

УДК 576.31:616-007.43-089.844

## Морфология многоядерных гигантских клеток при различных видах стимуляции репаративной регенерации в герниопластике

Затолюкина М.А.<sup>1</sup>, Кузнецов С.Л.<sup>2</sup>, Мутова Т.В.<sup>1</sup>, Мишина Е.С.<sup>1</sup>, Затолюкина Е.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Изучением морфологических особенностей, функциональной роли и механизмов образования гигантских клеток инородных тел занимались многие российские и зарубежные ученые. Однако данных о возможной причастности этих клеток, вероятно опосредованно, к процессам регенерации тканей, окружающих эндопротезы, используемые в герниологии при пластике брюшной стенки не было выявлено. Такое состояние проблемы и определило **цель** данного исследования: изучить морфологические особенности многоядерных клеток при имплантации сетчатых эндопротезов в ткани передней брюшной стенки. **Материалы и методы.** Экспериментальное исследование было выполнено на кроликах-самцах породы «Шиншилла», массой 2500 г, в возрасте от 1 до 1,5 лет, которым под внутривенным наркозом препаратом «Золетил 50» в дозе 5 мг/кг массы, в асептических условиях надпояснично имплантировали сетчатые эндопротезы: «Плазмодифилтр», «Эсфил», «Унифлекс+Аг», «Гинифлекс» и «Гинифлекс + АПоТр». Полученные гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван Гизон, по Маллори и проводили иммуногистохимическое исследование к маркеру клеточной пролиферации Ki-67. **Результаты.** Первое появление многоядерных клеток было отмечено на 7-е сутки эксперимента, далее происходило увеличение их количества на стандартной площади среза, размеров, числа ядер и площади занимаемой этими клетками. Через три недели после оперативного вмешательства отмечалось снижение данных показателей, что, по всей видимости, связано с окончанием перестройки соединительной ткани и приживлением имплантата. Было замечено, что на ранних сроках многоядерные клетки локализуются чаще на нитях эндопротеза, затем между ними и позднее во внутреннем слое сформированной перипротезной капсуле. Необходимо так же отметить, что нанесение на эндопротез биологического материала в качестве внешнего слоя (антимикробное или антибактериальное покрытие) служащего неким «амортизатором», а также, одновременное введение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами под эндопротез приводит к появлению в перипротезных тканях морфологически разных видов многоядерных клеток. **Заключение.** Выявленные морфофункциональные особенности гигантских многоядерных клеток зависят от физико-химических характеристик эндопротезов, а кажущаяся неравномерность и беспорядочность в локализации многоядерных клеток, отражает определенную закономерность в реакции клеточного компонента перипротезной соединительной ткани на разных сроках эксперимента.

**Ключевые слова:** многоядерные гигантские клетки; эндопротезы; пролиферативная активность; аутоплазма обогащенная тромбоцитами.

**Для цитирования:** Затолюкина М.А., Кузнецов С.Л., Мутова Т.В., Мишина Е.С., Затолюкина Е.С. Морфология многоядерных гигантских клеток при различных видах стимуляции репаративной регенерации в герниопластике. Патогенез. 2018; 16(4): 19-27

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2018.04.19-27

**Для корреспонденции:** Затолюкина Мария Алексеевна, e-mail: marika1212@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 15.08.2018

## Morphology of multinucleated giant cells in different types of stimulation to reparative regeneration in hernioplasty

Zatolokina M.A.<sup>1</sup>, Kuznetsov S.L.<sup>2</sup>, Mutova T.V.<sup>1</sup>, Mishina E.S.<sup>1</sup>, Zatolokina E.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kursk Medical State University, Karla Marksa Str. 3, Kursk 305041, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

Many Russian and international scientists have studied morphological features and the functional role and mechanisms for formation of foreign-body giant cells. However, possible and probably indirect involvement of these cells in regeneration of tissues surrounding the endoprosthesis used in hernioplasty of the abdominal wall is unknown. This status of the issue has determined the **aim** of this study: to examine morphological features of multinucleated cells during implantation of mesh endoprostheses into the anterior abdominal wall.

**Material and methods.** This experimental study was performed on 1-1.5-year old Chinchilla male rabbits weighing 2500 g. The rabbits were anesthetized with Zoletil 50 (5 mg/kg, i.v.), and Plasmofilter, Esfil, Uniflex + Ag, Gineflex or Gineflex + ApoTr mesh endoprostheses were implanted under aseptic conditions. Histological sections (5-7 μm) were stained with hematoxylin and eosin, according to Van Gieson staining procedure, and Mallory staining procedure. and immunohistochemical staining for the cell proliferation marker, Ki-67.

**Results.** Multinucleated cells first emerged on day 7 of the experiment; then their number per standard sectional area, nucleus size, and the area occupied by these cells increased. At three weeks after the surgery, these indexes decreased, which was apparently associated with the end of connective tissue remodeling and engraftment. It was noted that in the early stages, multinucleated cells were localized primarily on the endoprosthesis threads, then between them, and later in the inner layer of the formed periprosthetic capsule. Covering the endoprosthesis with a biological material serving as a "shock absorbing" outer layer (with an antimicrobial or antibacterial coating) and simultaneous administration of platelet-enriched autoplasm under the endoprosthesis resulted in emergence of morphologically different types of multinucleated cells in periprosthetic tissues. **Conclusion.** The identified morphofunctional features of multinucleated giant cells depend on physicochemical characteristics of the endoprosthesis. The ostensible irregular and chaotic localization of multinucleated cells reflects a certain pattern in the reaction of the periprosthetic connective tissue cellular component at different periods of the experiment.

**Key words:** multinucleated giant cells; endoprosthesis; proliferative activity; platelet-enriched autoplasm.

**For citation:** Zatolokina M.A., Kuznetsov S.L., Mutova T.V., Mishina E.S., Zatolokina E.S. [Morphology of multinucleated giant cells in different types of stimulation to reparative regeneration in hernioplasty]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(4): 19-27 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2018.04.19-27

**For correspondence:** Zatolokina Mariya Alexeevna, e-mail: marika1212@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 15.08.2018

## Введение

Впервые многоядерные гигантские клетки (МГК) были обнаружены в зародышевых кроветворных органах в 1870 году С.Н. Колачевским, который выявил их на препаратах селезенки и печени зародышей разных животных. Согласно его данным размеры этих клеток достигали 0,15 мм, форма варьировала от округлой (на фиксированных препаратах) до разнообразной (на свежих, нефиксированных препаратах), с хорошо выраженным амебодным движением.

В качестве реактивных образований многоядерные клетки определяются в ретикулярной ткани, это так называемые остеокласты или «костеразрушители», в соединительной ткани при воспалительных процессах они называются «некрофагами», «гигантскими клетками инородных тел» и «клетками Пирогова-Лангханса» и, наконец, многоядерные клетки эпителиального происхождения называются «клетками Подвысоцкого» [1, 2].

Форма многоядерных клеток чрезвычайно разнообразна. В одних случаях они имеют преимущественно округлую форму, в других – неправильную, разнообразную. У части этих клеток обычно хорошо визуализируется подразделение протоплазмы на эндо- и эктоплазму, у других такое не определяется, при этом протоплазма у них снабжена тонкими шипиками. Количество ядер варьирует от 3-5 штук до нескольких десятков и сотен. Их расположение считается характерным для того или иного вида многоядерных клеток. Например, в «клетках инородных тел» ядра расположены или группами или рассеяны по всей цитоплазме. В «клетках Пирогова-Лангханса» считается специфичным расположение ядер по периферии клетки в виде подковы или кольца. Что касается «клеток Подвысоцкого», то в них ядра нагромождены друг на друга и расположены в центре клетки, напоминающая внешне «тутовую ягоду» [3, 4].

Относительно генеза МГК в литературе существует три точки зрения. Одни авторы, приверженцы так называемой синцитиальной теории, утверждают, что многоядерность клеток возникает вследствие слияния нескольких одноядерных клеток. Другие же утвер-

ждают, что многоядерные клетки образуются путем прямого или непрямого деления ядра одной клетки, это сторонники пролиферативной теории. При этом существует еще и третье мнение, авторы которого считают оба способа возникновения МГК одинаково возможным. Что касается дальнейшей судьбы многоядерных элементов после выполнения их функции, то и здесь мнения исследователей расходятся. Одни считают, что по завершении своей фагоцитарной функции МГК, «клетки Подвысоцкого» и «клетки Пирогова-Лангханса» погибают. Другие придерживаются мнения о том, что эти клетки представляют собой стойкие жизнеспособные образования, в которых постоянно можно наблюдать процессы дифференцировки, конечным этапом которой является расщепление их на одноядерные клетки [5-7].

Однако, несмотря на то, что изучением морфологических особенностей, функциональной роли и механизмов образования гигантских клеток инородных тел занимались многие российские и зарубежные ученые, данных о возможной причастности этих клеток к процессам регенерации тканей, окружающих эндопротезы, используемые в герниологии при пластике брюшной стенки, нами не обнаружено.

Активным участником процесса заживления раны и как следствие приживление импланта, является коллаген, представляющий собой главный компонент экстрацеллюлярной матрицы, центральная роль в перестройке которой принадлежит фибробластам. Большое количество исследований подтверждает способность не только фибробластов, но и макрофагов активно участвовать в ремоделировании тканей раны, оказывать влияние на воспалительную реакцию, скорость заживления раны и приживление импланта [8-10]. В связи с присущей МГК макрофагальной функцией, изучение морфофункциональных особенностей этих клеток является весьма интересным и актуальным при герниопластике. В связи с этим целью данной работы явилось изучение морфологических особенностей многоядерных клеток при имплантации сетчатых эндопротезов в ткани передней брюшной стенки.

## Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование было выполнено на 120 кроликах-самцах породы «Шиншила», массой 2500 г, в возрасте от 1 до 1,5 лет, которым под внутривенным наркозом препаратом «Золетил 50» в дозе 5 мг/кг массы, в асептических условиях надапоневротически имплантировали сетчатые эндопротезы. Животных отбирали в эксперимент без внешних признаков заболевания после двухнедельного карантина в условиях вивария Курского государственного медицинского университета. Все манипуляции с лабораторными животными осуществляли в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторной практики (GLP) и соответствовали международным рекомендациям (этическому кодексу) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985 г.). С соблюдением принципов, изложенных в законе «О защите животных от жестокого обращения» гл. V, ст. 104679 – ГД от 01.12.1999 г., и согласно приказу Минздрава России от 19.06.2003 г. №267 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животные были разделены на 6 групп (в каждой из которых было по 5 животных на каждый срок выведения из эксперимента – на 3-й, 7-й, 14-й и 21-й дни), в зависимости от вида эндопротеза и условий его имплантации. Первой группе имплантировали эндопротез «Плазмофильтр» с антимикробным покрытием, разработанный фирмой ЗАО «Плазмофильтр» (в основе лавсановые полифиламентные нити с диаметром 0,10 мм, покрытые повидарголом и поливинилпирролидоном). Второй группе – эндопротез «Эсфил» (в основе полипропиленовые мононити диаметром 0,12 мм). Третьей группе – эндопротез «Унифлекс+Ag» с антибактериальным покрытием ионами серебра (в основе поливинилидентофторидные мононити диаметром 0,12 мм). Четвертой группе – эндопротез «Гинефлекс» (в основе поливинилидентофторидные мононити диаметром 0,07 мм). Пятой группе – эндопротез «Гинефлекс» (в основе поливинилидентофторидные мононити диаметром 0,07 мм) с одновременным введением под эндопротез аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (АПоТр), в объеме 0,5 мл (плазмы) на 1 см<sup>2</sup> (сетчатого эндопротеза). Шестая группа была группой контроля. Фиксацию сетчатого эндопротеза во всех группах наблюдений выполняли непрерывным швом полипропиленовой мононитью 3/0. Гемостаз проводили по ходу операции. По окончании оперативного вмешательства отдельными узловыми швами ушивали кожу и подкожную клетчатку.

Животных выводили из эксперимента на 3, 7, 14 и 21-е сутки путем передозировки средств для наркоза. Для морфологического исследования биоматериал вырезали вертикально через все слои передней брюшной стенки вместе с эндопротезами, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин по стандартной методике. Затем изготавливали гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван Гизон, по Маллори и проводили иммуногистохимическое исследование (использовали моноклональные антитела (Thermo Fisher

Scientific) к маркеру клеточной пролиферации Ki-67, позволяющий выделить клетки, находящиеся в фазе клеточного цикла: G1, S, G2 и M фазы). Гистологическое исследование проводили при изучении не менее десяти срезов, полученных от каждого блока, и не менее десяти полей зрения в каждой конкретной группе и серии эксперимента. Оценивали количество МГК на стандартной площади среза, размер клеток, число и расположение ядер, площадь занимаемую МГК.

Микроскопирование и микрофотосъемку осуществляли с помощью оптической системы, состоящей из светового микроскопа Leica CME, цифровой окуляр-камеры DCM-510 на увеличениях  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$ , и  $\times 400$  с документированием снимков в программе FUTURE WINJOE, входящей в комплект поставки окуляр-камеры.

Для всех данных применена описательная статистика, данные проверены на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка. Межгрупповые различия анализировали непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, данные представлены в виде  $Me(Q1, Q3)$ . Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

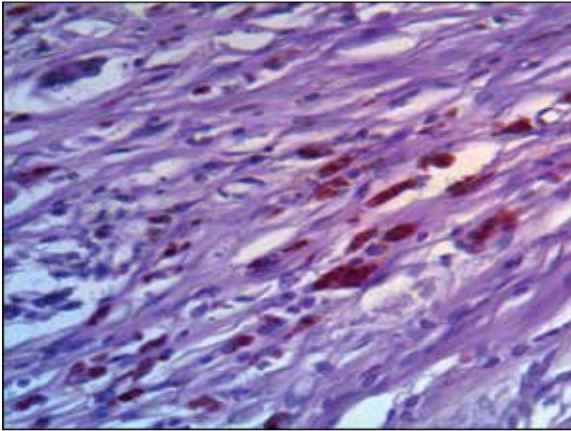
## Результаты исследования

Общеизвестным является факт отсутствия МГК в условиях острого воспаления и появления их при длительных пролиферативных воспалительных процессах. В условиях нашего исследования данный тезис был подтвержден. На 3-и сутки после оперативного вмешательства МГК ни в одной из групп наблюдений не визуализировались. Их появление было отмечено через неделю после имплантации эндопротезов.

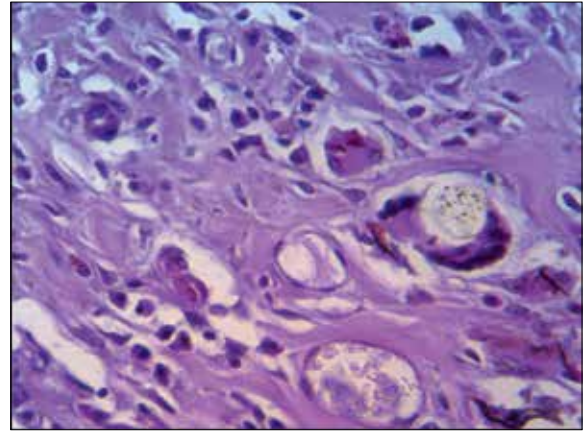
При эндопротезировании передней брюшной стенки «Плазмофильтром» между пучками нитей эндопротеза визуализируются пул макрофагов и небольших размеров многоядерные оксифильные клетки овальной формы, с периферическим расположением гипохромных ядер (рис. 1, А).

Через две недели от начала эксперимента, по сравнению с предыдущим сроком тестирования, количество МГК на единице площади среза статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) увеличивается с 26,1 (8,45; 38,75) до 31,3 (10,0; 46,4). Наблюдается процесс слияния макрофагов и образования МГК, содержащих 2-3 гипохромных ядра с хорошо визуализируемыми ядрышками. Непосредственно на нитях эндопротеза многоядерные клетки более крупные, их размеры варьируют от 18,0 (5,8; 26,6) до 25,0 (8,0; 37,0) мкм, округлой или овальной формы. Цитоплазма ярко оксифильная. Ядра гиперхромные, расположены в один ряд по периферии клетки (рис. 1, Б). К окончанию эксперимента многоядерные клетки становятся действительно гигантскими, их размеры достигают 110,0 (35,2; 162,8) мкм в длину и 40,0 (12,8; 59,2) мкм в ширину. Форма клеток овальная, нормохромные ядра расположены в несколько рядов по периферии клетки в оксифильной цитоплазме, их количество достигает полусотни на одну клетку (рис. 2, А).

Следует отметить, что на данном сроке также встречаются морфологически другие гигантские многоядер-

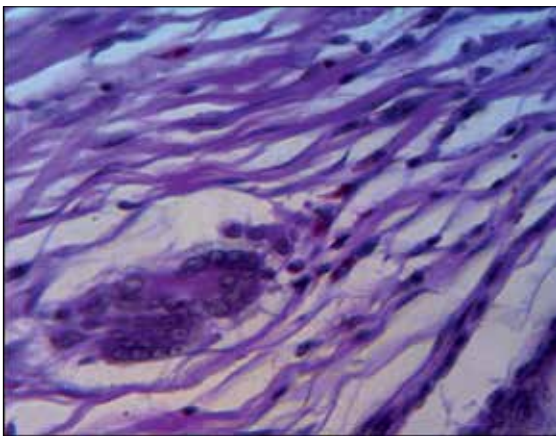


А

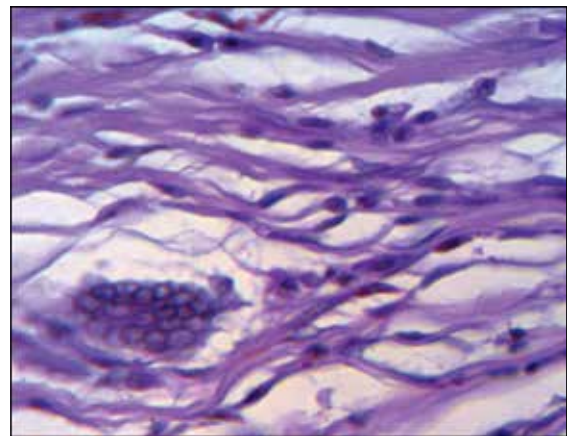


Б

**Рис. 1.** Микрофотография зоны имплантации эндопротеза «Плазмофилтp» на 7-е (А) и 14-е (Б) сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$  (А),  $\times 400$  (Б).



А



Б

**Рис. 2.** Микрофотография зоны имплантации эндопротеза «Плазмофилтp» на 21-е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 400$ .

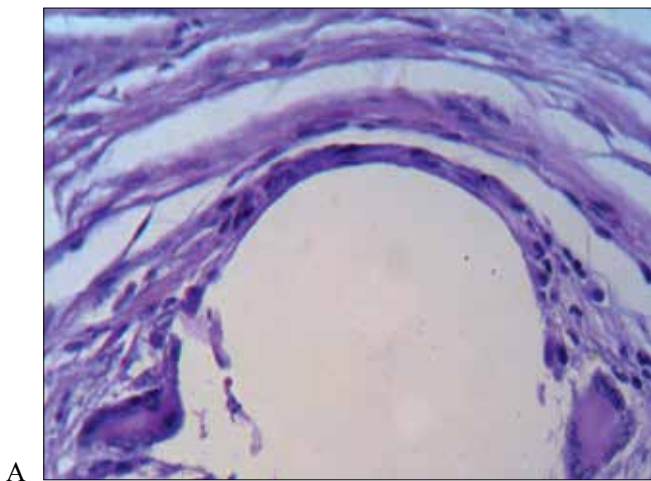
ные клетки, внешне похожие на «клетки Подвысоцкого». Форма таких клеток правильная, овальная. Ядра крупные, нормохромные, с хорошо визуализируемым темно базофильным ядрышком. Ядра расположены плотно, равномерно по всей территории клетки, внешне напоминают тутовую ягоду (рис. 2, Б). Располагаются МГК преимущественно между нитями эндопротеза и во внутреннем слое новообразованной перипротезной соединительнотканной капсулы.

При имплантации эндопротеза «Эсфил» обращает на себя внимание преобладание на разных сроках эксперимента разных морфологических типов МГК. В частности, через две недели после эндопротезирования передней брюшной стенки «Эсфилом» в поле зрения наблюдались только многоядерные клетки по типу «Пирогова-Лангханса». Локализовались они непосредственно на нитях эндопротеза, овальной или неправильной формы. Их размеры варьировали от 28,0 (9,0; 41,4) до 35,0 (11,2; 51,8) мкм, контуры клеток четкие, хорошо различимы. Цитоплазма оксифильная, но не гомогенная, более светлые участки визуализировались в центре клетки, где нет ядер. Ядра овальной или округлой формы, гипохромные, расположены по периферии клетки в виде «подковы» в один ряд (рис. 3, А).

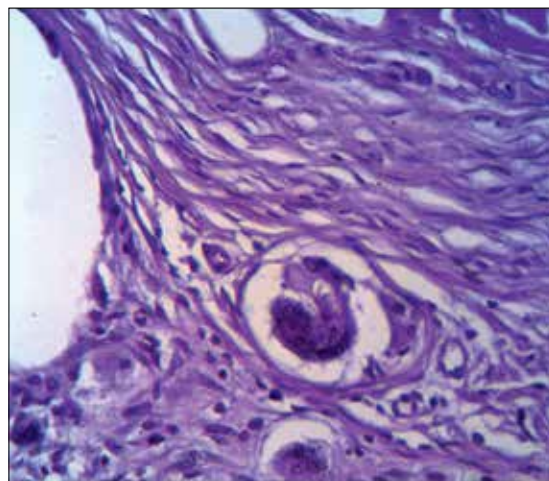
К 21-м суткам эксперимента происходили изменения не только в локализации МГК, но и наблюдались изменения в их внешней структуре. Многоядерные клетки приобретали овальную форму, ядра округлые, гиперхромные, расположены по всей территории клетки, хаотично, без выраженной зональности в сравнении с предыдущим сроком имплантации. Следует отметить, что МГК окружены каркасом из зрелых соединительнотканых волокон, под которым наблюдается небольшая полоска оптически пустой зоны, окружающей тело клетки (рис. 3, Б). Количество МГК на единице площади среза статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) снижалось с 26,1 (8,4; 38,7) до 17,3 (5,5; 25,6) и локализовались они уже не на нитях эндопротеза, а на некотором расстоянии от них или между нитями.

В группе наблюдений с имплантацией эндопротеза «Унифлекс+Ag» с антибактериальным покрытием ионами серебра, на 7-е сутки в перипротезном клеточном инфильтрате наблюдался процесс слияния эпителиоидных клеток и образования МГК по типу клеток «Пирогова-Лангханса». Многоядерные клетки мелкие, их размеры изменялись от 11,0 (3,5; 16,3) до 24,0 (7,7; 35,5) мкм. Цитоплазма гомогенная, оксифильная. Ядра округлые,





А



Б

**Рис. 3.** Микрофотография зоны имплантации эндопротеза «Эсфил» на 14-е (А) и 21-е (Б) сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$  (А),  $\times 400$  (Б).

гиперхромные, в количестве 5-12 на одну клетку, расположены по периферии клетки на одном из ее полюсов или по типу «подковы» (рис. 4, А). К 14-м суткам в цитоплазме многоядерных клеток хорошо визуализировались фагоцитированные частицы серебра (рис. 4, Б). Плотность клеток на единице площади статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) возрастала в 2 раза, при этом в сравнении с предыдущим сроком эксперимента их размеры достоверно не изменялись.

К окончанию эксперимента МГК локализовались только между нитями эндопротеза, вблизи кровеносных сосудов. Их контуры четкие, форма овальная или округлая. Ядра преимущественно нормохромные, в некоторых клетках гипохромные, крупные и расположены по периферии гомогенной оксифильной цитоплазмы (рис. 4, В).

В группе наблюдения с имплантацией эндопротеза «Гинефлекс» на 7-е сутки после оперативного вмешательства, на незначительном расстоянии от нитей протеза были выявлены крупные конгломераты клеток 100,0 (31,8; 148,1) мкм в диаметре, с участками резорбции в цитоплазме, которые были образованы слившимися макрофагами (рис. 5, А). Через две недели от начала эксперимента, МГК имели очень крупные размеры – до 110 (35,2; 162,8) мкм в диаметре, с нечеткими расплывчатыми контурами, причудливой формы. При окраске по Маллори цитоплазма была гомогенной. Темно базофильные, овальной формы ядра располагались преимущественно на одном из полюсов клетки, наслаиваясь друг на друга (рис. 5, Б). К окончанию эксперимента МГК уменьшались в размерах. Форма клеток варьировала от округлой до овальной. Располагались многоядерные клетки преимущественно во внутреннем клеточном слое сформированной зрелой перипротезной капсулы. Количество ядер в клетках уменьшалось, и располагались они в один ряд по периферии клетки, приобретая сходство с клетками «Пирогова-Лангханса» (рис. 5, В).

При введении аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в перипротезной ткани визуализировались три типа многоядерных клеток: одни клетки морфологиче-

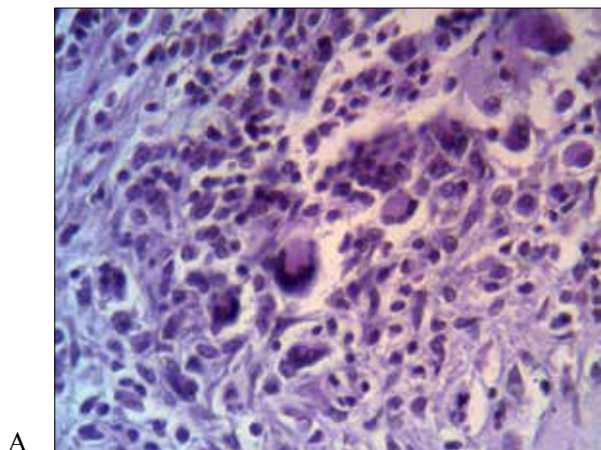
ски похожие на «клетки Подвысоцкого», определялись на 7-х сутках эксперимента, были овальной формы, их нормо- и гипохромные ядра располагались по всей цитоплазме клетки равномерно и плотно друг к другу, напоминая тутовую ягоду (рис. 6, А). Второй вид клеток – по типу «клеток Пирогова-Лангханса» были овальной формы, их ядра располагались по периферии клетки, в один ряд, в виде «подковы». Для третьего вида клеток было характерно неравномерное и хаотичное распределение гипохромных ядер по всей цитоплазме или с наибольшей локализацией их на одном из полюсов клетки (рис. 6, В, Г). Локализовались многоядерные клетки между нитями эндопротеза, вблизи кровеносных сосудов.

Следует отметить еще один аспект: при проведении иммуногистохимического исследования пролиферативной активности клеточного компонента соединительной ткани, окружающей эндопротез, по экспрессии Ki-67, среди многоядерных клеток не было выявлено ни одной, дающей положительную экспрессию Ki-67, т.е. находящихся в активной фазе клеточного цикла (G1-, S-, G2- и M-фазы) (рис. 6, Б).

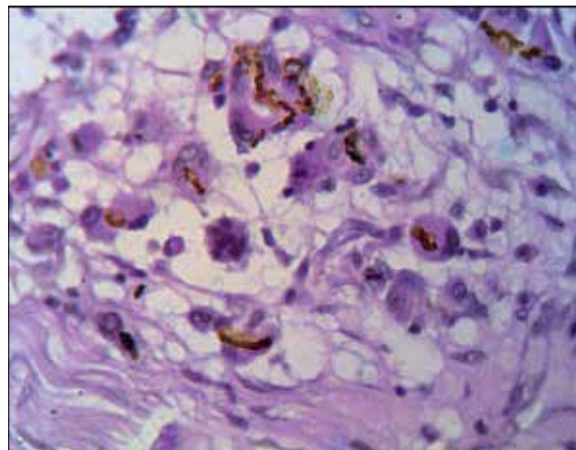
К окончанию эксперимента, в условиях введения АПоТр происходило статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) снижение количества клеток на стандартной площади среза, уменьшение их размеров до 28,4 (9,1; 42,1) мкм и занимаемой площади с 4600 (1472; 6808) мкм<sup>2</sup> до 3502 (1120; 5183) мкм<sup>2</sup> на фоне увеличения количества ядер с 4,7 (1,5; 7,0) до 8,8 (2,8; 13,0).

### Обсуждение

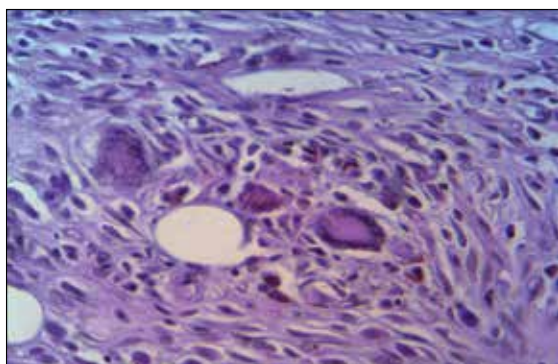
Итак, гигантские многоядерные клетки, действительно ли их наличие является негативным фактором для приживления импланта? Есть ли закономерности в их структурно-функциональной организации, зависящие от вида эндопротезирования? На эти и еще некоторые другие вопросы постараемся ответить, проанализировав полученные нами экспериментальные данные.



A

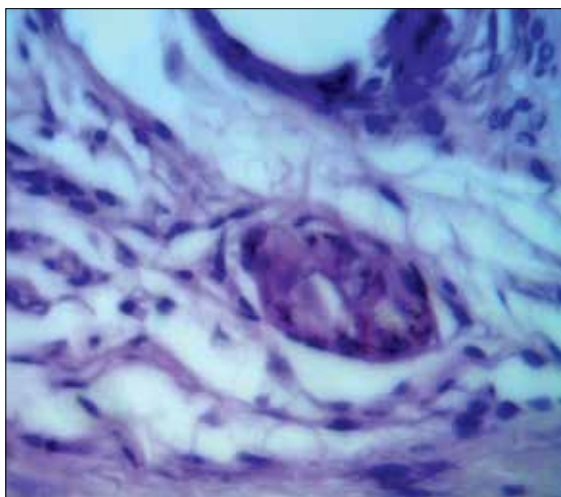


Б

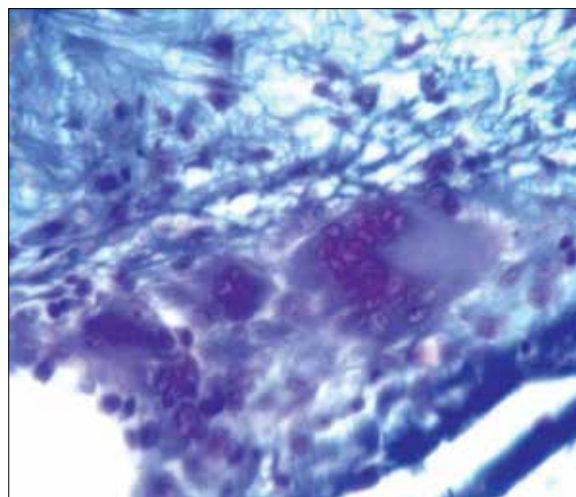


В

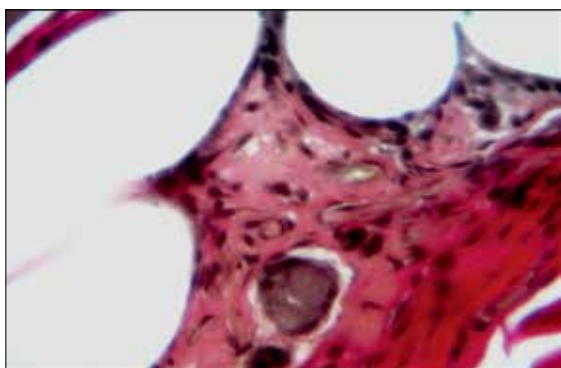
**Рис. 4.** Микрофотография зоны имплантации эндопротеза «Унифлекс+Аг» на 7-е (А), 14-е (Б) и 21-е (В) сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. × 400.



A



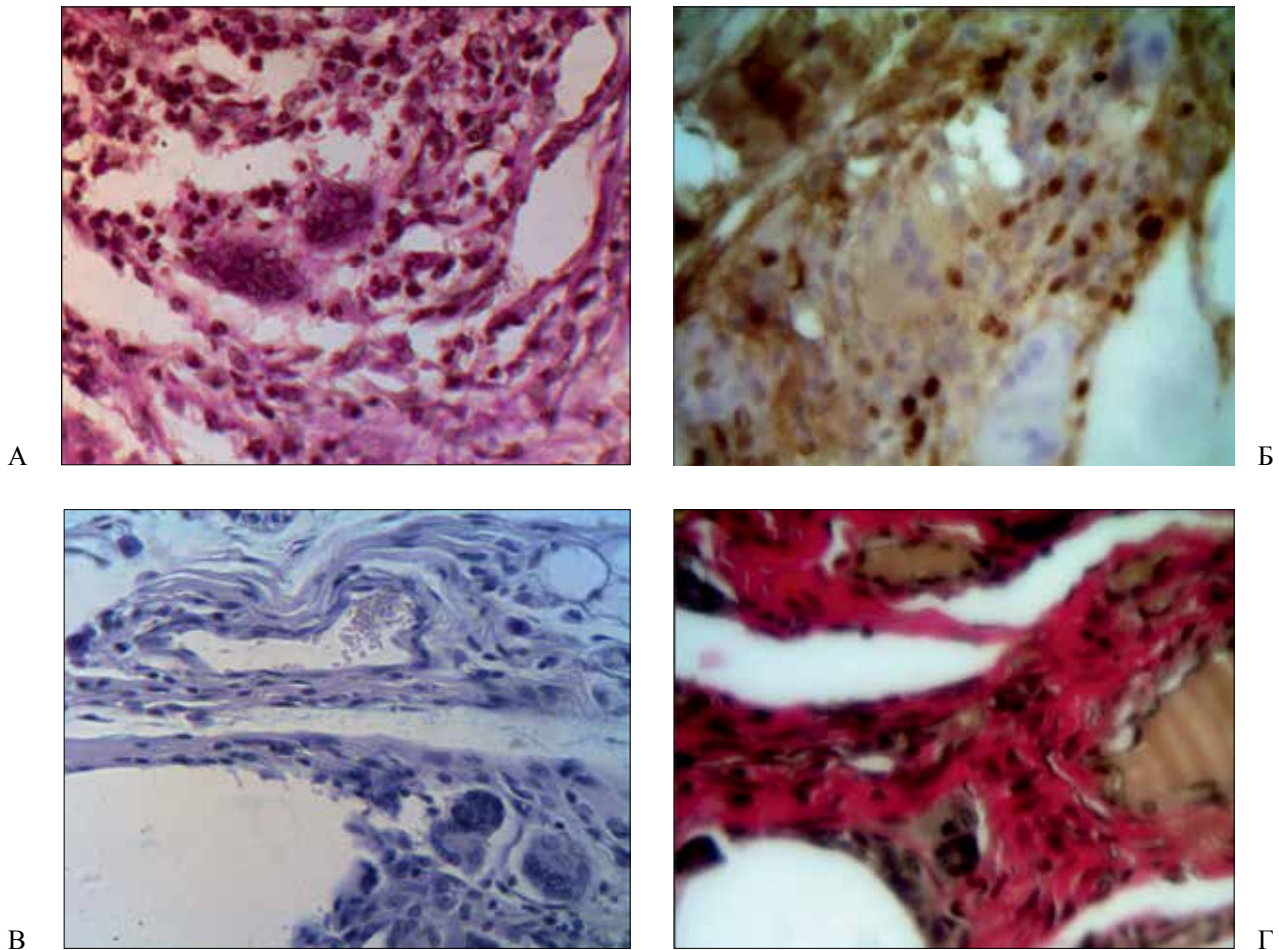
Б



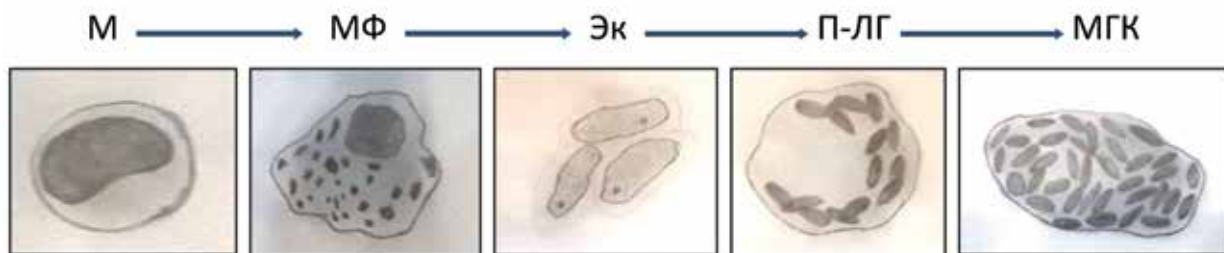
В

**Рис. 5.** Микрофотография зоны имплантации эндопротеза «Гинефлекс» на 7-е (А), 14-е (Б) и 21-е (В) сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А). По Маллори (Б). По Ван Гизон (В). Ув. × 400.





**Рис. 6.** Микрофотография зоны имплантации эндопротеза «Гинефлекс» с введением АПоТр на 7-е (А), 14-е (Б) и 21-е (В, Г) сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А, В). По Ван Гизон (Г). Иммуногистохимическая реакция, DAB (Б). Ув. x 400.



**Рис. 7.** Схема, демонстрирующая образование многоядерных клеток по результатам проведенного исследования. Где: М – моноцит, МФ – макрофаг, Эк – эпителиоидная клетка, П-ЛГ – клетки Пирогова-Лангханса, МГК – многоядерные гигантские клетки инородных тел.

Вначале следует остановиться на терминологии. Термин «гигантские» является не совсем корректным в силу того, что нет четких размерных характеристик, подтверждающих гигантские размеры клетки, и не всегда есть возможность установить границу между крупной и гигантской клеткой. «Многоядерность» встречается и в нормальном состоянии, например: мегакариоциты, синцитиотрофобласты, остеокласты, однако более часто они встречаются при регенеративных и воспалительных процессах.

В данной работе были изучены морфологические особенности МГК при разных видах эндопротезов и условиях их протезирования. В результате были выявлены следующие закономерности: появляются многоядерные клетки на 7-е сутки эксперимента, далее происходит увеличение их количества на стандартной площади среза, размеров, числа ядер и площади занимаемой этими клетками. Через три недели после оперативного вмешательства происходит снижение данных

показателей, что, по всей видимости, связано с окончанием перестройки соединительной ткани и приживлением импланта. Было замечено, что на ранних сроках многоядерные клетки локализуются чаще на нитях эндопротеза, затем между ними и позднее во внутреннем слое сформированной перипротезной капсуле. Необходимо так же отметить, что нанесение на эндопротез некоего химического материала в качестве внешнего слоя (антимикробное или антибактериальное покрытие) служащего неким «амортизатором», а также одновременное введение АПоТр под эндопротез приводит к появлению в перипротезных тканях морфологически разных видов многоядерных клеток.

Относительно происхождения МГК: по результатам проведенного исследования можно с уверенностью примкнуть к числу авторов-приверженцев синцитиальной теории, согласно которой гигантские многоядерные клетки образуются путем слияния нескольких одноядерных клеток. Последовательность этих стадий была выявлена в данной работе. Схематично ее можно представить следующим образом (рис. 7).

Таким образом, в работе было выявлено, что появление МГК происходит при имплантации всех видов эндопротезов, являющихся «чужеродными» для организма, что свидетельствует в пользу выраженной макрофагальной функции данных клеток. Степень функциональной активности МГК, а именно их размерные характеристики и количество ядер, находится в прямой зависимости от химического покрытия нитей эндопротеза, образующего внешний слой. Чем более разнообразен такой слой, тем более морфологически разные МГК появляются в поле зрения. Максимальная реактивность МГК была отмечена в условиях использования аутоплазмы обогащенной тромбоцитами. Данное явление обусловлено выделением тромбоцитами различных факторов (TGF- $\beta$ , PDGF, тромбоцитарный фактор 4, лейкотриены, ИЛ-1), которые определяют миграцию макрофагов к области раны. В свою очередь, макрофаги первой волны миграции продуцируют цитокины, которые привлекают клетки как макрофагального типа, так и фибробластического дифферона. В результате слияние макрофагов приводит к образованию МГК, а результатом деятельности фибробластов является образование толстой соединительнотканной капсулы, что является положительным фактором для ускорения приживления импланта.

### Заключение

Выявленные морфофункциональные особенности гигантских многоядерных клеток зависят от физико-химических характеристик эндопротезов, а кажущаяся неравномерность и беспорядочность в локализации многоядерных клеток, отражает определенную закономерность запуска патогенетического каскада клеточных реакций, включающих в себя активацию макрофагального звена, активацию созревания фибробластов, образование многоядерных клеток и изоляцию импланта фиброзной капсулой.

### Список литературы

1. Куликовский В.Ф., Должиков А.А., Битенская Е.П., Солошенко А.В., Ярош А.Л. Экспериментальное исследование реакции тканей на имплантацию сетчатых эндопротезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 6. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=11754> Дата обращения: 16.07.2018.
2. Должиков А.А., Колпаков А.Я., Ярош А.Л., Молчанова А.С., Должикова И.Н. Гигантские клетки инородных тел и тканевые реакции на поверхности имплантатов. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017; 3: 86-94.
3. Майбородин И.В., Шевела А.И., Баранник М.И., Кузнецова И.В., Майбородина В.И. Некоторые морфологические аспекты имплантации силиконовых материалов в клинике. *Новости хирургии*. 2013; 21-3: 16-22.
4. Майбородин И.В., Шевела А.И., Кузнецова И.В., Баранник М.И., Майбородина В.И. Тканевые реакции на силиконовые материалы в организме. *Архив патологии*. 2013; 4: 28-33.
5. Калмин О.В., Никольский В.И., Федорова М.Г., Титова Е.В., Янгуразова Е.В. Морфологические изменения тканей в зоне операции при имплантации ксеноперикарда и полипропиленовой сетки в разные сроки после хирургического вмешательства. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8-4: 1008-1012.
6. Сурков Н.А., Виссарионов В.А., Заринская А. А. Изучение особенностей тканевых реакций в зоне имплантации различных видов сетчатых эндопротезов. Значение результатов экспериментальных исследований для клинической хирургии. *Герниология*. 2005; 1: 43-47.
7. Chang D.T., Colton E., Anderson J.M. Paracrine and juxtacrine lymphocyte enhancement of adherent macrophage and foreign body giant cell activation. *J. Biomed. Mater. Res.* 2009; 89(2):490-498. DOI: 10.1002/jbm.a.31981
8. Мишина Е.С., Затолокина М.А., Нетьяга А.А., Климова Л.Г., Жуковский В.А. Реактивные изменения соединительной ткани передней брюшной стенки в раннем послеоперационном периоде при использовании опытных образцов сетчатых эндопротезов с антибактериальным покрытием. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2-1. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18056> Дата обращения: 16.07.2018.
9. Мутова Т.В., Затолокина М.А., Суковатых Б.С. Результаты применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при эндопротезировании передней брюшной стенки. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 6. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27192> Дата обращения: 16.07.2018.
10. Brodbeck W.G., Anderson J.M. Giant cell formation and function. *Curr. Opin. Hematol.* 2009; 16(1): 53-57. DOI: 10.1097/MON.0b013e32831ac52e

### References

1. Kulikovskiy V.F., Dolzhikov A.A., Bitenskaya E.P., Soloshenko A.V., Yarosh A.L. [An experimental study of the reaction of tissues to the implantation of mesh endoprotheses with a nano-sized diamond-like carbon coating]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2013; 6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=11754> Retrieved: 16.07.2018 (in Russian)
2. Dolzhikov A.A., Kolpakov A.Y., Yarosh A.L., Molchanova A.S., Dolzhikova I.N. [Giant cells of foreign bodies and tissue reactions on the surface of implants]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» [Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»]*. 2017; 3: 86-94. (in Russian)
3. Maiborodin I.V., Shevela A.I., Barannik M.I., Kuznetsova I.V., Maiborodina V.I. [Some morphological aspects of the implantation of silicone materials in the clinic]. *Novosti khirurgii [Surgery News]*. 2013; 21-3: 16-22. (in Russian)
4. Maiborodin I.V., Shevela A.I., Barannik M.I., Maiborodina V.I., Kuznetsova I.V. [Tissue reactions to silicone materials in the body]. *Arkhiv patologii [Pathology Archive]*. 2013; 4: 28-33. (in Russian)
5. Kalmin O.V., Nikolsky V.I., Fedorova M.G., Titova E.V., Yangurazova E.V. [Morphological changes of tissues in the area of operation during the implantation of xenopericardium and polypropylene mesh



- 
- at different times after surgery]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal [Saratov Scientific Medical Journal]*. 2012; 8-4: 1008-1012. (in Russian)
6. Surkov N.A., Vissarionov V.A., Zarinskaya A.A. [Study of the characteristics of tissue reactions in the zone of implantation of various types of mesh implants. The value of the results of experimental studies for clinical surgery]. *Gerniologiya [Herniology]*. 2005; 1: 43-47. (in Russian)
7. Chang D.T., Colton E., Anderson J.M. Paracrine and juxtacrine lymphocyte enhancement of adherent macrophage and foreign body giant cell activation. *J. Biomed. Mater. Res.* 2009; 89(2):490-498. DOI: 10.1002/jbm.a.31981
8. Mishina E.S., Zatolokina M.A., Netyaga A.A., Klimova L.G., Zhukovskiy V.A. [Reactive changes in the connective tissue of the anterior abdominal wall in the early postoperative period when using prototypes of mesh endoprosthesis with antibacterial coating]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2015; 2-1. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18056> Retrieved: 16.07.2018.
9. Mutova T.V., Zatolokina M.A., Sukovatykh B.S. [The results of the use of plasma enriched with platelets, in case of endoprosthesis replacement of the anterior abdominal wall]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2017; 6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27192> Retrieved: 16.07.2018.
10. Brodbeck W.G., Anderson J.M. Giant cell formation and function. *Curr. Opin. Hematol.* 2009; 16(1): 53-57. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32831ac52e

### **Сведения об авторах**

*Затолокина Мария Алексеевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

*Кузнецов Сергей Львович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)*

*Мутова Тамара Викторовна – ассистент кафедры общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

*Мишина Екатерина Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

*Затолокина Евгения Сергеевна – студентка фармацевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*