



## Разработка и экспериментальное обоснование использования ацеллюлярного дермального матрикса для герниопластики передней брюшной стенки

©К.И. Мелконян\*, Т.В. Русинова, А.С. Асякина, Е.А. Солоп, А.А. Фоменко, Г.П. Чупрынин

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

\* К.И. Мелконян, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4, cnil.ksma@yandex.ru

Поступила в редакцию 20 июля 2023 г. Исправлена 1 августа 2023 г. Принята к печати 16 августа 2023 г.

### Резюме

**Цель исследования:** Разработать биологический имплантат, представляющий собой ацеллюлярный дермальный матрикс (АДМ), и оценить его применение в качестве поддерживающего материала в сравнении с коммерческим аналогом «Permacol™» для проведения ненатяжной герниопластики при лечении вентральной грыжи.

**Материалы и методы:** Для получения АДМ использовалась децеллюляризованная с помощью детергентов и ферментов дерма свиньи породы Ландрас с последующей оценкой качества девитализации *in vitro*. Закрытие грыжевого дефекта проводилось на свиньях-грыженосителях породы Ландрас возрастом 4 мес. методом sublay с помощью АДМ (опытная группа) и Permacol™ (контрольная группа). Эксплантацию образцов проводили на 120-е сут. эксперимента. Эксплантированные материалы были обработаны для гистологического и иммуногистохимического исследования.

**Результаты:** В результате детергентно-энзиматической обработки дермы были удалены все клеточные элементы, при этом нативная архитектура дермы была нарушена незначительно. Образцы химически сшитого коммерческого биоматериала Permacol™ имели более высокие механические характеристики, чем образцы АДМ, при этом не выявлено достоверных различий по показателям цитотоксичности. Результаты применения АДМ и Permacol™ не отличались по состоянию тканей после эксплантации (количество фибробластов и эндотелиальных клеток). Через 120 дней материалы интегрировались в ткани организма без образования спаек и воспаления.

**Заключение:** Согласно полученным результатам установлено, что АДМ не обладает цитотоксичными свойствами, имеет достаточные биомеханические показатели для эффективного укрепления опорных мягких тканей, не вызывает воспалительную реакцию при имплантации и полностью интегрируется в ткани. Проведенное исследование свидетельствует об эффективности и целесообразности применения разработанного АДМ для проведения хирургического лечения дефектов передней брюшной стенки.

**Ключевые слова:** герниопластика, ацеллюлярный дермальный матрикс, вентральная грыжа, биологический имплант, Permacol™

**Цитировать:** Мелконян К.И., Русинова Т.В., Асякина А.С., Солоп Е.А., Фоменко А.А., Чупрынин Г.П. Разработка и экспериментальное обоснование использования ацеллюлярного дермального матрикса для герниопластики передней брюшной стенки. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):71–79. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-71-79>

## Development of the Acellular Dermal Matrix and Experimental Substantiation of Its Use in the Anterior Abdominal Wall Hernia Repair

©Karina I. Melkonian\*, Tatyana V. Rusinova, Alevtina S. Asyakina, Elizaveta A. Solop, Alexandra A. Fomenko, Gleb P. Chuprynin

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

\* Karina I. Melkonian, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, cnil.ksma@yandex.ru

Received: July 20, 2023. Received in revised form: August 1, 2023. Accepted: August 16, 2023.

### Abstract

**Objective:** To develop a biological implant that is an acellular dermal matrix (ADM), evaluate its use as a support material in tension-free hernioplasty for ventral hernia, and compare it to that of the commercially available implant Permacol™.

**Materials and methods:** ADM was derived from the porcine dermis (Landrace breed) decellularized using detergents and enzymes. The quality of devitalization was assessed *in vitro*. We performed sublay hernioplasty in 4-month-old Landrace pigs using ADM (experimental group) and Permacol™ (control group). The specimens were explanted on day 120 of the experiment for histological and immunohistochemical examination.

**Results:** All cellular elements were removed by the detergent-enzymatic treatment of the dermis; the native architecture of the dermis was slightly disrupted. The specimens of the commercially available chemically cross-linked biomaterial Permacol™ had better



mechanical properties than ADM specimens; however, there were no significant differences in terms of cytotoxicity. The state of the tissues after the explantation (number of fibroblasts and endothelial cells) showed no differences in the result of using ADM and Permacol™. In 120 days, the materials integrated into the tissues without the formation of adhesions or inflammation.

**Conclusions:** Our findings show that ADM does not have cytotoxic properties, has adequate biomechanical parameters to effectively reinforce supporting soft tissues, does not cause an inflammatory response during implantation, and integrates fully into tissues. Our study demonstrates the effectiveness and utility of the developed ADM in surgical treatment of anterior abdominal wall defects.

**Keywords:** hernioplasty, acellular dermal matrix, ventral hernia, biological implant, Permacol™

**Cite this article as:** Melkonian KI, Rusinova TV, Asyakina AS, Solop EA, Fomenco AA, Chuprynin GP. Development of the acellular dermal matrix and experimental substantiation of its use in the anterior abdominal wall hernia repair. *Innovative Medicine of Kuban.* 2023;(3):71–79. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-71-79>

## Введение

Пластика вентральной грыжи является одной из наиболее распространенных хирургических операций. В настоящее время используются два основных метода закрытия грыжевого дефекта – натяжная и ненатяжная герниопластика с использованием хирургических имплантатов, которые в свою очередь делятся на синтетические и биологические [1]. Синтетические хирургические сетки используются уже более 70 лет и продолжают оставаться распространенной категорией имплантатов на сегодняшний день. Однако инфицирование синтетической сетки, используемой при пластике вентральной грыжи, требует ее удаления почти во всех случаях. В результате данного осложнения пациент подвергается дополнительной операции по удалению сетки, в результате чего увеличиваются риски рецидива вентральной грыжи, что влечет за собой последующее повторное хирургическое лечение [2, 3].

В последние годы наблюдается активная тенденция к разработке материалов на основе биополимеров. Широкое распространение в отечественных и зарубежных хирургических школах получили биологические имплантаты ксеногенного или аллогенного происхождения [4]. Разработка новых биосовместимых материалов и создание из них специализированных биомедицинских продуктов становятся ведущими направлениями исследований и коммерциализации в регенеративной медицине. Особое внимание занимают биологические материалы, состоящие из внеклеточного матрикса (ВКМ), которые должны обладать определенными биологическими свойствами (отсутствие воспалительных реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, обеспечение микросреды аналогичной естественному внеклеточному матриксу для стимуляции клеток) и механическими характеристиками (прочность, стойкость к образованию спаек, умеренная скорость биодеградации) [5]. Ключевым параметром при использовании ВКМ, полученного из децеллюляризированной ткани, является баланс между прочностью и резорбцией в живом организме.

Клинические продукты, такие как хирургические имплантаты, состоящие из ВКМ, используют при закрытии грыжевого дефекта. Сырьем выступа-

ют различные источники аллогенных или ксеногенных тканей, включая дерму, перикард и т. д. [6]. Различия между продуктами ВКМ обусловлены также не только источником ткани, но и методами децеллюляризации и дальнейшей обработки [7]. При этом децеллюляризованные ткани должны максимально сохранять компактное расположение коллагеновых волокон для наилучшей интеграции в ткани реципиента. После децеллюляризации и деградации этих материалов в организме сохраняется трехмерная структура коллагена и остаются другие компоненты, такие как факторы роста, которые участвуют в индукции образования нового коллагена и неоваскуляризации [8]. Наиболее популярными биологическими материалами на основе дермы свиньи, используемыми сегодня для восстановления мягких тканей, являются Permacol™ и Strattice™ [9].

## Цель

Разработка отечественного ацеллюлярного дермального матрикса, обладающего необходимыми биологическими и механическими характеристиками для использования в качестве хирургического имплантата и обоснование его эффективности при лечении грыж передней брюшной стенки в эксперименте.

## Материалы и методы

Объектом исследования являлся биологический имплантат – ацеллюлярный дермальный матрикс (АДМ). В качестве материала сравнения использовали ксенотрансплантат Permacol™ (Covidien, США) размеры матриксов были различными, в зависимости от этапа исследования. Здесь и выше лучше полностью убрать данные об этом.

Животные содержались в условиях вивария с обеспечением стандартных условий: 12-часовой световой день, свободный доступ к воде и пище, стандартный пищевой и водный рацион, температурный режим 18–25 °С. Содержание животных и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТом 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила

оборудования помещений и организации процедур», Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, использующихся для научных целей», Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Страсбург, 1986).

Животных разделили на 2 группы: 1) имплантация разработанного АДМ – опытная группа ( $n = 1$ ); 2) имплантация Permacol™ – контрольная группа ( $n = 1$ ). Для получения АДМ производили забор дермы свиной породы Ландрас, затем проводили процедуру детергентно-энзиматической децеллюляризации с использованием трипсин-Версена, 4%-го тритона X-100, 1%-го дезоксихолата натрия и ДНКазы. Для оценки качества децеллюляризации *in vitro* использовали тесты на иммуногенность и цитотоксичность.

### Цитотоксичность

Цитотоксичность АДМ определяли при помощи LIVE/DEAD теста (LIVE/DEAD Cell Imaging Kit, Thermo Fisher Scientific, США). Для этого использовали линию человеческих дермальных фибробластов DF-1, полученную из Российской коллекции клеточных культур позвоночных. Клетки окрашивались кальцеином-АМ и гомодимером этидия-1, на основе 3-х случайно полученных снимков при 40-кратном увеличении считали относительную флуоресценцию с поддержкой программного обеспечения Olympus cellSens Entry (Olympus, Япония).

### Анализ остаточной ДНК

Для оценки иммуногенности дермы после обработки определяли содержание ДНК в образцах АДМ и нативной дерме с использованием набора реагентов (Dneasy Blood and Tissue Kit, Qiagen, Швеция) по протоколу фирмы-изготовителя на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 (ThermoFisher Scientific Inc., США).

### Оценка биомеханических свойств

Для тензиометрии разработанный образец размером 3×4 см ориентировали вертикально и закрепляли в захватах универсальной испытательной системы Instron Series 1122 (Instron, США). Был применен следующий режим испытаний: скорость растяжения – 20 мм/мин, температура  $23 \pm 1$  °С, влажность – 45%, давление – 762 мм рт. ст. Базовая длина образцов – 30 мм, испытания – во влажном состоянии. Перед началом испытаний образцы нарезались и помещались в специальные рамки с целью минимизации их деформации при заправке в разрывную машину. Начальный модуль упругости определялся приращением

начального прямолинейного участка в диапазоне деформаций от 0 до 5%.

### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов по содержанию ДНК, цитотоксичности и оценке биомеханических свойств АДМ проводили с помощью компьютерных программ Graph Pad Prism version 6.04, Microsoft Excel 2016, Origin 8.5.1 (OriginLab Corporation), результаты представляли в виде  $M \pm S$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $S$  – стандартное отклонение. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  по критерию Манна-Уитни.

### Проведение герниопластики

Для введения животных в наркоз использовали 0,15 мг/кг ксила (Interchemie Werken «de Adelaar», Нидерланды), 0,08 мг/кг 5%-го флексопрофена (ВИК – здоровье животных, Россия), 1 мг/кг золетила 100 (Virbac, Франция). Закрытие грыжевых дефектов осуществлялось с помощью метода sublay – ненапряжной предбрюшинной герниопластики передней брюшной стенки с использованием разработанного АДМ и коммерческого аналога Permacol™. Зашивание дефекта париетальной брюшины для исключения контакта имплантата с висцеральной брюшиной проводили непрерывным швом (кетгут рассасывающийся, неокрашенный Armgut, USP 3–0, MP 3, REFH1309025111). Для того, чтобы зафиксировать конструкцию воспользовались узловыми швами из полипропиленовых монофиламентных нитей (1/2, 36 мм, USP 4, Володь, Россия).

### Гистологический

#### и иммуногистохимический анализ

Биопсию из области примыкания белой линии живота к имплантированным материалам для гистологического и иммуногистохимического анализа брали на 120-е сут. после проведения операции. Полученные образцы подвергали гистологическому исследованию: окраска гематоксилин-эозином, стрептавидин-пероксидазные иммуногистохимические реакции с использованием поликлональных антител (Affinity Biosciences, США): CD68 (маркер макрофагов), CD31 (эндотелиальный маркер), CD3 (корцептор Т-клеточного рецептора). Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводили с использованием микроскопа Olympus CX41 (Olympus, Япония).

### Результаты

После обработки нативной дермы детергентно-энзиматическим методом готовый АДМ приобрел белый цвет (рис. 1а, б). Полученный АДМ имел характерный рисунок поверхности (мерею) в виде сорочьих лапок.

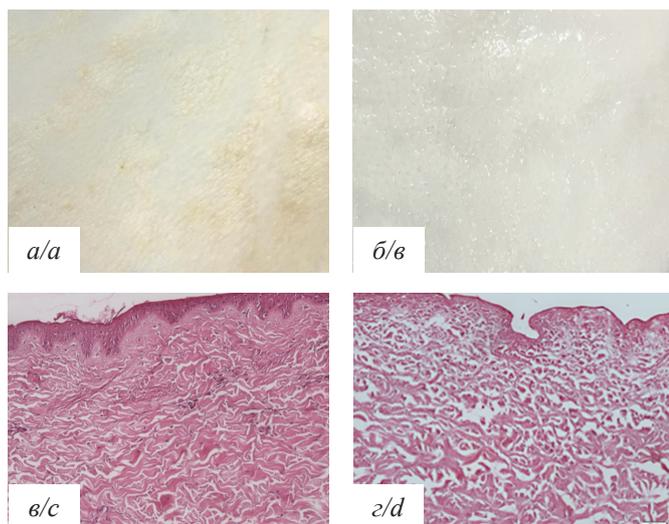


Рисунок 1. Внешний вид и гистологический анализ образцов: а, в – нативная дерма; б, г – АДМ. а, б – внешний вид; в, г – окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 400$   
 Figure 1. Appearance and histological analysis of specimens: a, b – native dermis; b, d – ADM. a, b – appearance; c, d – hematoxylin and eosin staining, magnification  $\times 400$

Поверхность была гладкой, а сам АДМ обладал пластичностью, что позволяло удобно размещать имплант и моделировать его по размерам и форме дефекта передней брюшной стенки в отличие от достаточно плотного матрикса Permacol™. В результате обработки были удалены все клеточные элементы, при этом нативная архитектура дермы была нарушена незначительно, что подтверждалось гистологическим анализом (рис. 1г). Коллагеновые пучки дермального матрикса и нативной дермы достоверно не отличались друг от друга по толщине ( $12,06 \pm 0,03$  против  $12,02 \pm 0,02$  мкм,  $p > 0,05$ ) и упорядоченности. Площадь коллагеновых пучков в образцах ацеллюлярного дермального матрикса была ниже значений данного показателя в нативной дерме вследствие набухания коллагеновых волокон в ходе обработки дермы ( $78,2 \pm 2,4$  против  $89,2 \pm 1,9\%$ ;  $p < 0,05$ ).

После децеллюляризации из нативной дермы свиньи было удалено 76,6% антигенного материала ( $46,7 \pm 14,4$  нг/мг в АДМ по сравнению с  $199,8 \pm 19,1$  нг/мг – в нативной дерме) (рис. 2а). Результаты анализа на цитотоксичность АДМ путем применения LIVE/DEAD теста показали, что жизнеспособность дермальных фибробластов в контроле составляла  $75,2 \pm 2,38\%$ , а в присутствии АДМ –  $87,5 \pm 2,45\%$ , что указывает на отсутствие токсических эффектов АДМ на культивируемые клетки (рис. 2б).

Для сравнительной оценки механических свойств АДМ все биологические образцы были разделены на 2 группы по 15 образцов в каждой. В первую группу вошли образцы АДМ, во вторую – образцы Permacol™.

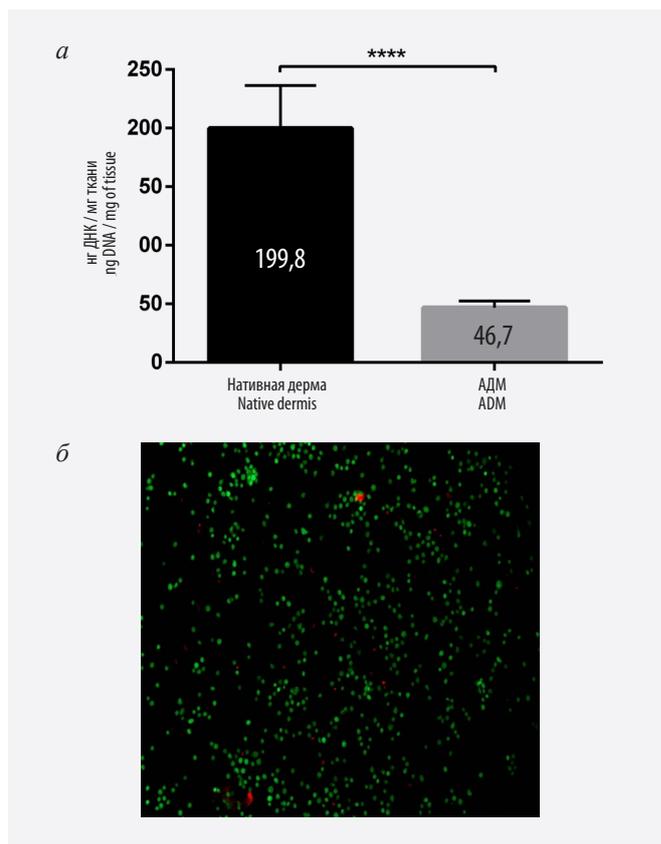


Рисунок 2. Оценка цитотоксичности АДМ. а – результаты количественного анализа ДНК, \*\*\*\* – различия значимы относительно нативной дермы,  $p < 0,0001$ ; б – оценка цитотоксичности АДМ, зеленое окрашивание – живые клетки, красное – мертвые клетки, ув.  $\times 400$   
 Figure 2. Cytotoxicity evaluation of ADM. a – results of quantitative DNA analysis, \*\*\*\* – differences are significant relative to the native dermis,  $P < .0001$ ; b – cytotoxicity evaluation of ADM, green stains for live cells, red stains for dead cells (magnification  $\times 400$ )

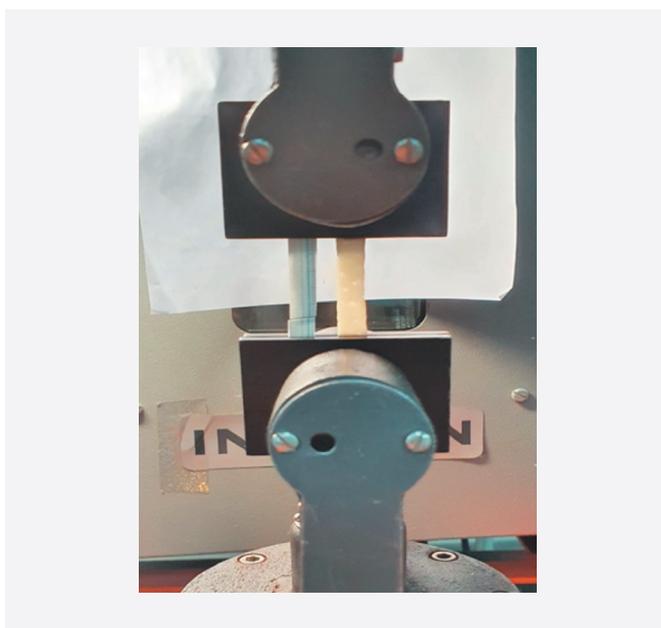


Рисунок 3. Исследование биомеханических свойств АДМ  
 Figure 3. Study of the biomechanical properties of ADM

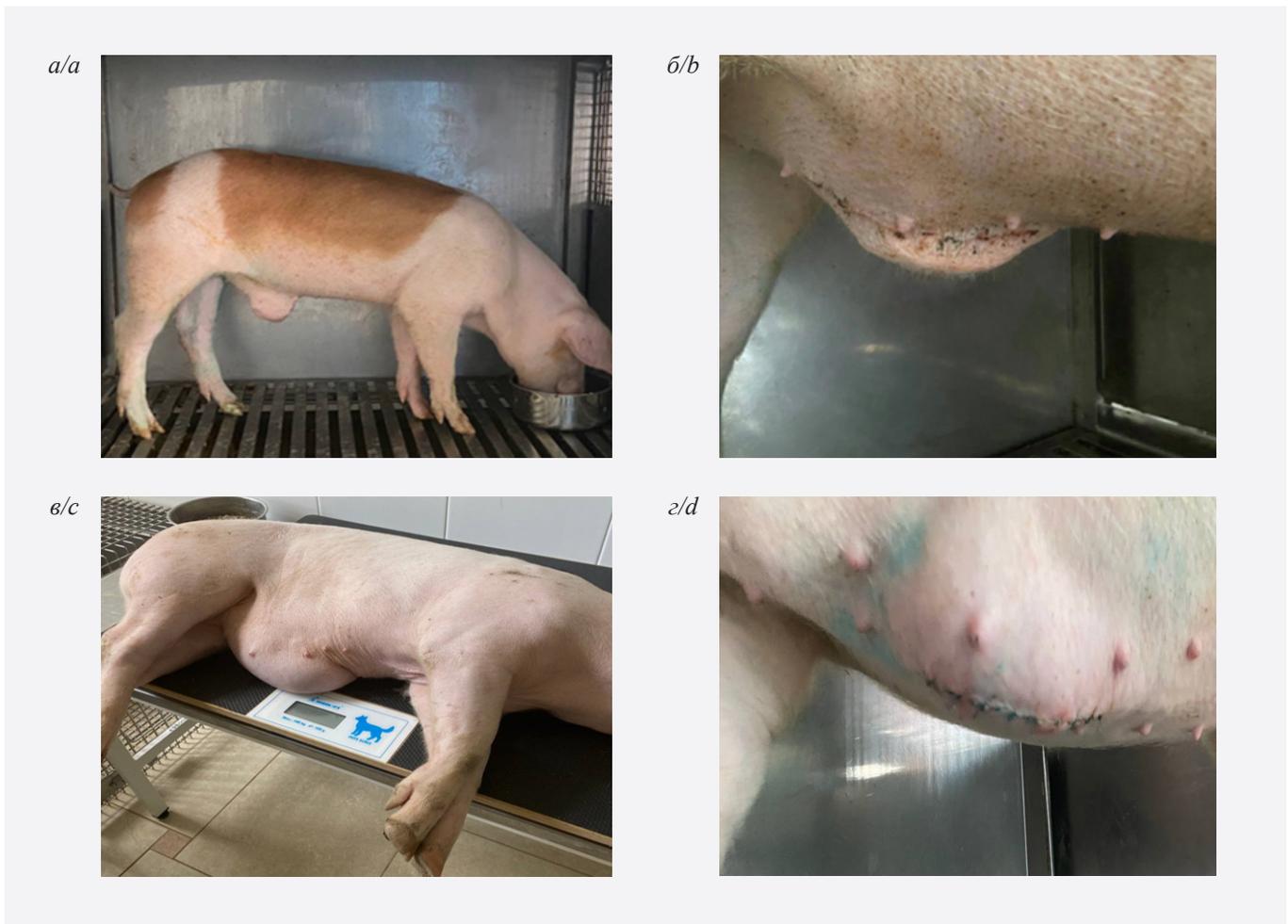


Рисунок 4. Внешний вид животных. а – свинья до герниопластики (имплантация АДМ); б, г – через 60 дней после операции; в – свинья до герниопластики (имплантация Permacol™)  
 Figure 4. Appearance of the pigs. а – a pig with implanted ADM prior to hernioplasty; б, д – 60 days postsurgery; в – a pig with implanted Permacol™ prior to hernioplasty

Образцы коммерческого биоматериала Permacol™ имели достаточно высокие механические характеристики: напряжение составило  $12,6 \pm 1,3$  МПа, удлинение при разрыве –  $31,2 \pm 0,8\%$ , начальный модуль упругости –  $50,5 \pm 1,4$  МПа. АДМ с учетом погрешности измерений имел механические свойства, близкие к контрольному образцу, его напряжение уменьшилось на 21,5%, деформация при разрыве – на 16,2%, а начальный модуль упругости – на 10,5% по сравнению с соответствующими показателями для нативной дермы ( $p < 0,05$ ).

Результаты внутрибрюшинной имплантации материалов контрольной и опытной группы животных для закрытия грыжевых ворот показали отсутствие опущения внутренних органов через 120 сут. после операции (рис. 4б, г).

Гистологическое исследование имплантированного АДМ выявило в области имплантации умеренно развитые кровеносные сосуды и полное отсутствие воспаления. АДМ не имел соединительно-тканной капсулы, в толще было обнаружено умеренное количество капилляров, а также хорошо выраженный клеточный

компонент (рис. 5а). В центре гистологического препарата видна вертикальная граница матрикса и апоневроза белой линии. Матрикс характеризовался более скудным клеточным компонентом. Анализ образцов животного, которому был имплантирован Permacol™, показал, что имплант не полностью интегрировался в соединительные ткани животного. Клеточный компонент имплантата был выражен незначительно и представлял собой преимущественно фибробласты. На границе между апоневрозом и материалом Permacol™ формировались небольшие очаги липоматоза и мелкие серомы. При этом из-за достаточной жесткости, обуславливающей натяжение имплантата, сформировалось незначительное расслоение коллагеновых волокон в апоневрозе (рис. 5б).

При иммуногистохимическом исследовании в опытной группе были обнаружены единичные CD68-позитивные клетки (кластер дифференцировки, макрофаги) и CD3-позитивные клетки (рецептор лимфоидной ткани), что свидетельствует о практически полном отсутствии воспалительной реакции (рис. 6а).

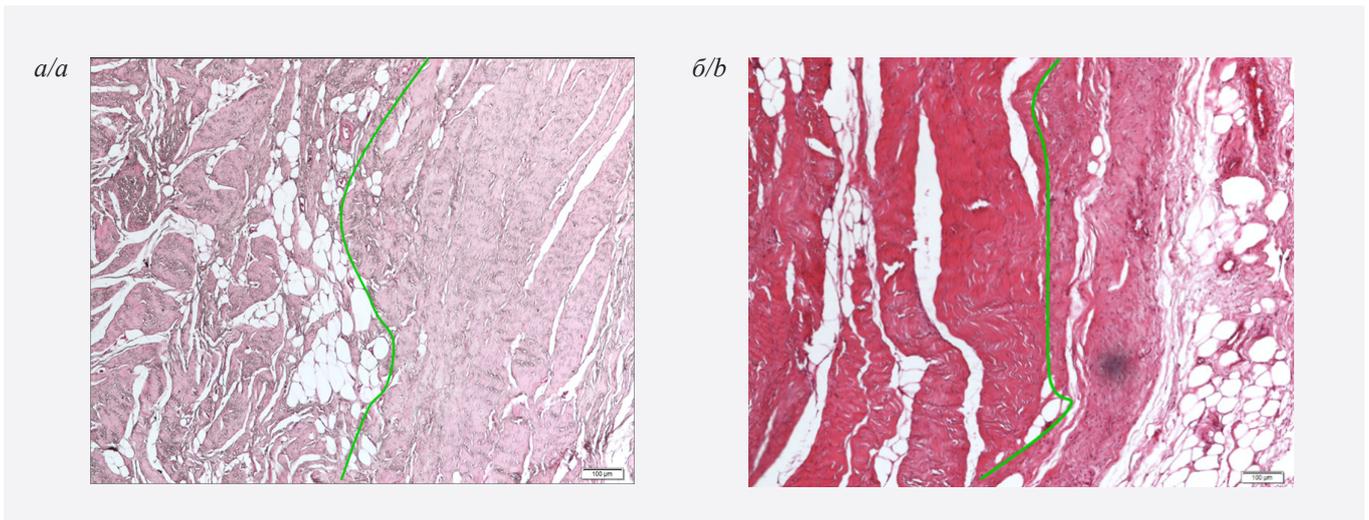


Рисунок 5. Область имплантации: а – АДМ; б – Permacol™. Линия указывает на границу между тканями животного (слева) и имплантированным материалом (справа). Гематоксилин-эозин (ув.  $\times 200$ )

Figure 5. Implantation area: a – ADM; б – Permacol™. The line shows the border between the animal tissues (left) and the implanted material (right). Hematoxylin-eosin (magnification  $\times 200$ )

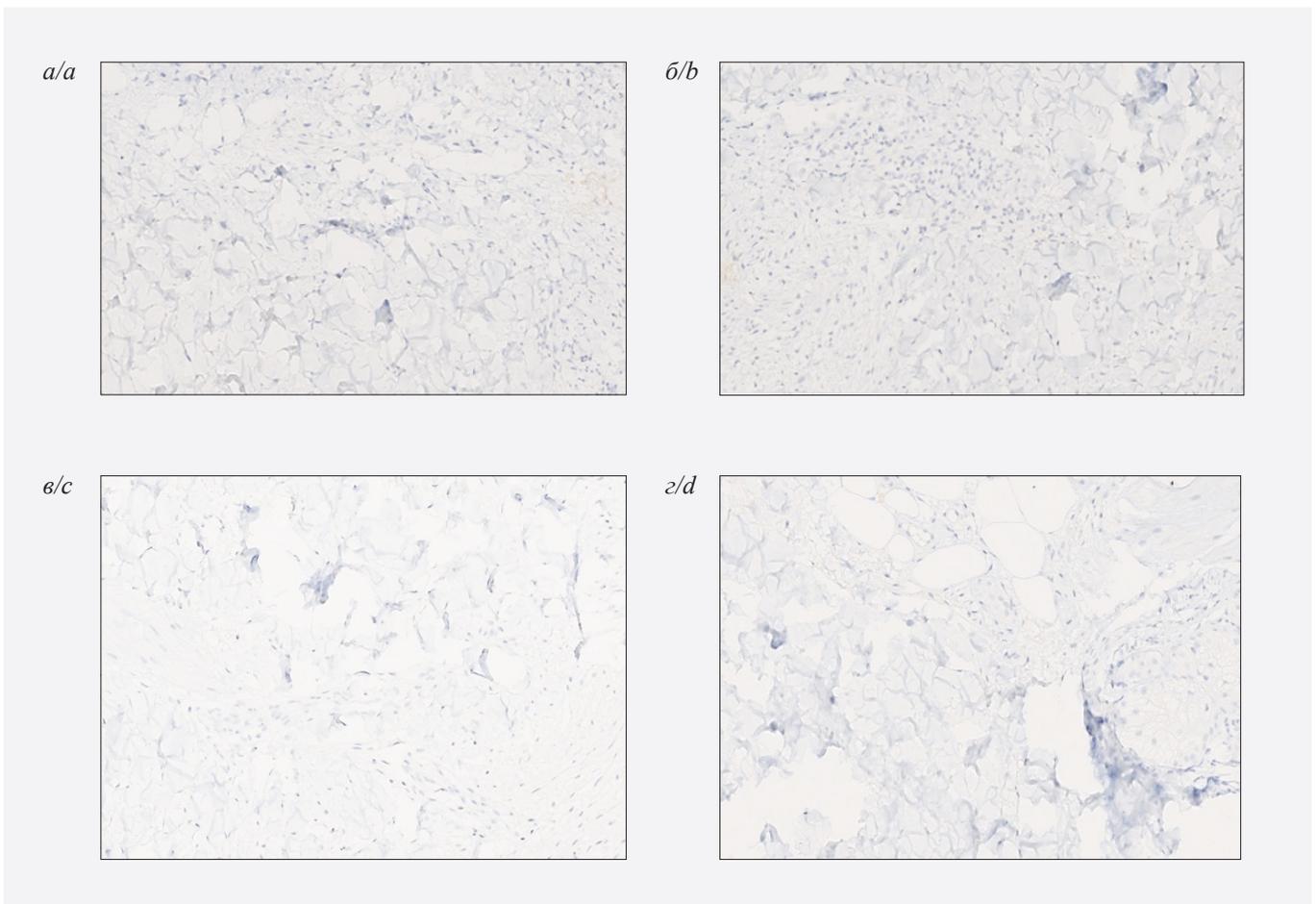


Рисунок 6. Иммунофенотипирование воспалительного инфильтрата в области имплантации АДМ (а, б) и Permacol™ (в, з). Отрицательная реакция с антителами к CD3 (а, в) и CD68 (б, з). Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция, ув.  $\times 200$

Figure 6. Immunophenotyping of the inflammatory infiltrate in the area of ADM (a, б) and Permacol™ (c, d) implantation. Negative reaction with antibodies to CD3 (a, c) and CD68 (b, d). Streptavidin-peroxidase immunohistochemical reaction (magnification  $\times 200$ )

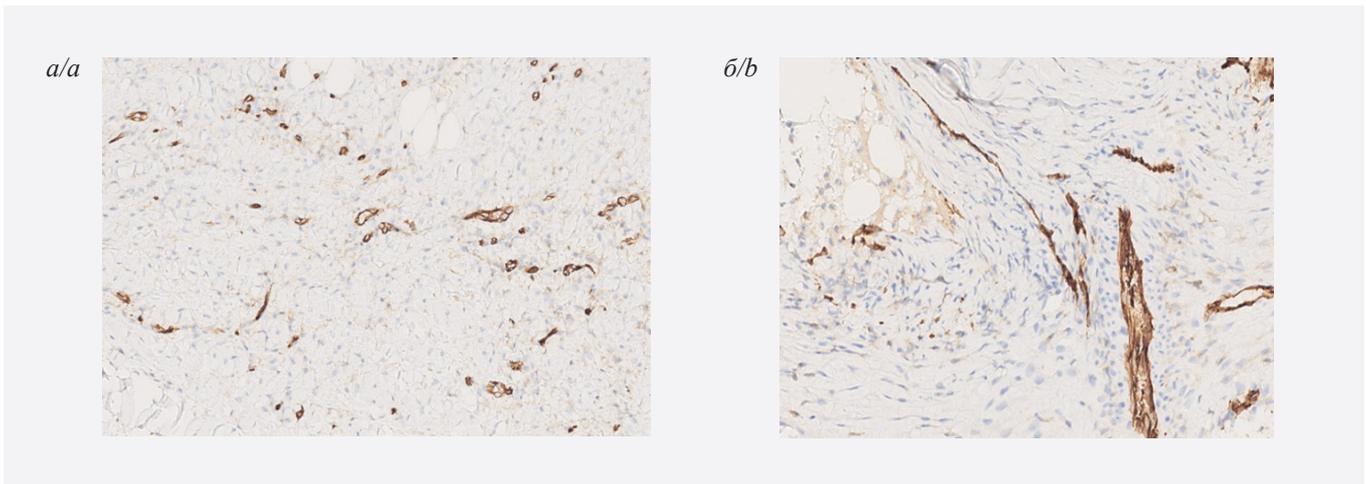


Рисунок 7. CD31-позитивные клетки в стенках капилляров, присутствующих в АДМ (а) и в Permacol™ (б). Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция, ув.  $\times 200$   
 Figure 7. CD31-positive cells in ADM (a) and Permacol™ (b) capillary walls. Streptavidin-peroxidase immunohistochemical reaction (magnification  $\times 200$ )

Экспрессия молекул PECAM-1 (CD31) – рецептора эндотелиальных клеток – была положительной в большей части полей зрения, что можно расценивать как отсутствие феномена эндотелиальной дисфункции и адекватную работу микроциркуляторного русла в области имплантации (рис. 7).

### Обсуждение

В результате исследования был разработан и протестирован биологический материал для герниопластики на основе внеклеточного матрикса дермы свиньи. В качестве контроля был использован Permacol™ – биологический имплантат свиной дермы, химически стабилизированный путем сшивания гексаметилендиизоцианатом для увеличения плотности коллагеновых волокон и сроков биодеградации [10]. В некоторых исследованиях на животных было показано, что сшитые материалы более долговечны в процессе ремоделирования по сравнению с несшитым биологическим материалом, поскольку считается, что сшивка стабилизирует ее от биодеградации под действием коллагеназы. Исследования на животных, в которых сравнивались гистологические эффекты сшивки, пришли к выводу, что, хотя сшивка влияет на клеточную инфильтрацию и неоваскуляризацию, данные изменения в течение длительного периода наблюдения не имеют достоверных различий с несшитыми материалами [11].

Полученный АДМ обладал необходимыми биологическими и механическими характеристиками для применения в качестве хирургического имплантата, что было подтверждено гистологическим окрашиванием для определения эффективности процедуры децеллюляризации. Как показано на рисунке 1б, клетки и клеточные компоненты были успешно удалены из ткани после обработки ферментами и детергентами. Данные количественного определения ДНК согла-

суются с результатами гистологического анализа, поскольку содержание ДНК составило не больше 50 нг на 1 мг сухого веса, что соответствовало признанному критерию качества децеллюляризации [12].

Исследования цитотоксичности показали, что АДМ имел процент жизнеспособности не менее 70, что в соответствии с критериями стандарта ISO10993-5 является допустимым значением при оценке биосовместимости материалов [12].

При проведении герниопластики методом sublay прямой контакт между имплантируемым материалом и органами брюшной полости неизбежен. Это может спровоцировать воспалительную реакцию, приводящую к образованию спаек в брюшной полости. В контрольной и опытной группах животных не было обнаружено образования спаек, однако в исследовании R. Kaufmann и соавт. (2019) было отмечено, что в группах животных, которым имплантировали Permacol™, процент спаек был значительно выше (63–90%) по сравнению с несшитым материалом Strattice (0–5%) через 180 дней после имплантации [8]. Поскольку разрастания соединительной ткани могут привести к серьезным осложнениям у пациентов, необходимо подобрать такой материал, который минимизирует образование спаек при внутрибрюшинной имплантации.

Незначительное нарушение целостности волокон коллагена в АДМ, согласно полученным гистологическим данным, привело к снижению параметров напряженности и начального модуля упругости в сравнении с нативной дермой и Permacol™. При децеллюляризации нативной ткани механические свойства должны быть затронуты как можно меньше, чтобы сохранить прочность и стабильность материала [13].

В исследовании M.C. Bottino и соавт. (2010) было обнаружено, что повышение стабильности и механических свойств имплантируемых биологических

материалов влияет на ускорение ангиогенеза, ремоделирование тканей и активизацию миграции клеток [14]. С целью дополнительной стабилизации децеллюляризованных тканей, их сшивают химическими веществами (генипином, глутаровым альдегидом, гексаметилендиизоцианатом и др.) [15].

Однако есть недостатки, которые возникают в результате применения данных химических агентов. Например, использование генипина, несмотря на его оптимальные сшивающие свойства, экономически не выгодно и придает коллагену более темный цвет, кроме того глутаровый альдегид и гексаметилендиизоцианат являются достаточно токсичными веществами [7, 15].

Несмотря на то что некоторые биологические материалы свиного происхождения являются сшитыми, изменения клеточной инфильтрации, биодеградации имплантируемого материала, ангиогенез, целостность и прочность участка восстановления не зависят от присутствия в их составе сшивающих агентов, что было доказано в нашем исследовании. Через 120 сут. диапазон показателей клеточной инфильтрации, наблюдаемый для материалов Permacol™ и АДМ, демонстрировал активацию клеточной инфильтрации от периферии каркаса к центру материала. Результаты ИГХ в обеих группах также подтвердили наличие ангиогенеза. Ранее было описано, что ремоделирование и рассасывание несшитых сеток происходит через 4–6 мес. после имплантации [16, 17], что частично наблюдалось и в проведенном нами исследовании, при этом результаты опытной группы были идентичны результатам контрольной группы. Отсутствие развития соединительнотканной капсулы в каждой группе свидетельствовало о положительной реакции организма на имплантацию инородного материала. В зоне имплантации АДМ у опытного животного на 120-е сут. не были обнаружены макрофаги, которые могут быстро разрушить материал имплантата, при этом отмечалось образование собственной соединительной ткани.

Несмотря на преимущества, получаемые от применения сшивающих агентов, разработанный АДМ обладает необходимой упругостью и эластичностью, что позволяет моделировать материал по размерам дефекта и удобно располагать в зоне имплантации.

### Заключение

Таким образом, АДМ продемонстрировал оптимальные ремоделирующие характеристики наряду с уже существующим на рынке хирургическим имплантом Permacol™. Гистологические данные границы ткань-имплантат коррелируют с морфологическими показателями прочности в двух группах. Однако сшитые материалы продемонстрировали значительно большую жесткость по сравнению с АДМ и брюшной стенкой свиньи через 120 дней после имплантации.

В клинической практике это может приводить к усилению болевого синдрома и ощущению инородного материала у пациентов. АДМ продемонстрировал наилучший баланс между биоинтеграцией и ремоделированием соединительной ткани, вызывая при этом минимальную реакцию на инородное тело в отдаленные сроки после имплантации. Разработанный АДМ рекомендуется для проведения клинических исследований и регистрации в качестве изделия медицинского назначения для закрытия дефектов брюшной стенки.

### Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам вивария ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, сотруднику ветеринарного центра «Вита» В.П. Бойко и а также О.А. Москалюк и коллективу ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна».

### Acknowledgements

We thank the staff of the Kuban State Medical University vivarium, V.P. Boyko and O.A. Moskalyuk (Vita veterinary center), and the staff of the Saint Petersburg State University of Industrial Technologies and Design.

### Литература/References

1. Гуменюк С.Е., Губиш А.В., Попов А.Ю. и др. Сравнительный анализ качества в жизни пациентов при различных вариантах герниопластики в лечении грыж живота. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;1(2):61–65. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-61-65>
2. Gumenyuk SE, Gubish AV, Popov AYU, et al. Long-term results of various treatment options for ventral hernias. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017;1(2):61–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-61-65>
3. Milburn ML, Holton LH, Chung TL, et al. Acellular dermal matrix compared with synthetic implant material for repair of ventral hernia in the setting of peri-operative Staphylococcus aureus implant contamination: a rabbit model. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008;9(4):433–442. PMID: 18759680. <https://doi.org/10.1089/sur.2007.044>
4. Novitsky YW, Orenstein SB, Kreutzer DL. Comparative analysis of histopathologic responses to implanted porcine biologic meshes. *Hernia*. 2014;18(5):713–721. PMID: 24370604. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1203-7>
5. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Миллер С.В. и др. Первые результаты и перспективы клинического применения биополимеров нового класса в хирургии. *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология*. 2012;5(4):387–403.
6. Vinnik YuS, Markelova NM, Miller SV, et al. The first results of application of novel biopolymers in surgery and medicine and their potentials. *Journal of Siberian Federal University. Biology*. 2012;5(4):387–403. (In Russ.).
7. Wang See C, Kim T, Zhu D. Hernia mesh and hernia repair: a review. *Engineered Regeneration*. 2020;1:19–33. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.05.002>
8. Исаева Е.В., Бекетов Е.Е., Аргучинская Н.В., Иванов С.А., Шерай П.В., Каприн А.Д. Децеллюляризованный внеклеточный матрикс для тканевой инженерии (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2022;14(3):57–69. PMID: 37064810. PMCID: PMC10090917. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.07>

Isaeva EV, Beketov EE, Arguchinskaja NV, Ivanov SA, Shegay PV, Kaprin AD. Decellularized extracellular matrix for tissue engineering (review). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2022;14(3):57–69. (In Russ.). PMID: 37064810. PMCID: PMC10090917. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.07>

7. Zhang X, Chen X, Hong H, Hu R, Liu J, Liu C. Decellularized extracellular matrix scaffolds: recent trends and emerging strategies in tissue engineering. *Bioact Mater.* 2021;10:15–31. PMID: 34901526. PMCID: PMC8637010. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.09.014>

8. Kaufmann R, Jairam AP, Mulder IM, et al. Non-cross-linked collagen mesh performs best in a physiologic, noncontaminated rat model. *Surg Innov.* 2019;26(3):302–311. PMID: 30834819. PMCID: PMC6535808. <https://doi.org/10.1177/1553350619833291>

9. de Castro Brás LE, Shurey S, Sibbons PD. Evaluation of crosslinked and non-crosslinked biologic prostheses for abdominal hernia repair. *Hernia.* 2012;16(1):77–89. PMID: 21805341. PMCID: PMC3266498. <https://doi.org/10.1007/s10029-011-0859-0>

10. Cheng AW, Abbas MA, Tejirian T. Outcome of abdominal wall hernia repair with biologic mesh: Permacol™ versus Stratattice™. *Am Surg.* 2014;80(10):999–1002. PMID: 25264647.

11. Cavallo JA, Greco SC, Liu J, Frisella MM, Deeken CR, Matthews BD. Remodeling characteristics and biomechanical properties of a crosslinked versus a non-crosslinked porcine dermis scaffolds in a porcine model of ventral hernia repair. *Hernia.* 2015;19(2):207–218. PMID: 23483265. PMCID: PMC3883946. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1070-2>

12. Bühler NE, Schulze-Osthoff K, Königsrainer A, Schenk M. Controlled processing of a full-sized porcine liver to a decellularized matrix in 24 h. *J Biosci Bioeng.* 2015;119(5):609–613. PMID: 25468420. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2014.10.019>

13. Reing JE, Brown BN, Daly KA, et al. The effects of processing methods upon mechanical and biologic properties of porcine dermal extracellular matrix scaffolds. *Biomaterials.* 2010;31(33):8626–8633. PMID: 20728934. PMCID: PMC2956268. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.07.083>

14. Bottino MC, Thomas V, Jose MV, Dean DR, Janowski GM. Acellular dermal matrix graft: synergistic effect of rehydration and natural crosslinking on mechanical properties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010;95(2):276–282. PMID: 20842698. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31711>

15. Mulier KE, Nguyen AH, Delaney JP, Marquez S. Comparison of Permacol™ and Stratattice™ for the repair of abdominal wall defects. *Hernia.* 2011;15(3):315–319. PMID: 21234626. <https://doi.org/10.1007/s10029-010-0777-6>

16. Chen Y, Dan N, Wang L, Liu X, Dan W. Study on the cross-linking effect of a natural derived oxidized chitosan oligosaccharide on the porcine acellular dermal matrix. *RSC Advances.* 2016;6(44):38052–38063. <https://doi.org/10.1039/C6RA03434A>

17. Melman L, Jenkins ED, Hamilton NA, et al. Early biocompatibility of crosslinked and non-crosslinked biologic meshes in a porcine model of ventral hernia repair. *Hernia.* 2011;15(2):157–164. PMID: 21222009. PMCID: PMC3783088. <https://doi.org/10.1007/s10029-010-0770-0>

## Сведения об авторах

**Мелконян Карина Игоревна**, к. м. н., доцент, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

**Русинова Татьяна Викторовна**, к. б. н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

**Асякина Алевтина Сергеевна**, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5596-7783>

**Солоп Елизавета Александровна**, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

**Фоменко Александра Анатольевна**, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9329-3409>

**Чупрынин Глеб Павлович**, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

## Финансирование

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00199.*

## Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Author credentials

**Karina I. Melkonian**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

**Tatyana V. Rusinova**, Cand. Sci. (Bio.), Researcher, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

**Alevtina S. Asyakina**, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5596-7783>

**Elizaveta A. Solop**, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

**Alexandra A. Fomenco**, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9329-3409>

**Gleb P. Chuprynin**, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

**Funding:** *The study was supported by grant No. 22-25-00199 from the Russian Science Foundation.*

**Conflict of interest:** *none declared.*