

## Влияния полипропиленовой сетки на локальную и системную продукцию цитокинов при торакопластике в эксперименте

© С.А. БЕЛОВ<sup>1</sup>, А.А. ГРИГОРЮК<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Приморский краевой противотуберкулезный диспансер, Владивосток, Российская Федерация

<sup>2</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

**Обоснование.** Остается не до конца изученным вопрос об иммунной реактивности организма при применении сетчатых имплантатов при пластике каркаса грудной клетки.

**Цель.** Оценивали влияние сетчатого эндопротеза из полипропилена «Surgipro» на системную и локальную продукцию цитокинов после реконструкции каркаса грудной клетки.

**Методы.** Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар массой 250±50 грамм (n=21). Основную группу составили крысы с мышечно-аponeвротической пластикой (n=9), группа сравнения - животные, которым произведена пластика грудной клетки после удаления заднего отрезка IV ребра размером 1,0 см с наложением поверх дефекта сетки (n=9). Контролем служили здоровые крысы без оперативного вмешательства (n=3). Животных выводили из опыта на 1, 10 и 30 сутки с момента операции. Определение цитокинов ФНО-α, IFN-γ и ИЛ-10 в сыворотке крови и биоптате послеоперационного рубца производили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Установлено, что в эксперименте пластика каркаса грудной клетки влияет на системную и локальную продукцию цитокинов ФНО-α, IFN-γ и ИЛ-10. Зарегистрировано более интенсивное повышение сывороточных и локальных противовоспалительных цитокинов при применении имплантата (p>0,05). При этом выработка противовоспалительного ИЛ-10 фиксировалась на значениях ниже контрольных (p>0,05).

**Заключение.** Проведенное экспериментальное исследование выявило, что применение сетчатого эндопротеза при восстановлении дефекта каркаса грудной клетки вызывает более выраженную системную и локальную продукцию цитокинов ФНО-α, IFN-γ и снижает выработку ИЛ-10.

**Ключевые слова:** цитокины; торакопластика; полипропиленовая сетка; воспалительная реакция; крысы

## Influence of Polypropylene Mesh on Local and Systemic Production of Cytokines During Thoracoplasty in Experiment

© S.A.BELOV<sup>1</sup>, A.A. GRIGORYUK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Seaside regional antituberculous dispensary, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Introduction.** The question of the body's immune reactivity when using mesh implants for plastic surgery of the chest frame remains not fully understood.

**Aims.** The effect of the polypropylene mesh endoprosthesis "Surgipro" on systemic and local cytokine production after reconstruction of the chest frame was evaluated.

**Materials and methods.** The work was performed on male Wistar rats weighing 250 ± 50 grams (n=21). The main group consisted of rats with musculo-aponeurotic plasty (n=9), the comparison group consisted of animals that underwent chest plasty after removal of the posterior segment of the IV rib measuring 1.0 cm and overlapping over the mesh (n=9). Healthy rats without surgery served as control (n=3). The animals were taken out of the experiment on days 1, 10 and 30 after the operation. Determination of cytokines TNF-α, IFN-γ and IL-10 in the blood serum and biopsy of the postoperative scar was performed by the method of enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** It was found that in the experiment, the plastic of the chest frame affects the systemic and local production of cytokines TNF-α, IFN-γ and IL-10. A more intense increase in serum and local anti-inflammatory cytokines was recorded with the use of the implant (p>0.05). At the same time, the production of anti-inflammatory IL-10 was recorded at values below the control (p>0.05).

**Conclusions.** The conducted experimental study revealed that the use of a mesh endoprosthesis in the restoration of a defect in the thoracic frame causes more pronounced systemic and local production of cytokines TNF-α, IFN-γ and reduces the production of IL-10.

**Keywords:** cytokines; thoracoplasty; polypropylene mesh; inflammatory response; rat

Восстановление дефекта костного каркаса грудной клетки необходимо для обеспечения биомеханики дыхания и защиты внутренних органов. В отечественной и зарубежной хирургии накоплен значительный опыт применения синтетических трансплантатов, способных обеспечить стабильность грудной клетки. В основном исследователи подчеркивают преимуще-

ства применения плетеного полипропилена с разнонаправленной эластичностью, которая обладает необходимой ригидностью, инертностью, пластичностью и рентгенпрозрачностью [4, 7].

В процессе восстановления целостности поврежденных тканей участвуют не только клеточные элементы, но и факторы иммунной системы. Цитокины

обеспечивают взаимодействие Т-, В-лимфоцитов и макрофагов в иммунном ответе, регулируя заживление раны, способствуя формированию послеоперационного рубца [3]. Цитокины IFN- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , секретируемые макрофагами и моноцитами, обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа, а ИЛ-10 ингибирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов [2, 5, 6]. Однако остается не до конца изученным вопрос об иммунной реактивности организма при применении сетчатых имплантатов в пластической хирургии грудной клетки [1, 7].

### Цель

Экспериментальное изучение влияния полипропиленовой сетки «Surgipro - SPM-149» на локальную и системную продукцию цитокинов при торакопластике.

### Материалы и методы

Материалом для экспериментальных исследований явились крысы линии Вистар – 21 самец массой 200-250 г. Поставка крыс осуществлялась из вивария Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток. Животные были распределены на 3 группы:

1 группа – основная (9 крыс), которым произведена мышечно-апоневротическая пластика грудной клетки после удаления заднего отрезка IV ребра размером 1,0 см;

2 группа – сравнения (9 крыс), которым произведена пластика грудной клетки после удаления заднего отрезка IV ребра размером 1,0 см с наложением поверх дефекта полипропиленовой сетки «Surgipro - SPM-149» размером 1,0x1,0 см;

3 группа – контроля (3 крысы), интактные.

Животных выводили из опыта на 1, 10 и 30 сутки с момента операции. Вырезали лоскут ткани, содержащий мышечно-апоневротический рубец с имплантатом. Осуществляли забор сыворотки крови. Эксперимент проводился со строгим соблюдением требований

Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. В постановке опытов руководствовались требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. Исследование одобрено междисциплинарным этическим комитетом.

Определение цитокинов ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , ИЛ-10 в сыворотке крови и мышечно-апоневротическом рубце производили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов: Rat «R&D Diagnostics Inc.». Биоптаты мышечно-апоневротического рубца фиксировали в формалине по стандартной методике, готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином, метиленовым синим и определяли клеточный состав.

Математическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 и SPSS 12.0. Для представления данных рассчитывалось среднее значение показателя и стандартное отклонение. При выполнении условия нормальности распределения (тест Колмогорова-Смирнова) статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

### Результаты

Исследование сыворотки крови в группе контроля (n=3) определило показатели цитокинов ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , и ИЛ-10 на уровне 0,36±0,02 пг/мл, 2,45±0,12 пг/мл и 5,39±0,18 пг/мл. Концентрация цитокинов в мышечно-апоневротическом слое зарегистрирована на цифрах 1,12±0,04 пг/мл, 1,4±0,09 пг/мл и 1,6±0,13 пг/мл, соответственно.

В экспериментальной группе исследования с мышечно-апоневротической пластикой в сыворотке крови отмечено увеличение уровня ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и ИЛ-10 с первых суток. Степень изменений, в сравнении с

**Таблица 1.** Концентрация цитокинов в сыворотке крови, пг/мл (M±m)

**Table 1.** Concentration of cytokines in blood serum, pg/ml (M±m)

Показатель / Index	Этап / Stage	1 группа / 1st group (n=9)	2 группа / 2nd group (n=9)
ФНО- $\alpha$ / TNF- $\alpha$	1-е сутки / 1st day	9,8±0,12†	10,58±0,24†*
	10-е сутки / 10th day	13,2±0,39†	14,4±0,1†*
	30-е сутки / 30th day	11,66±0,26†	11,84±0,17†
IFN- $\gamma$	1-е сутки / 1st day	11,68±0,28†	11,65±0,23†
	10-е сутки / 10th day	15,14±0,32†	18,11±0,13†*
	30-е сутки / 30th day	16,56±0,22†	18,03±0,04†*
ИЛ-10 / IL-10	1-е сутки / 1st day	8,56±0,1†	0,73±0,09†*
	10-е сутки / 10th day	13,16±0,07†	6,3±0,12†*
	30-е сутки / 30th day	11,1±0,2†	3,75±0,17†*

Примечание: † - значимая разница данных с группой контроля (p<0,05); \* - значимая разница данных с 1-й группой (p<0,05)

Note: † - significant difference in data with the control group (p<0,05); \* - significant difference in data with group 1 (p<0,05)

Таблица 2. Концентрация цитокинов в рубце, пг/мл (M±m)

Table 2. Concentration of cytokines in the rumen, pg/ml (M±m)

Показатель / Index	Этап / Stage	1 группа / 1st group (n=9)	2 группа / 2nd group (n=9)
ФНО-α / TNF-α	1-е сутки / 1st day	2,7±0,13†	3,11±0,07†*
	10-е сутки / 10th day	5,91±0,1†	13,24±0,37†*
	30-е сутки / 30th day	4,16±0,17†	5,69±0,26†*
IFN-γ	1-е сутки / 1st day	22,22±0,1†	24,03±0,09†*
	10-е сутки / 10th day	29,69±0,26†	38,51±0,27†*
	30-е сутки / 30th day	28,8±0,27†	29,07±0,16†*
ИЛ-10 / IL-10	1-е сутки / 1st day	0,95±0,05†	2,37±0,2†*
	10-е сутки / 10th day	3,41±0,13†	3,78±0,14†*
	30-е сутки / 30th day	0,55±0,11†	1,34±0,04*

Примечание: † - значимая разница данных с группой контроля (p<0,05); \* - значимая разница данных с 1-й группой (p<0,05)

Note: † - significant difference in data with the control group (p<0,05); \* - significant difference in data with group 1 (p<0,05)

контрольными данными, носила значимый характер и отмечалась во всех контрольных точках (p<0,05), достигая пика на 10-е сутки.

В группе с пластикой сетчатым имплантатом, в сыворотке крови зафиксированы повышенная продукция ФНО-α, IFN-γ (p<0,05) и снижение показателей ИЛ-10 относительно группы контроля (p<0,05), достигающих наивысших точек на 10-е сутки эксперимента.

При сравнении показателей цитокинов в 1-й и 2-й группах на 1-е, 10-е и 30-е сутки с момента операции отмечены статистически значимые различия (p<0,05) практически по всем измерениям (табл. 1).

Исследование экспрессии цитокинов в рубце свидетельствует о том, что после мышечно-апоневротической пластики отмечена гиперпродукция ФНО-α и IFN-γ (p<0,05), относительно группы контроля. При этом снижаются показатели противовоспалительного цитокина (p<0,05).

Полученные данные при торакопластике сетчатым имплантатом так же указывают на гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и снижение концентрации ИЛ-10 в рубце, относительно группы контроля (p>0,05).

Пиковая продукция цитокинов в обеих опытных группах зарегистрирована на 10-е сутки эксперимента. Разница между показателями цитокинов 1-й и 2-й групп статистически значима на 1-е, 10-е и 30-е сутки с момента операции (p<0,05) и отражена в таблице 2.

Сравнение показателей экспрессии провоспалительных цитокинов при торакопластике сетчатым имплантатом в сравнении с пластикой местными тканями установило статистически значимые различия в сторону увеличения (p<0,05) во всех точках контроля. При этом, снижение уровня цитокина ИЛ-10 при мышечно-апоневротической пластике в разы отличается от пластики имплантатом (p<0,05).

Изучение процессов, происходящих в грудной стенке и плевральной полости после пластики с синтетическим сетчатым имплантатом, показало, что на 10-е и 30-е сутки в биоптатах наблюдается морфологическая картина острого асептического воспаления,

приводящая к развитию сращений между поверхностью легкого и грудной стенкой.

### Обсуждение

Исследование подтвердило, что операция оказывает влияние на повышение системного уровня про- и противовоспалительных цитокинов во всех экспериментальных группах в ответ на хирургическое вмешательство. Выраженная системная продукция ФНО-α способствует быстрой регенерации раны, из-за способности данного цитокина вызывать генерацию активных форм кислорода фагоцитами, увеличивать секрецию простагландинов, оказывать хемотаксическое действие на различные клетки, обуславливать синтез белков острой фазы воспаления и активировать апоптоз поврежденных клеток [8, 9].

Экспрессия показателей цитокинов ФНО-α и IFN-γ в сыворотке крови и биоптате при различных способах операции носила равнонаправленный характер и значимо отличалась от контрольных данных в сторону увеличения (p<0,05).

Однако при торакопластике сетчатым имплантатом отмечено снижение системной продукции ИЛ-10. Кроме того, сетка снижала локальную продукцию противовоспалительного цитокина, что по нашему мнению свидетельствует о локальной реактогенности полипропиленового имплантата. При этом исследование локальной продукции ИЛ-10 в группе с мышечно-апоневротической пластикой, также выявило уменьшение в несколько раз концентрации противовоспалительного цитокина с первых суток (p<0,05).

Таким образом, согласно полученным нами данным, оперативное вмешательство на грудной стенке приводит к увеличению уровня провоспалительных цитокинов с первых суток, что свидетельствует о системной воспалительной реакции. При этом выработка противовоспалительного ИЛ-10 фиксировалась на значениях ниже контрольных, что свидетельствует, по нашему мнению о снижении супрессивной активности цитокина в подавлении местной и системной воспалительной реакции.

## Заключение

Проведенное экспериментальное исследование выявило, что применение сетчатого эндопротеза при восстановлении дефекта каркаса грудной клетки вызывает более выраженную системную и локальную продукцию цитокинов ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и снижает выработку ИЛ-10.

## Список литературы

1. Григорюк А.А., Белов С.А., Григорюк Л.Н. Влияние гиперлипидемии на локальное содержание цитокинов в зоне имплантации синтетических материалов. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018; 11(4): 285-290. DOI:10.18499/2070-478X-2018-11-4-285-290
2. Григорюк А.А., Турмова Е.П., Белов С.А. Мониторинг цитокинового профиля при применении рассасывающихся эксплантатов, используемых в абдоминальной пластике – экспериментальное исследование. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 2: 37-41.
3. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. *Медицинские новости*. 2017; 9: 3-7.
4. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Волова Л.Т. Активация перитонеальных макрофагов крысы на поверхности эндопротезов, применяемых для герниопластики. *Технологии живых систем*. 2013; 10(8): 84-89.
5. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов цитокинов регуляторных молекул воспаления. *Цитокины и воспаление*. 2005; 4(1): 3-10.
6. Милякова М.Н., Пономарева Ю.В., Грибкова О.В., Сарбаева Н.Н., Лимарева Л.В., Богущ В.В. Функциональные особенности макрофагов при взаимодействии с имплантатами для герниопластики. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 3: 189. DOI:10.17513/spno.24856
7. Чернушенко Е.Ф., Кадан Л.П., Панасюкова О.Р., Петишкина Н.В., Цыганкова Л.М. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких. *Український пульмонологічний журнал*. 2010; 2: 39-43.
8. Barbarin V., Xing Z., Delos M., Lison D., Huaux F. Pulmonary overexpression of IL-10 augments lung fibrosis and Th2 responses induced by silica particles. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2005; 288(5): L841-48. DOI:10.1152/ajplung.00329.2004
9. Newton MR, Askeland EJ, Andresen ED, Chehval VA, Wang X, Askeland RW. Anti-interleukin-10R1 monoclonal antibody in combination with bacillus Calmette-Guérin is protective against bladder cancer metastasis in a murine orthotopic tumour model and demonstrates systemic specific anti-tumour immunity. *Clinical and experimental immunology*. 2014 Jul; 177(1): 261-68. DOI:10.1111/cei.1231

## Информация об авторах

1. Белов Сергей Анатольевич - к.м.н., торакальный хирург 4-го легочного хирургического отделения ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер, e-mail: info@pkpd.ru
2. Григорюк Александр Анатольевич - к.м.н., доцент кафедры Института Хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, e-mail: mail@tgmu.ru

## Дополнительная информация

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## References

1. Grigoryuk AA, Belov SA, Grigoryuk LN. The Effect of Hyperlipidemia on the Local Content of Cytokines in the Zone of Implantation of Synthetic Materials. *Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii*. 2018; 11(4): 285-290. (in Russ.) DOI:10.18499/2070-478X-2018-11-4-285-290
2. Grigoryuk AA, Turmova EP, Belov SA. Monitoring of the cytokine profile when applying resorbable explants used in abdominal plastics - experimental study. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2013; 2: 37-41. (in Russ.)
3. Kashtal'yan OA, Ushakova LYU. Cytokines as a universal system of regulation. *Medicinskie novosti*. 2017; 9: 3-7. (in Russ.)
4. Sarbaeva NN, Ponomareva YUV, Volova LT. Activation of rat peritoneal macrophages on the surface of endoprosthesis used for hernioplasty. *Tekhnologii zhivyyh sistem*. 2013; 10(8): 84-89. (in Russ.)
5. Simbirev AS, Gromova AYU. Functional polymorphism of cytokine genes of regulatory molecules of inflammation. *Citokiny i vospalenie*. 2005; 4(1): 3-10. (in Russ.)
6. Milyakova MN, Ponomareva YUV, Gribkova OV, Sarbaeva NN, Limareva LV, Bogush VV. Functional features of macrophages during interaction with implants for hernioplasty. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 3: 189. (in Russ.) DOI:10.17513/spno.24856
7. Chernushenko EF, Kadan LP, Panasyukova OR, Petishkina NV, Cygankova LM. Cytokines in the evaluation of the immune system in patients with pulmonary tuberculosis. *Ukrain'skij pul'monologichnij zhurnal*. 2010; 2: 39-43. (in Ukr.)
8. Barbarin V, Xing Z, Delos M, Lison D, Huaux F. Pulmonary overexpression of IL-10 augments lung fibrosis and Th2 responses induced by silica particles. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2005 May; 288(5): L841-48. DOI:10.1152/ajplung.00329.2004
9. Newton MR, Askeland EJ, Andresen ED, Chehval VA, Wang X, Askeland RW. Anti-interleukin-10R1 monoclonal antibody in combination with bacillus Calmette-Guérin is protective against bladder cancer metastasis in a murine orthotopic tumour model and demonstrates systemic specific anti-tumour immunity. *Clinical and experimental immunology*. 2014 Jul; 177(1): 261-68. DOI:10.1111/cei.1231

## Information about the Authors

1. Sergei Anatolievich Belov - Ph.D., thoracic surgeon of the 4th pulmonary surgical department of the seaside regional antituberculous dispensary, e-mail: info@pkpd.ru
2. Alexander Anatolievich Grigoryuk - Ph.D., associate professor of the department of Surgery Institute of the Pacific State Medical University, e-mail: mail@tgmu.ru

## Цитировать:

Белов С.А., Григорюк А.А. Влияния полипропиленовой сетки на локальную и системную продукцию цитокинов при торакопластике в эксперименте. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2021; 14: 2: 124-127. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-124-127.

## To cite this article:

Belov S.A., Grigoryuk A.A. Influence of Polypropylene Mesh on Local and Systemic Production of Cytokines During Thoracoplasty in Experiment. *Journal of experimental and clinical surgery* 2021; 14: 2: 124-127. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-124-127.