. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.067
16. Chen CC, Ridgeway B, Paraiso MF. Biologic grafts and synthetic meshes in pelvic reconstructive surgery. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(2):383-411. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31804b184c

Сведения об авторах | Information about the authors

Дмитрий Дмитриевич Шкарупа — д-р мед. наук | **Dmitry D. Shkarupa** — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>; shkarupa.dmitry@mail.ru

Рустам Алигисметович Шахалиев | **Rustam A. Shakhaliyev**
<https://orcid.org/0000-0003-2450-7044>; rustam.shahaliyev@gmail.com

Андрей Сергеевич Шульгин — канд. мед. наук | **Andrey S. Shulgin** — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0002-8655-7234>; shulginandrey74@mail.ru

Татьяна Сергеевна Филипенко — канд. тех. наук | **Tatiana S. Filipenko** — Cand.Sc.(Tech)
<https://orcid.org/0000-0001-7878-6371>; rdd.lintex@gmail.com

Никита Дмитриевич Кубин — д-р мед. наук | **Nikita D. Kubin** — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>; nikitakubin@gmail.com

Иван Антонович Лабетов | **Ivan A. Labetov**
<https://orcid.org/0000-0001-9813-7483>; ivanlabetov@gmail.com