

Дискуссия / Discussion

Возможные механизмы развития флебитоподобной аномальной реакции (PLAR) после цианоакрилатной облитерации варикозных вен

А.Б. Санников¹, <https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>, aliplast@mail.ru

Е.В. Шайдаков^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7260-4968>, evgevyshaydakov@gmail.com

¹ Клиника инновационной диагностики «Медика»; 600031, Россия, Владимир, ул. Вокзальная, д. 24

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

³ Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

Резюме

На основании собственных исследований и обзора литературы авторы проводят анализ возможных клеточных механизмов развития воспалительной реакции после проведения облитерации варикозных вен цианоакрилатными клеевыми соединениями (ЦАО), получившей в зарубежных источниках название флебитоподобной аномальной реакции (phlebitis like abnormal reaction – PLAR). Несмотря на существующее мнение об «аномальном» характере воспалительной реакции, отмечается, что основные этапы ее развития в полной мере согласуются с известными на сегодня молекулярно-клеточными механизмами ответа биологических тканей на контакт с инородным антигенным веществом и носят закономерный характер. Причиной развития острого альтеративного воспаления в стенке вены является непосредственный контакт эндотелия с агрессивной средой, которой является цианоакрилат. Специфической чертой развития хронического воспаления в стенке вен является продуктивный межтучный его характер, сменяющийся пролиферативными процессами. Основную роль в развитии сменяющих друг друга этапов развития PLAR имеют моноцитарные, тучные и гигантские клетки инородных тел, а также механизмы, лежащие в основе регуляции функциональной активности этих клеток. На протяжении периода биodeградации цианоакрилата клеточное окружение его соответствует всем морфологическим признакам фагоцитомы, активность которой снижается по мере биodeградации цианоакрилата с одновременной соединительнотканной пролиферацией. В основе развития возможного хронического гранулематозного воспаления лежит локальный аутоиммунный процесс, сопряженный с образованием гигантских многоядерных эпителиоидных клеток (клеток Лангерганса). В заключении подчеркивается, что на сегодня при использовании различных цианоакрилатных соединений с целью клеевой облитерации вен, с учетом накопленных клинических данных и проведенных морфологических исследований, окончательные ответы на имеющиеся обоснованные возражения по поводу полной безопасности использования цианоакрилатов в клинической практике должны дать фундаментальные иммуногистохимические и генетические исследования.

Ключевые слова: варикозные вены, нетермическая облитерация, цианоакрилаты, клеточный полиморфизм, флебит, гранулема, гиперчувствительность

Для цитирования: Санников АБ, Шайдаков ЕВ. Возможные механизмы развития флебитоподобной аномальной реакции (PLAR) после цианоакрилатной облитерации варикозных вен. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(2):223–248. <https://doi.org/10.21518/akh2023-004>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possible mechanisms of phlebitis-like abnormal reaction (PLAR) after cyanoacrylate obliteration of varicose veins

Alexander B. Sannikov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>, aliplast@mail.ru

Evgeniy V. Shaydakov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7260-4968>, evgevyshaydakov@gmail.com

¹ Innovation Diagnostic Clinic “MEDICA”; 24, Vokzalnaya St, Vladimir, 160031, Russia

² Petrov National Medical Center Research Centre; 68, Leningradskaya St, Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

³ Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185910, Russia

Abstract

Based on their own research and a review of the literature, the authors analyze the possible cellular mechanisms of the development of an inflammatory reaction after the obliteration of varicose veins with cyanoacrylate adhesive compounds (CAO), which received the name phlebitis- Like abnormal Reaction (PLAR) in foreign sources. Despite the existing opinion about the “abnormal” nature of the

inflammatory reaction, it is noted that the main stages of its development are fully consistent with the currently known molecular and cellular mechanisms of the response of biological tissues to contact with a foreign antigenic substance and are of a natural nature. The cause of the development of acute alternative inflammation in the vein wall is the direct contact of the endothelium with an aggressive environment, which is cyanoacrylate. A specific feature of the development of chronic inflammation in the vein wall is its productive inter-daily character, which is replaced by proliferative processes. The main role in the development of successive stages of PLAR development is played by monocytic, mast and giant cells of foreign bodies, as well as the mechanisms underlying the regulation of the functional activity of these cells. During the period of cyanoacrylate biodegradation, its cellular environment corresponds to all morphological features of a phagocytoma, whose activity decreases with the biodegradation of cyanoacrylate with simultaneous connective tissue proliferation. The development of possible chronic granulomatous inflammation is based on a local autoimmune process associated with the formation of giant multinucleated epithelioid cells (Langerhans cells). In conclusion, it is emphasized that today, when using various cyanoacrylate compounds for the purpose of adhesive obliteration of veins, taking into account the accumulated clinical data and morphological studies, the final answers to the existing reasonable objections about the complete safety of the use of cyanoacrylates in clinical practice should be given by fundamental immunohistochemical and genetic studies.

Keywords: varicose veins, non-thermal obliteration, cyanoacrylates, cellular polymorphism, phlebitis, granuloma, hypersensitivity

For citation: Sannikov SB, Shaydakov EV. Possible mechanisms of phlebitis-like abnormal reaction (PLAR) after cyanoacrylate obliteration of varicose veins. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(2):223–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2023-004>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Цианоакрилатная облитерация варикозных вен (ЦАО) относится к нетермическим методам устранения несостоятельных венозных магистралей при варикозной трансформации путем введения в их просвет клеевых адгезивов [1]. Основным и очевидным для всех преимуществом использования данного метода является отсутствие необходимости проведения тумесцентной анестезии, обязательной для выполнения эндовазальной лазерной или радиочастотной облитерации [2]. Высокая эффективность ЦАО в лечении варикозной болезни путем надежного выключения из кровотока некомпетентных магистральных стволов подкожных вен на сегодняшний день продемонстрирована в большом количестве исследований [3–8].

В первых исследованиях, датированных 2013–2017 гг., которые носили в т. ч. и маркетинговый характер, о развитии воспалительной реакции со стороны вен, подвергнутых ЦАО, не указывалось [4–7]. Отсутствовало упоминание о возможном развитии местных воспалительных реакций после проведения ЦАО и в наиболее значимом рандомизированном исследовании VeClose [5]. Сообщения J. Lawson et al. в 2013 г. и K. Gibson и B. Ferris в 2017 г. о возможном развитии местной воспалительной гиперчувствительной реакции на введение цианоакрилата после проведения облитерации вен с использованием клеевого соединения, представленного в системе VenaSeal, носили единичный характер [6, 7]. В связи с чем в представленных в 2017 г. рекомендациях по использованию для проведения ЦАО вен системы VenaSeal от производителя компании Medtronic был сделан вывод, «что наблюдаемая частота реакции гиперчувствительности к цианоакрилатному адгезиву на сегодняшний день составляет < 1 случая на 10 000 манипуляций» [8].

Ситуация изменилась после доклада I. Park et al., сделанного на 18-м Конгрессе Азиатской ассоциации сосудистых хирургов в Малайзии в 2017 г., в котором впервые прозвучало, что развитие воспалительной реакции в венах после проведения ЦАО на практике встречается гораздо чаще, чем это принято считать, и может достигать 25% случаев [9].

В последние годы о развитии флебитоподобной аномальной реакции (phlebitis-like abnormal reaction – PLAR) после ЦАО, выражающейся в ощущении боли и зуда, локальном появлении гиперемии кожи и паравазального отека вдоль большой подкожной вены (БПВ) различной степени интенсивности, было отмечено в исследованиях многих авторов [10–18].

О возникновении характерной эритематозной кожной реакции, как об одном из распространенных последствий проведения ЦАО варикозных вен на примере выполненных более 1200 манипуляций, сообщали S.A. Sumarli et al. в 2020 г. [15]. О возможном развитии инфекционно-гнойных осложнений со стороны паравазальных мягких тканей и кожи после ЦАО вен сообщили T.M. Proebstle et al. в 2015 г. и G.K. Yang et al. – в 2019 г. Процент этих осложнений, по данным авторов, составил 2 и 1,4% соответственно [12, 16]. O. Chen et al. в 2021 г. описали случай развития после ЦАО БПВ на голени протяженного инфекционного, подтвержденного БАК-посевом, тромбофлебита [17]. В 2022 г. M. Nishizawa был описан случай тяжелой септицемии, развившейся у пациента на 7-й день после проведения двусторонней тотальной ЦАО БПВ с образованием микроабсцедирующих очагов в большой поясничной мышце [18].

В России на сегодняшний день наибольшими данными с анализом непосредственных и отдаленных результатов проведения ЦАО варикозных вен

с использованием клеевого адгезива, представленных в системы VenaSeal, обладают Е.Л. Мурзина и соавт. (2020 г.) и О. Ширинбек (2021 г.). В соответствии с представленными ими данными частота развития PLAR различной степени выраженности составляет 23,2 и 12,5% соответственно [19, 20].

Использование метода ЦАО варикозных вен нижних конечностей в своей клинической практике мы начали с 2017 г., причем как с использованием клеевого адгезива, представленного в системе VenaSeal, так и отечественного цианоакрилатного соединения «Сульфакрилат», получившего на сегодняшний день название VenoGlue [21, 22]. К настоящему времени мы располагаем данными анализа результатов проведения ЦАО в общей сложности у 175 пациентов [22]. Однако уже на начальных этапах проведения исследований у нас сложилось мнение, что совокупная частота развития PLAR, включающая локальную гиперемию, боль и инфильтрацию паравазальных мягких тканей различной степени выраженности, встречается гораздо чаще, чем об этом сообщалось в ранее опубликованных исследованиях. Так, в соответствии с проведенным нами анализом оказалось, что развитие реактивного воспаления в вене, в просвет которой попадает цианоакрилат, являющийся по сути для стенки вены сильной агрессивной средой вне зависимости от вида адгезива и его количества, можно ожидать в 100% случаев. При этом в 64% наблюдений пациенты жалоб не предъявляли, отмечая в некоторых случаях в первые 2–5 дней лишь небольшое чувство потягивания вдоль вены. В 26% случаев у пациентов имело место развитие PLAR умеренной степени выраженности. В 7% случаев умеренная боль вдоль окклюзированной вены при движении и пальпации сопровождалась локальной гиперемией и инфильтрацией, а в 3% наблюдений у пациентов боль носила выраженный характер в покое с распространением признаков воспаления вдоль всего окклюзированного сегмента [22].

В последние годы в нескольких исследованиях была предпринята попытка определения зависимости частоты развития и степени выраженности PLAR от класса ХЗВ (по CEAP) и проявления симптомов ХБН (по VCSS), возраста и пола, наличия ожирения или аллергии в анамнезе, диаметра окклюзированных вен и их локализации, а также протяженности окклюзии [12–16]. Однако статистически значимых отличий частоты развития PLAR, в зависимости от предложенных в этих исследованиях критериев, получено не было [23].

С другой стороны, какая бы ни была взаимосвязь частоты и степени развития PLAR, разобраться в причинах ее появления без отчетливого понимания

клеточно-молекулярных механизмов, лежащих в основе реакции вен на цианоакрилат, с нашей точки зрения, не представляется возможным.

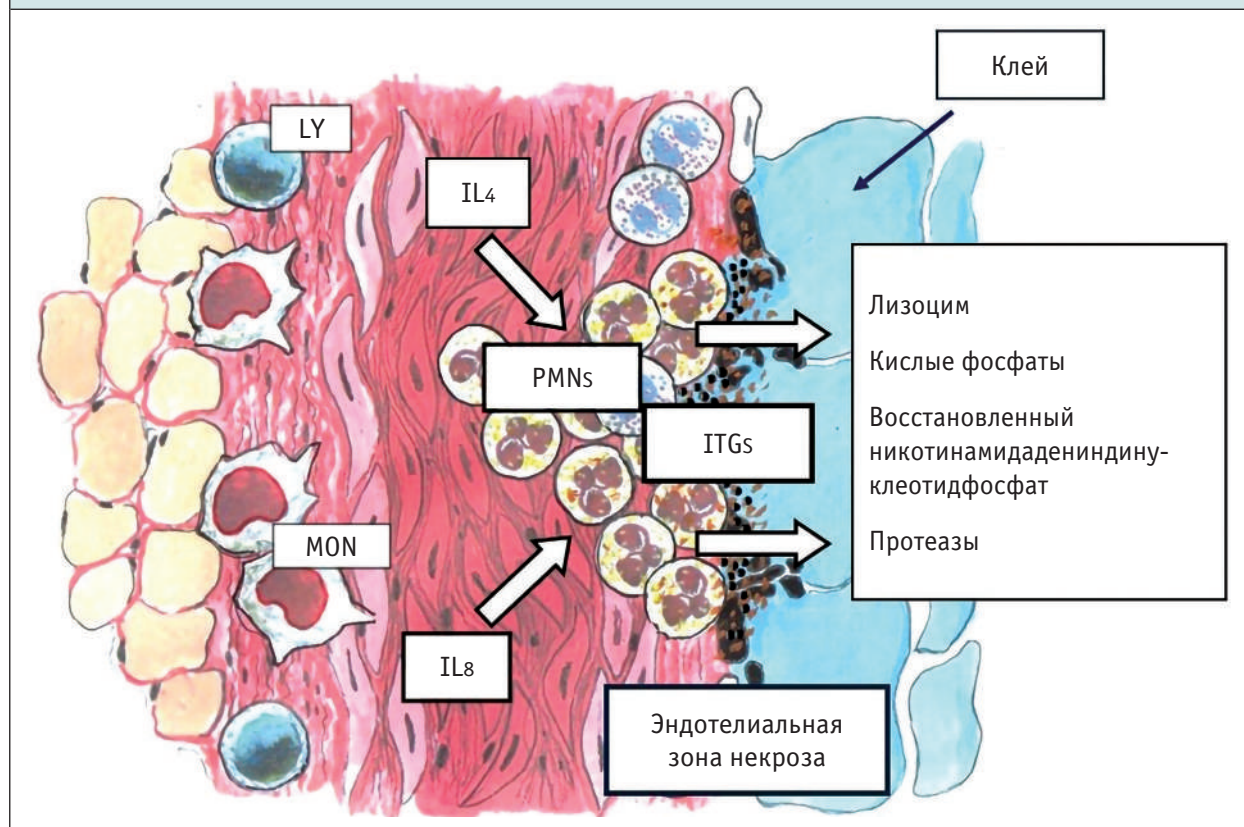
Изучением морфогенеза происходящих изменений в стенке и просвете вен после проведения ЦАО мы занимаемся практически с первых дней внедрения этого метода в клиническую практику. Некоторые полученные нами данные были уже опубликованы [21, 22, 24]. Однако многие частные моменты и общие теоретические аспекты, лежащие в основе развития PLAR и имеющие принципиальное значение, в этих публикациях не получили должного внимания. Отсутствует такой анализ и в многочисленных исследованиях наших зарубежных коллег.

По этой причине в данной публикации нами была предпринята попытка экстраполировать на наш частный случай самые современные концепции развития воспалительной реакции, в основе которых лежат установленные к настоящему времени клеточно-молекулярные, биохимические и даже генетические данные.

КОНТАКТ СТЕНКИ ВЕНЫ С ХИМИЧЕСКИМ АГЕНТОМ

Согласно полученным нами данным, первой реакцией сосудистой стенки на контакт с цианоакрилатом является классическая картина острого альтеративного воспаления, развивающегося в ответ на химический ожог с развитием острых некротических изменений интимы или острой дистрофии эндотелиальных клеток, контакт цианоакрилата с которыми был менее значимым. На границе контакта с цианоакрилатом в эндотелии наблюдаются множественные очаги некроза эндотелиальных клеток, достигающих до полной отслойки эндотелия от медики на протяженных участках. В эндотелии некротизированные клетки располагались мелкими группами или мозаично. Местный реактивный ответ с активизацией микроциркуляторного русла реализуется в расширении сосудов *vasa vasorum* и изменении проницаемости их стенки, что подтверждается скоплением клеточных элементов. Кроме того, в острую стадию альтеративного воспаления подтверждением присоединившегося экссудативного процесса является активное разрыхление венозной стенки, нарушение привычного слоистого строения медики с появлением единичных вакуолей в ней без наличия какой-либо специфической зернистости. Основным морфологическим ответом возникшей острой воспалительной реакции в стенке вены вслед за наступившими некротическими изменениями в интима является развитие ее клеточной инфильтрации, цитологический характер которой может быть

Рисунок 1. Стадия острого альтеративного воспаления развития реакции PLAR в стенке вен после ЦАО
Figure 1. The stage of acute alterative inflammation of the development of the PLAR reaction in the vein wall after CAO



Примечание. LY – лимфоциты; MON – моноциты; PMNs – полиморфноядерные лейкоциты; ITGs – белки интегрины; IL4, IL8 – основные лейкотриены хемотаксиса PMNs.

различным. Однако данный полиморфизм клеточного представительства в зависимости от сроков имеет свои специфические черты.

Первая линия атаки заключается в прибытии к очагу альтераций гранулоцитов крови и в первую очередь полиморфноядерных нейтрофилов (PMNs) (рис. 1).

Согласно последним данным, множественные гранулы цитоплазмы PMNs представляют собой первичные лизосомы, содержащие многочисленные ферменты, дегрануляция которых наступает при низких значениях pH. Этими ферментами являются кислая фосфатаза, β -глюкуронидаза, миелопероксидаза (NADPH-оксидаза), α -фукозидаза, 5-нуклеотидаза, арилсульфатаза, β -галактозидаза, α -маннозидаза, N-цетилглюкозаминидаза, лизоцим, нейтральные протеазы (катепсин-G, эластаза, коллагеназа, азуридин). Кроме того, азурофильные гранулы содержат антимикробные пептиды из числа дефензинов, кателицидинов, гранулофизин, лактоферрин и кислые гликозамингликаны [25].

Активное проникновение PMNs в ткани к очагу воспаления происходит наиболее простым путем

по градиенту различных провоспалительных молекул в ходе хемотаксиса. Главными факторами хемотаксиса нейтрофилов, направляющими их перемещение в ткани, являются лейкотриены IL-4 и IL-8. В процессе миграции нейтрофилов участвуют молекулы адгезии, а именно β 2-интегрины, P-и E-селектины, а также секретируемый нейтрофилами фермент эластаза [26, 27].

Выполняя роль биологического «пылесоса», нейтрофилы первыми и гораздо быстрее моноцитов прибывают в очаг воспаления, где в течение секунд способны развивать защитные метаболические реакции, в частности «окислительный взрыв», сопровождающийся продукцией активных форм кислорода. Эта способность нейтрофилов очень важна для их функционирования, поскольку позволяет им убивать и фагоцитировать агенты даже в бедных кислородом тканях, например в поврежденных или некротизированных тканях [27].

Достижения современной молекулярной биологии и генетики позволили к настоящему времени идентифицировать на поверхности нейтрофилов большое количество рецепторов: CD14 (рецептор липополисахарида),

2-интегрины (LFA-1, Mac-1 и p155/95), Fc-рецепторы (CD32 и CD16), рецепторы комплемента (CR1, Mac-1, CR4) и рецепторы факторов хемотаксиса. Нейтрофилы постоянно экспрессируют главный комплекс гистосовместимости I класса (MHC-I), а под действием некоторых цитокинов, таких как GM-CSF, начинают экспрессировать MHC-II. Нейтрофилы несут рецепторы для ключевых факторов, влияющих на их развитие, миграцию и активацию: G-CSF (главный регулятор развития нейтрофилов), IL-17 и IL-23, основного фактора хемотаксиса IL-8 (рецепторы CXCR1 и CXCR2), а также хемокина SDF-1, определяющего связь нейтрофилов с тканями (CXCR4) [27].

Активированные поврежденными тканями нейтрофилы начинают выделять большое количество цитокинов: провоспалительные (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-18, MIF и др.), иммунорегуляторные цитокины (IL-12, IL-21, IL-23, IL-27, TSLP и др.), противовоспалительные цитокины (IL-1ra, TGF β 1, TGF β 2), факторы ангиогенеза и фиброгенеза (VEGF, V8, HBEGF, FGF2, TGF α , HGF, ангиопоэтин), цитокины суперсемейства фактора некроза опухоли (TNF) и некоторые другие цитокины, такие как PBEF, амфирегулин, мидкин, онкостатин M, активин A, эндотелин [28].

Фагоцитирование поврежденных клеток нейтрофилами сопровождается неминуемой их гибелью, которая обусловлена отсутствием у них способности к активному обновлению своих лизосом [26]. По этой причине, фагоцитируя некротизированные эндотелиальные клетки с выстраиванием первой линии атаки, нейтрофилы очень быстро «понимают», что имеют дело с асептическим воспалением, развившемся в условиях контакта с чужеродным и явно не белковым для организма соединением, попытка фагоцитирования которого не сопровождается ответной реакцией с его стороны с выделением провоспалительных аминов. В связи с чем, выполнив свою работу, PMNs практически сразу «призывают» себе на помощь клеточный резерв из второй линии атаки, состоящий преимущественно из моноцитов.

Таким образом, лейкоцитарная нейтрофильная инфильтрация зоны контакта цианоакрилата с венозной стенкой после проведения ЦАО преследует следующие цели: лизис и фагоцитоз эндотелиальных клеток, подвергнутых альтерации; ограничение зоны воспаления; запуск каскадных молекулярно-клеточных механизмов активации моноцитов и дендритных клеток с подготовкой их к фагоцитозу инородного материала. В соответствии с нашими данными, временным рубежом развития этих морфологических изменений является срок от 1 до 5 дней. При этом начиная с 3-х сут. первичное обильное присутствие нейтрофилов на границе контакта цианоакрилата и сосудистой стенки начинает сменяться развитием моноцитарно-плазматической инфильтрации.

РАЗВИТИЕ МОНОЦИТАРНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ

В наших исследованиях основными клетками, на рубеже 5 дней наиболее активно реагирующими на процесс, происходящий в просвете вены, окклюзированной «Сульфакрилатом», были агранулоцитарные моноциты (MON) с примесью плазматических клеток, наиболее выраженная локализация которых изначально была представлена линейными их порядками в адвентиции и меди (рис. 2).

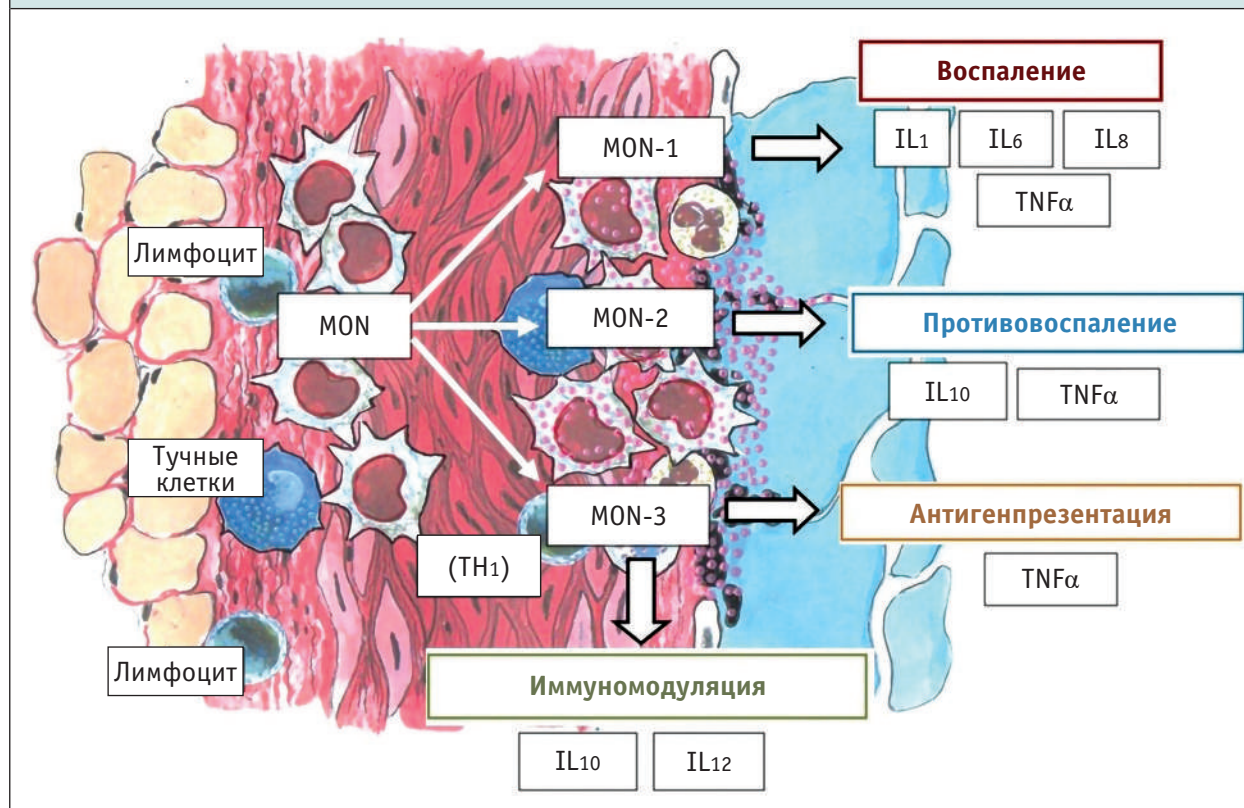
Отсутствие обильной эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрации венозной стенки в ответ на контакт с «Сульфакрилатом», а также патогистологической картины мукоидного или фибриноидного набухания в срок наблюдения от 3 до 14 дней свидетельствует об отсутствии развития выраженной реакции гиперчувствительности немедленного типа. Это, с нашей точки зрения, может служить доказательством относительной биологической инертности «Сульфакрилата» в отношении живых тканей. Единичные лейкоциты и лимфоциты в этот временной промежуток наблюдались крайне редко. Средний слой венозной стенки был отечен и разрыхлен, продолжала наблюдаться моноцитарно-плазматическая инфильтрация с примесью небольшого количества гранулоцитов. В срок от 14 до 30 дней в гистологических препаратах также отмечалась обильная моноцитарно-плазматическая инфильтрация [24].

Миграция моноцитов непосредственно к очагу воспаления происходит за счет активации расположенных на их мембране паттерн-распознающих рецепторов и рецепторов хемокинов. В цитоплазме моноцитов присутствует большое количество азурофильных везикул-лизосом (фагосом и фаголизосом). Наибольшая локализация лизосом отмечается в области пальцевидных выростов цитоплазмы, где они образуют фагоцитозные (пиноцитозные) вакуоли, в которые непосредственно и попадает фагоцитированный материал. После своей активации MON начинают секретировать провоспалительные цитокины [29].

Молекулярно-генетические исследования, проведенные на протяжении последних лет, на основании экспрессии на их мембранах рецепторов CD14 и CD16, молекул адгезии и рецепторов хемокинов позволили выделить как минимум три субпопуляции моноцитов (классические, промежуточные и неклассические). Определенная комбинация этих маркеров для различных субпопуляций моноцитов имеет различный характер [30].

Классические моноциты (MON-1) имеют в своей мембране маркеры, представленные паттерн-распознающими рецепторами CD14++CD16-. Эти моноциты, за счет присутствия на их мембране хемокинового рецептора с кодом CCR2, активно связывающего белок-транспортер MCP-1,

Рисунок 2. Стадия острого альтеративного воспаления развития реакции PLAR в стенке вен после ЦАО. Моноцитарно-клеточная инфильтрация стенки вены
Figure 2. The stage of acute alterative inflammation of the development of the PLAR reaction in the vein wall after CAO. Monocyte infiltration of the vein wall



Примечание. MON-1, MON-2, MON-3 – субпопуляции моноцитов; IL – основные провоспалительные и противовоспалительные цитокины (лейкотриены), выделяемые активированными моноцитами; TNFα – цитокин семейства фактора некроза опухоли; Th1 – единичные Т-хелперные лимфоциты.

первыми прибывают в очаг воспаления, где они распознают погибшие клетки, подлежащие фагоцитозу. С этой точки зрения моноциты данной субпопуляции относятся к «классическим» M1-макрофагам. Кроме того, именно данный вид моноцитов в результате дифференцирования в тканях становятся дендритными клетками, выполняющими также антигенпрезентирующую функцию [31].

«Неклассическая» субпопуляция моноцитов (MON-2) осуществляет «патрулирование» вдоль стенок сосудов, постоянно проверяя их на наличие повреждений и патогенов. В нашем случае такие повреждения сосудистой стенки образовались в результате контакта с цианоакрилатом. При обнаружении такого повреждения, да и самого артефакта, в соответствии с последними данными за счет расположенных на их мембране рецепторов, имеющих клон CX3CR1, моноциты осуществляют адгезию к сосудистой стенке. После оседания в тканях «неклассические» моноциты становятся «классическими» противовоспалительными M2-макрофагами, которые начинают продуцировать противовоспалительный цитокин IL-10 [32].

Иначе себя ведут в поврежденных тканях «промежуточные» моноциты (MON-3), продуцирующие провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли и IL-1β. Еще одной важной функцией «промежуточных» моноцитов является экспрессия на их мембране главного комплекса гистосовместимости, за счет чего MON-3 способны выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток [33].

После завершения дифференциации MON-3 обладают способностью мигрировать из очага воспаления в лимфатические узлы, где за счет межклеточного взаимодействия происходит активация CD4+ и CD8+ рецепторов Т-лимфоцитов. Здесь, в лимфатических узлах, моноциты, активированные лигандом PD-L1, продолжают продуцировать IL-10, который, в свою очередь, активирует Т-хелперы типа Th2 и ингибирует Th1 [31].

Таким образом, моноциты, как и нейтрофилы, при контакте цианоакрилата со стенкой вены выполняют функцию фагоцитарного «пылесоса», однако в отличие от нейтрофилов, которые фагоцитируют поврежденные

клетки, моноцитарная активность связана с начинающимся фагоцитозом инородного материала, которым являются мелкие частички цианоакрилата. В отличие от нейтрофилов моноциты обладают дополнительной функцией, представляющей в представлении фрагментов патогенов Т-клеткам, чтобы патогены могли быть снова распознаны вновь дифференцированными моноцитами и уничтожены. Это происходит благодаря тому, что на своей мембране моноциты несут рецепторы иммуноглобулинов (Ig), системы комплемента и хемокинов, при активации которых за счет воспалительного микроокружения моноцит дифференцируется в воспалительные макрофаги и воспалительные дендритные клетки [32].

ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

В наших исследованиях мы не смогли визуализировать дендритные клетки, т. к. не использовали метод проточной цитометрии, высокоспецифичный метод их определения, но это не означает, что эти клетки отсутствовали. Наоборот, в свете последних исследований им в процессе развития воспаления и иммунологии отводится все большая роль [34].

Дендритные клетки (DCs), являясь лейкоцитами, представляют собой подвижные крупные клетки многоугольной формы с эксцентрически расположенным ядром и длинными цитоплазматическими выростами. К особенности цитоплазмы DCs можно отнести большое количество митохондрий. В зависимости от своего происхождения DCs подразделяются на эпидермальные и фолликулярные, имеющие мезенхимальное происхождение, и клетки, имеющие в качестве предшественника гемопоэтическую клетку костного мозга (HSC) [35]. Мезенхимальные DCs, в свою очередь, подразделяются на миелоидные (обычные) дендритные клетки (сDC или mDC), имеющие в качестве предшественника клетки миелоидного ряда, и плазмацитоидные дендритные клетки (pDC), в качестве предшественника которых выступают клетки лимфоидного ряда [36].

К универсальным свойствам всех DCs относится повышенный уровень экспрессии на их мембранах главного комплекса гистосовместимости I (MHC-1) и II (MHC-2). Кроме того, все дендритные клетки могут путем пиноцитоза или фагоцитоза, хотя в меньшей степени, чем моноциты, захватывать антиген для дальнейшего процессинга и презентации его Т-клеткам, что приводит к активации последних, в связи с чем DCs, наряду с моноцитами, относят к антигенпрезентирующим клеткам [37].

Отличие DCs обусловлено типом и набором экспрессированных на их клеточных мембранах специфических рецепторов распознавания образов (PRR). Одним из видов этих рецепторов являются toll-подобные рецепторы (TLR), предназначением которых является распознавание различных биологических и химических агентов. Рецепторы типа TLR-2 и TLR-4 специфичны для mDC, тогда как на мембранах pDC экспрессируются рецепторы типа TLR-7 и TLR-9. Второй особенностью, представленной на мембранах DCs рецепторов, является их способность выступать в качестве связующих звеньев при активации Т-хелперных или Т-киллерных клеток. Количество видов этих специфических рецепторов достаточно разнообразно. На сегодня на мембранах DCs наиболее часто среди других экспрессируются рецепторы CD1c, CD141, CD303 [38].

Существенным отличием между mDC и pDC является способность тех или иных выделять при их активации провоспалительные или противовоспалительные факторы. Так, если mDC секретируют провоспалительные интерфероны (IL-12 и IL-6), а также фактор некроза опухоли TNF, то pDC выделяют почти исключительно противовоспалительный интерферон. При этом именно IL-12 и IL-6 осуществляют праймирование иммунной системы для атаки против антигенов, которые на своей поверхности и представляют DCs [39]. В основе этого разнообразия лежит высокая специфичность активации покоящейся хелперной Т-клетки одним конкретным антигеном. Специфические свойства этого антигена передаются Т-хелперным клеткам «профессиональными» антигенпредставляющими клетками, к которым, как было отмечено, наряду с моноцитами, относятся и DCs. При выстраивании этого каскадного пути в первую очередь происходит взаимодействие DCs с CD4+-хелперными Т-клетками, а уже потом происходит повторная активация DCs с образованием антигенспецифических наивных CD8+-Т-клеток памяти [34].

Исходя из современных молекулярно-клеточных и генетических исследований, механизм взаимодействия дендритных клеток с патогеном-антигеном в поврежденных тканях происходит следующим образом. Миграция незрелых DCs из крови в ткани происходит благодаря наличию на поверхности их мембран большого количества рецепторов ко многим хемокинам – цитокинам, выделяемыми поврежденными тканями, в т. ч. и эндотелием сосудистой стенки [40].

До активации антигеном DCs остаются и имеют низкую презентующую способность. Дозревание DCs происходит непосредственно в поврежденных тканях после взаимодействия патоген-ассоциированных

молекулярных паттернов (PAMP) с описанными toll-подобными рецепторами. После чего mDC начинают поглощать антигены путем пиноцитоза и в меньшей степени, в сравнении с моноцитами, с помощью фагоцитоза. На случай инфекционного и бактериального процесса в мембране mDC находятся специфические рецепторы маннозы, липополисахаридов, а также рецепторы, позволяющие распознавать инородные клетки, имеющие характеристику антигена [41].

После распознавания патогенна в DCs увеличивается продукция цитокинов и хемокинов, а также повышается экспрессия адгезивных молекул, входящих как в MHC-1, так и в MHC-2, необходимых для представления антигенов и стимуляции Т-клеток. Этот процесс называется кросспрезентацией [40]. Контакт DCs и Т-клетки через презентируемый на MHC-2 антиген получил название иммунологического синапса [34].

Таким образом, современные молекулярно-клеточные данные позволяют предположить, что основным механизмом вовлечения дендритных клеток в процесс воспаления, получившего свое развитие при контакте с цианоакрилатом, является активация их разнообразных специфических рецепторов. Созревшие и активированные DCs под действием хемокинов CCL-19, CCL-21 и CXCL-12 мигрируют из поврежденных тканей с током тканевой жидкости в лимфатические сосуды, откуда перемещаются в региональные лимфатические узлы. В лимфатических узлах DCs осуществляют процессинг антигена и презентацию его Т-лимфоцитам. Необходимым условием, обеспечивающим этот процесс, является экспрессия на мембране DCs-рецепторов CCR-7 и CXCR-4, распознающих хемокины, выделяемые уже не поврежденными тканями, а непосредственно стромальными клетками лимфатических узлов. В этих зонах контакта и происходит непосредственная презентация антигенов Т-лимфоцитам и активация последних через их рецепторы CD-40, CD-80 и CD-86 [40].

РАЗВИТИЕ ПЛАЗМОЦИТАРНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ

Еще одним видом клеток, присутствующим на границе контакта цианоакрилата со стенкой вен, являются плазматические клетки (PC), а точнее лимфоцитарные плазмциты. Количественное присутствие этих клеток значительно менее выражено в сравнении с моноцитарной инфильтрацией [24].

Как и классические, В-лимфоциты в качестве предшественника PC имеют В-лимфобластные клетки, которые в процессе их дифференцирования в регионарных лимфатических узлах подвергаются бласттрансформации. Первый вид бласттрансформации

называется антигензависимым. В результате воздействия антигена на рецепторы В-клетки, в результате чего происходит активация и перестройка генов иммуноглобулинов IgH и IgL, их экспрессия и синтез IgD. Экспрессия всеми В-клетками мембранных иммуноглобулинов позволяет осуществляться клональному отбору под действием антигена. При созревании, стимулированном антигеном, и пролиферации существенно меняется набор маркеров В-клеток. По мере созревания В-клетки переключаются от синтеза IgD и IgM на синтез IgG, IgA и IgE, сохраняя при этом способность к синтезу и предыдущих двух видов иммуноглобулинов [42].

В результате проведенных трансформационных изменений образуются три типа В-лимфоцитов: 1) «Наивные» В-лимфоциты – неактивированные В-лимфоциты, т. е. не контактировавшие с антигеном. Данные В-лимфоциты, имея слабое сродство к антигенам, являются полиспецифичными; 2) В-клетки памяти – активированные антигеном В-лимфоциты, являющиеся долгоживущим клоном В-клеток, обеспечивающих быстрый иммунный ответ и выработку большого количества иммуноглобулинов при повторном контакте с антигеном, что позволяет иммунной системе «помнить» антиген на протяжении многих лет; 3) Лимфоцитарные плазмциты (плазматические В-клетки) – короткоживущие клетки (2–3 дня), не экспрессируемые на своей мембране антитела, но способные к их синтезу и выделению, действующие в построении иммунного ответа по принципу «здесь» и «сейчас» [43].

При световой микроскопии лимфоцитарные плазмциты представляют собой мононуклеар, по размеру почти не уступающий моноциту (15–20 мкм), с глыбками гетерохроматина в крупном ядре, расположенными в виде «циферблата часов», и множеством цистерн в эндоплазматическом ретикулуме базофильной цитоплазмы [44].

Самой незрелой клеткой крови, которая считается плазматической клеточной линией, является плазмобласт. Плазмобласты выделяют больше антител, чем В-клетки, но меньше, чем плазматические клетки. Они быстро делятся и все еще способны усваивать антигены и представлять их Т-клеткам. Клетка может оставаться в этом состоянии в течение нескольких дней, а затем либо погибнуть, либо безвозвратно дифференцироваться в зрелую, полностью дифференцированную плазматическую клетку. Дифференцировка зрелых В-клеток в плазматические клетки зависит от факторов транскрипции Blimp-1/PRDM1 и IRF4 [45].

Продолжительность жизни, класс вырабатываемых антител и местоположение, в которое перемещается

плазматическая клетка, зависят от сигналов, таких как цитокины, получаемых от Т-клетки во время дифференцировки. Дифференцировка посредством Т-клеточно-независимой антигенной стимуляции (стимуляция В-клетки, которая не требует участия Т-клетки) может происходить в любом месте организма и приводит к короткоживущим клеткам, которые секретируют антитела IgM. Процессы, зависящие от Т-клеток, подразделяются на первичные и вторичные реакции: первичный ответ (означающий, что Т-клетка присутствует во время первоначального контакта В-клетки с антигеном) продуцирует короткоживущие клетки, которые остаются во внеклеточных областях лимфатических узлов; вторичный ответ производит более долгоживущие клетки, которые продуцируют IgG и IgA и часто попадают в костный мозг. Например, плазматические клетки, вероятно, будут секретировать антитела IgG3, если они созревают в присутствии цитокина интерферона- γ [46].

Поскольку созревание В-клеток также включает соматическую гипермутацию (процесс, завершающийся перед дифференцировкой в плазматическую клетку), эти антитела часто имеют очень высокое сродство к своему антигену. Текущие результаты показывают, что после процесса созревания аффинности в зародышевых центрах плазматические клетки развиваются в один из двух типов клеток: короткоживущие плазматические клетки (SLPC) или долгоживущие плазматические клетки (LLPC). LLPC в основном находятся в костном мозге в течение длительного периода времени и выделяют антитела, обеспечивая тем самым долгосрочную защиту. LLPC может поддерживать выработку антител в течение десятилетий или даже на протяжении всей жизни человека и, в отличие от В-клеток, LLPC не нуждаются в рестимуляции антигена для выработки антител. Популяция LLPC человека может быть идентифицирована как CD19 $^{-}$, CD38 hi -, CD138 $^{+}$ -клетки [47].

Долгосрочное выживание LLPC зависит от специфической среды в костном мозге, ниши выживания плазматических клеток. Удаление LLPC из его ниши выживания приводит к его быстрой гибели. Ниша выживания может поддерживать только ограниченное количество LLPC, поэтому окружающая среда ниши должна защищать клетки LLPC, но быть способной принимать вновь прибывших. Показано, что ниша выживания плазматических клеток определяется комбинацией клеточных и молекулярных факторов, и, хотя она еще не определена должным образом, молекулы, такие как IL-5, IL-6, TNF- α , фактор-1 α , полученные из стромальных клеток, и передача сигналов через CD44 играют роль выживания LLPC [48].

Первоначально считалось, что непрерывная выработка антител является результатом постоянного

пополнения короткоживущих плазматических клеток путем повторной стимуляции В-клеток памяти. Однако недавние результаты показывают, что некоторые РС действительно долговечны. Отсутствие антигенов и истощение В-клеток, по-видимому, не влияют на выработку высокоаффинных антител LLPC. LLPC выделяют высокие уровни IgG независимо от В-клеток. LLPC в костном мозге являются основным источником циркулирующих IgG у людей. Кроме того, некоторые плазматические клетки могут вырабатывать IgA и IgM [49].

В отличие от своих предшественников плазматические клетки не могут переключать классы антител, не могут действовать как антигенпредставляющие клетки, потому что они больше не выводят MHC-II и не поглощают антиген, потому что они больше не выводят значительное количество иммуноглобулина на поверхности клетки. Тем не менее длительное воздействие антигена через эти низкие уровни иммуноглобулина важно, поскольку оно частично определяет продолжительность жизни клетки [50].

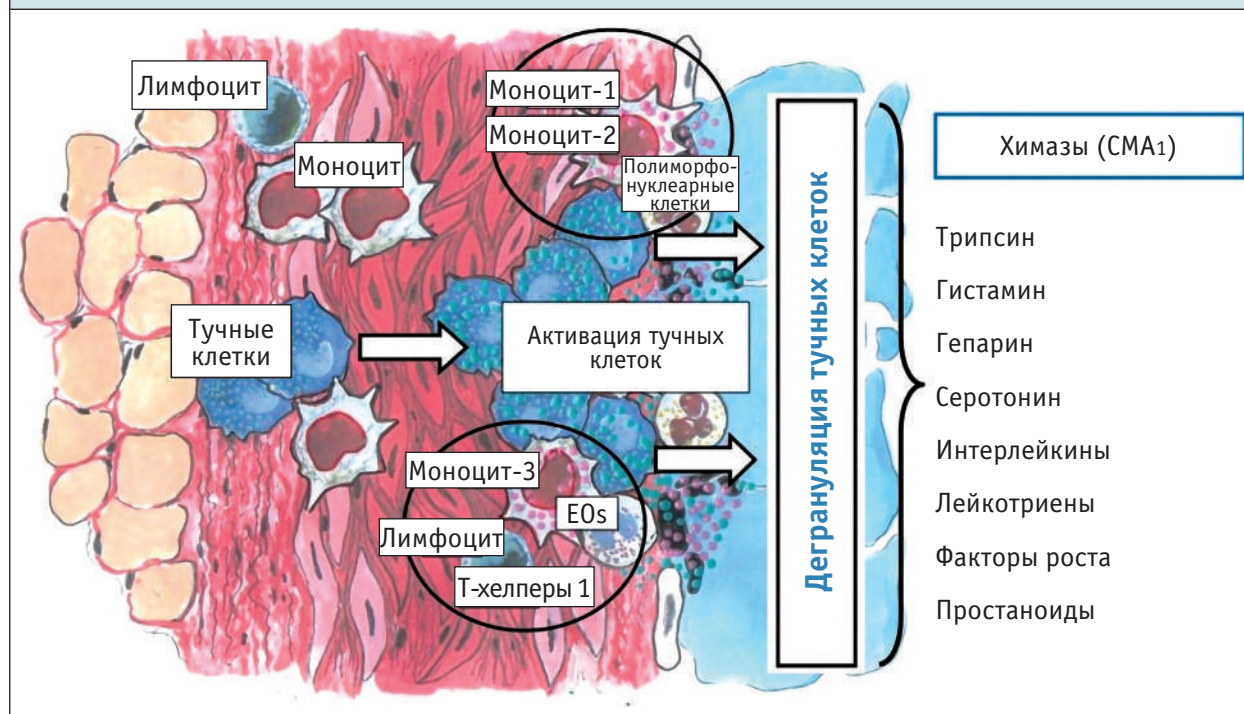
Плазматические клетки могут продуцировать только один вид антител, относящихся к одному классу иммуноглобулинов. Другими словами, каждая В-клетка специфична к одному антигену, но каждая клетка может вырабатывать несколько тысяч подходящих антител в секунду. Это обильное производство антител является неотъемлемой частью гуморального иммунного ответа.

Таким образом, гораздо меньшее присутствие плазматических клеток в зоне контакта цианоакрилата с венозной стенкой позволяет предположить, что роль создания гуморального иммунитета на присутствие частичек цианоакрилата внутри сосуда менее значима для организма, чем локальная «борьба» других клеток, например моноцитов и тучных клеток с инородным агентом (клеточный иммунитет). Наши исследования показывают, что количественно на втором месте после моноцитов, а, следовательно, и связанной с этим их функциональной активностью находятся тучные клетки [21, 24].

ЗНАЧЕНИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

В соответствии с полученными данными в наибольшей степени на рубеже 7–14 дней после проведения ЦАО вен в зоне контакта адгезива с сосудистой стенкой присутствуют тучные клетки (mast cell – MC) [24] (рис. 3). В соответствии с современными данными, принимающими непосредственное участие в развитии воспаления, тучным клеткам отводится одна из главных ролей и в развитии реакции гиперчувствительности первого (немедленного) типа, т. е. защите организма от внеклеточных антигенов [51].

Рисунок 3. Стадия острого альтеративного воспаления развития реакции PLAR в стенке вен после ЦАО
Figure 3. The stage of acute alterative inflammation of the development of the PLAR reaction in the vein wall after CAO



Присутствуя практически во всех тканях организма человека, тучные клетки располагаются, как правило, вблизи сосудов. Одним из излюбленных таких мест локализации МС является адвентиция и периадвентициальная жировая ткань [52].

С точки зрения молекулярной биологии и клеточной иммунологии тучные клетки на сегодняшний день являются наиболее активно изучаемыми клетками. Это связано с тем большим списком вторичных медиаторов (ферментов и вазоактивных аминов), которые способны высвобождаться тучными клетками во внеклеточную среду из своих гранул при поступлении к ним определенного сигнала. Состав гранул может варьировать в зависимости от вида тучных клеток. К этим вторичным медиаторам относятся: сериновые протеазы (триптаза и химаза); гистамин; серотонин; протеогликаны, в основном гепарин (активный как антикоагулянт); аденозинтрифосфат (АТФ); лизосомальные ферменты (β-гексозаминидаза, β-глюкуронидаза, арилсульфатазы; новообразованные липидные медиаторы (эйкозаноиды): тромбоксан, простагландин D2, лейкотриен C4, фактор, активирующий тромбоциты; цитокины (TNF-α, основной фактор роста фибробластов, интерлейкин-4, фактор стволовых клеток, хемокины, такие как эозинофильный хемотаксический фактор; активные формы кислорода) [53].

Высвобождение вторичных медиаторов из МС происходит в результате дегрануляции после активации специфических рецепторов плазматической мембраны этих клеток путем получения сигнала от внеклеточных молекул, исполняющих для этих рецепторов функцию лиганд. Таким образом, МС участвуют в дальнейшем формировании клеточных сигналов с неременной за дачей довести их до клеток-мишеней. Современный взгляд на процесс синтеза вторичных медиаторов внутри клеточными структурами МС, их накопление в гранулах, возможные варианты дегрануляции, т. е. процесса высвобождения этих вторичных медиаторов из МС во внеклеточное пространство, подробно отражены в работах D. Atiakshin, I. Buchwalov, M. Tiemannza 2019 г. [54].

Среди рецептов, высокоспецифичных для тучных клеток, особо необходимо выделить: FCεRI – рецепторы IgE; семейство интегральных мембранных белковых рецепторов, имеющих в своем составе рецепторный сайт лактина C (CD-рецепторы) и большое семейство МНС-рецепторов. К семейству CD-рецепторов, например, принадлежат: CD117 – рецептор для фактора стволовых клеток (SCF); CD123 – рецептор для интерлейкина IL-3; рецепторы для компонентов комплемента C3b и C3d [55].

Как было отмечено, особенностью биогенной активности тучных клеток является наличие в их гранулах

большого количества протеаз, среди которых выделяют триптазы, близкие по специфичности к трипсину, и химазы, сходные с химотрипсином, и карбоксипептидазу А. В зависимости от преимущественного содержания триптазы или химазы тучные клетки подразделяются на мукозные (триптаза) и серозные (химаза). Тучные клетки, локализованные преимущественно около сосудов или даже в их стенке, синтезируют и выделяют фермент химазу, являющийся специфической их протеазой, входящей в число компонентов секрета МС. Как и все другие протеазы (пептидаза, протеаза), химаза катализирует протеолиз, т. е. расщепление белков на более мелкие пептиды, тем самым и/или стимулирует образование новых белков, способных принимать активное участие в регуляторных процессах клеточных структур в физиологических условиях или исполняющих явно патогенетическую роль. Возможность трансфера химазы в составе постклеточных структур к мишеням позволяет осуществлять специфические биологические эффекты ее влияния на значительных расстояниях от места первоначальной деградации и в некоторых случаях создавать довольно обширные индуктивные поля с высокой концентрацией химазы. Способность к активной миграции к таким полям для связи с химазой или триптазой МС обладают и многие клетки соединительной ткани, что чрезвычайно важно для исхода воспаления в фиброз [56].

Многочисленные эффекты действия активированных МС и выделяемой ими химазы напрямую связаны с выстраиванием сигнальных путей передачи химических импульсов к клеткам-мишеням и далее в их внутриклеточный матрикс [57].

Наряду с выделением химазы, гранулы активированных МС высвобождают во внеклеточный матрикс эйкозаноиды и цитокины. Семейство эйкозаноидов составляют лейкотриены (LT) и простагоиды – простагландины (PG), объединенные участием в их синтезе арахидоновой кислоты (АРА). Разница состоит в том, по какому пути пойдет дальнейший метаболизм АРА. Так, липоксигеназный путь подразумевает синтез лейкотриенов, а циклооксигеназный путь лежит в основе синтеза всех простагландинов, а также простациклинов и тромбоксана. Все PG образуются в результате последовательного окисления арахидоновой кислоты до простагландина G2, а затем и до простагландина H2 (PGH2) под воздействием PGH2-синтаз, среди которых основными являются циклооксигеназы COX1 и COX2, отличающиеся кодирующим их геном, и пероксидаза [58]. В дальнейшем, но уже под воздействием PGD-синтазы образуется простагландин D2 (PGD2), а под воздействием PGE2-синтазы образуется простагландин E2 (PGE2). Являясь в тучных клетках провоспалительным

агентом, наиболее активно синтезируется PGE2. Именно с учетом этого эффекта, выделяемого МС в экстрацеллюлярный матрикс PGE2, будет выстраиваться дальнейший ответ клеток тканей мишеней [59].

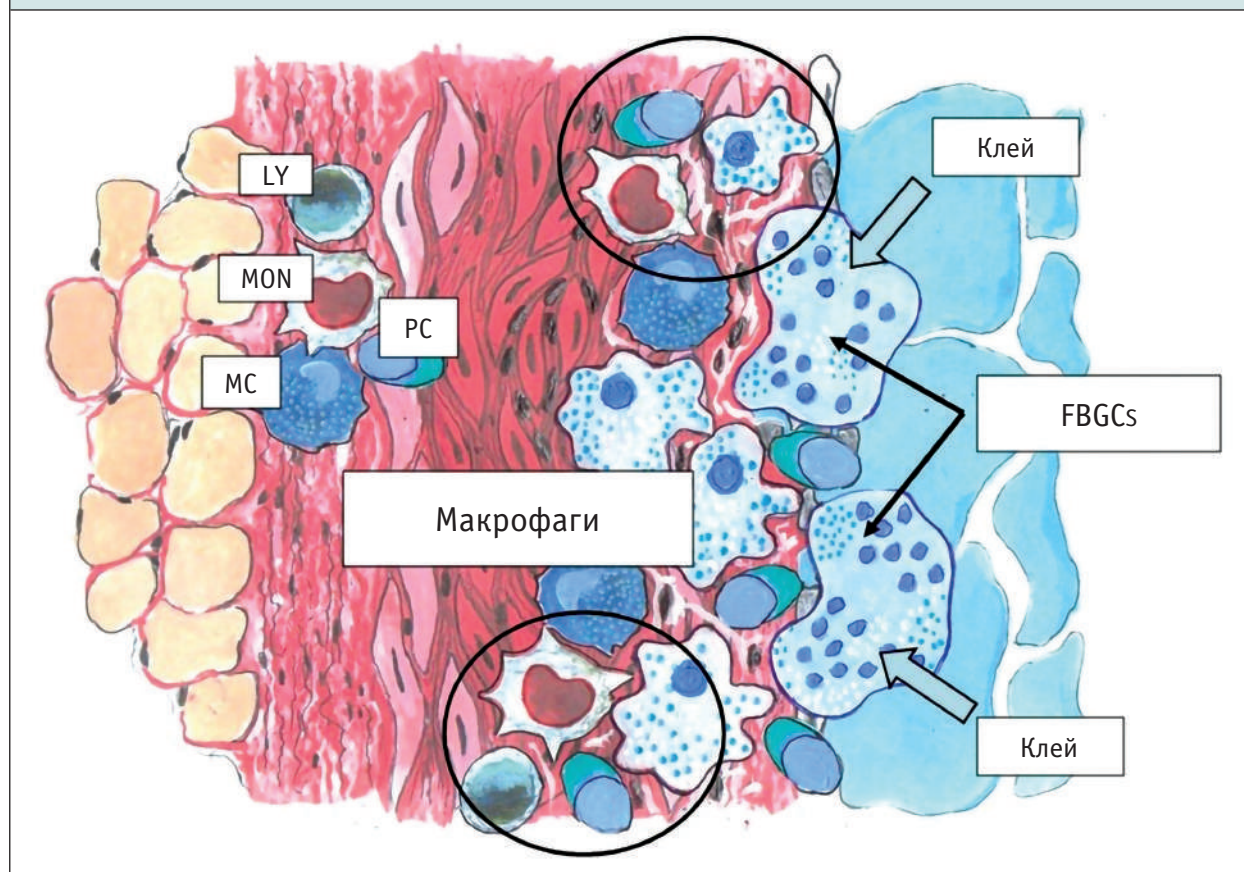
По спектру выделяемых цитокинов тучные клетки близки к лимфоцитам-хелперам 2-го типа (Th2-клетки). Они продуцируют такие цитокины, как интерлейкины IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, и гранулоцитарно-макрофагальный колоний-стимулирующий фактор (GM-CSF), принимающий, наряду с IL-3 и IL-5, активное участие в ангиогенезе. Большинство цитокинов тучные клетки синтезируют под действием внешних стимулов, и лишь IL-4, GM-CSF и фактор некроза опухоли (TNF) они выделяют постоянно [60]. По данным M.M. Suttle, I.T. Harvima в 2016 г., непосредственно провоспалительные эффекты химазы, выделяемой МС, напрямую связаны с активацией интерлейкинов IL-8, IL-18, а также трансформирующего фактора роста (TGF-β), эндотелина-1 и -2 и активирующего нейтрофилы протеина-2 (NAP-2) [61]. Опосредованные биологические эффекты химазы развиваются через активацию коллагеназы, некоторых матриксных металлопротеиназ (MMP): MMP-1, -2, -3 и -9, а также инактивацию тканевого ингибитора MMP-1 [62, с. 167–255]. При этом не следует забывать, что, наряду с химазой, МС синтезируют еще один медиатор воспаления, которым является гистамин.

В противоположность этому, по мнению N.V. Thomas, S.K. Kim в 2010 г., в некоторых случаях химаза способна в тканях-мишенях потенцировать наоборот противовоспалительный эффект [63].

Таким образом, проведенные в последние годы исследования надежно закрепили за тучными клетками (МС) роль полифункционального компонента специфического тканевого микроокружения, активно участвующего во многих функциональных клеточных процессах. Большое значение отводится МС в развитии воспаления и апоптоза. Столь активное индуктивное участие МС в регулировании многих процессов в клетке и неклеточных структурах по формированию внеклеточного матрикса на сегодня позволило рассматривать МС в качестве мигрирующих одноклеточных желез, регулирующих локальный гомеостаз, как в норме, так и при патологических состояниях. Исходя из представленных нами, пусть и коротко, но самых современных данных молекулярно-клеточных и генетических исследований, можно сделать вывод, что активная миграция в зону воспаления, развившегося в месте непосредственного контакта цианоакрилатного адгезива с сосудистой стенкой, является важным механизмом на пути лизиса, а следовательно, и возможной биodeградации инородного материала.

Рисунок 4. роцесс перехода острого альтеративного воспаления, свойственного реакции PLAR в стенке вен после ЦАО, в подострую стадию, сопровождающуюся активным образованием гигантских клеток инородных тел (FBGCs) путем слияния ранее образованных макрофагов из лимфоцитов (LY), моноцитов (MON), тучных клеток (MC) и плазматических клеток (PC)

Figure 4. The process of transition of acute alterative inflammation characteristic of the PLAR reaction in the vein wall after CAO to the subacute stage, accompanied by the active formation of giant foreign body cells (FBGCs), by merging previously formed macrophages from lymphocytes (LY), monocytes (MON), mast cells (MC) and plasma cells (PC)



♦ ФОРМИРОВАНИЕ КЛЕТОК ИНОРОДНЫХ ТЕЛ

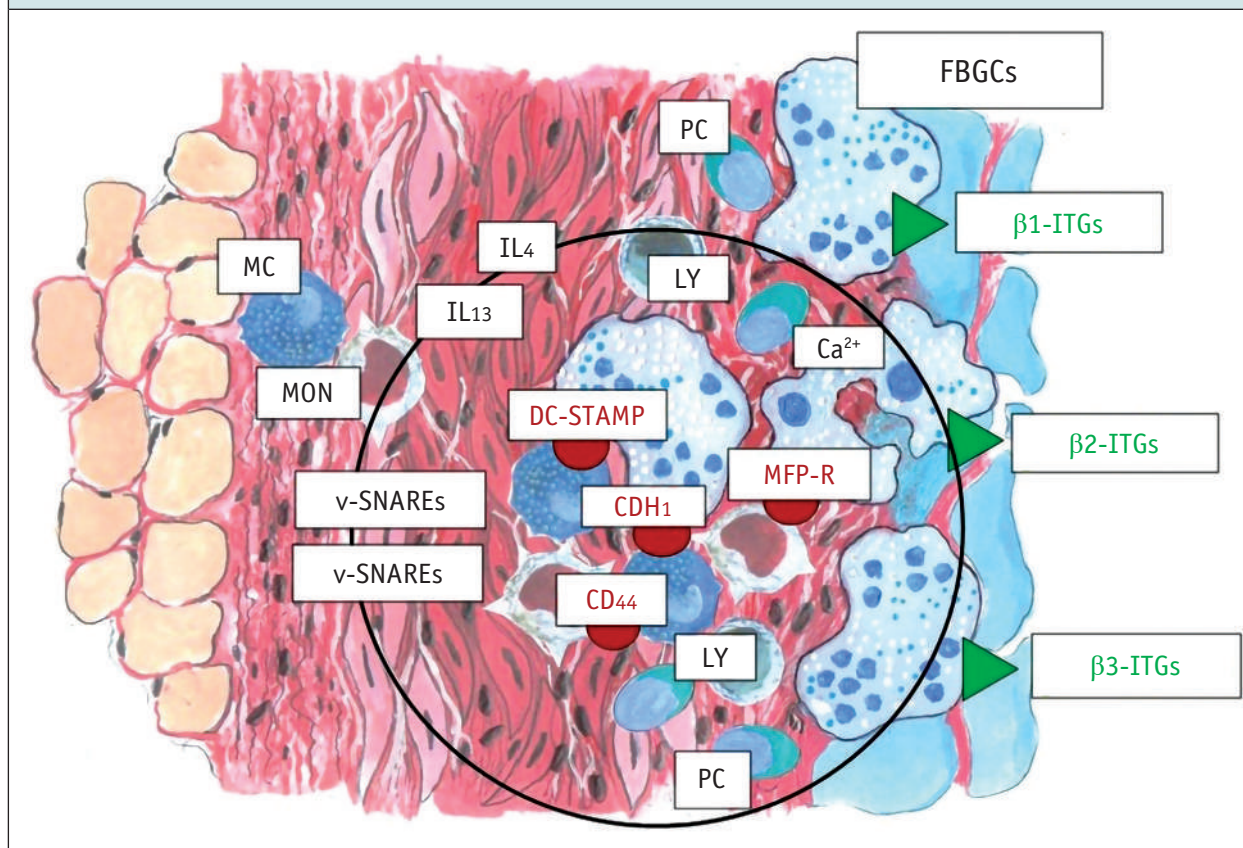
Как показали проведенные нами морфологические исследования, наиболее активно формирование гигантских клеток инородных тел из макрофагов (Foreign body giant cell – FBGCs) происходит в срок от 14 до 30 дней, что может свидетельствовать, с нашей точки зрения, о начале попытки биодеградации цианоакрилового вещества (рис. 4). При этом лейкоцитарной нейтрофильной инфильтрации со стороны адвентиции и паравазальной ткани не отмечалось. С нашей точки зрения, эти наступившие изменения полиморфизма в стенке вен могут свидетельствовать о переходе острого воспаления в подострую стадию. В период 30 дней субинтимальная зона и зона клеевой композиции «Сульфакрилат» были по-прежнему инфильтрированы мононуклеарными клетками различной степени зрелости. Субинтимальная зона

выглядит как аморфная ткань с ячейками, где угнездились мононуклеарные клетки. Средняя оболочка отекает, отмечается разрыхление соединительной ткани. Гладкомышечные клетки средней оболочки атрофичны или дистрофичны с нарушением типичной структуры слоев, свойственных расположению их в нормальной венозной стенке [21, 24].

Морфологически FBGCs представляют собой совокупность макрофагов, которые образуются локально на присутствие в ткани инородных для них материалов с различными биологическими и химическими свойствами. Их формирование является процессом более гетерогенным, прежде всего вследствие физико-химических различий инородных тел, включая материалы медицинского назначения. Однако имеется ряд универсальных механизмов и стадий в связи с динамикой воспалительной реакции на имплантированный

Рисунок 5. Взаимодействие факторов, участвующих в слиянии макрофагов с образованием гигантских клеток инородных тел (FBGCs): ионы Ca^{2+} , интерлейкины IL-4 и IL-13, белки семейства SNAREs, рецепторы слияния макрофагов MFP-R, рецепторы DC-STAMP, CD-44, CDH-1, интегрины слияния с различными типами β -цепей ($\beta 1$ -ITGs, $\beta 2$ -ITGs, $\beta 3$ -ITGs) при участии лимфоцитов (LY), моноцитов (MON), тучных клеток (MC) и плазматических клеток (PC)

Figure 5. Interaction of factors involved in the fusion of macrophages with the formation of giant foreign body cells (FBGCs): Ca^{2+} ions, IL4 and IL13 interleukins, SNAREs family proteins, MFP-R macrophage fusion receptors, DC-STAMP receptors, CD-44, CDH-1, fusion integrins with various types of β -chains ($\beta 1$ -ITGs, $\beta 2$ -ITGs, $\beta 3$ -ITGs) with the participation of lymphocytes (LY), monocytes (MON), mast cells (MC) and plasma cells (PC)



материал [64]. Установлено, что реакция на инородный материал включает следующие закономерные этапы: повреждение, взаимодействие между компонентами крови и материалами, формирование провизорного матрикса, острое воспаление, хроническое воспаление, формирование грануляционной ткани и образование фиброзной капсулы [65, 66].

Как было отмечено выше, полиморфноядерные лейкоциты, первыми реагирующие на локальное повреждение сосудистой стенки, путем межклеточных взаимодействий посредством специализированных интегринов (LFA-1, Mac-1 и p115/95), а также других каскадных путей передают сигнал тучным клеткам, которые в результате активации и последующей дегрануляции высвобождают цитокины и гистамин. Принципиальную роль для развития реакции на инородное тело играют интерлейкины IL-4 и IL-13 [67]. Несмотря

на то что эти цитокины вырабатываются, наряду с тучными клетками и лимфоцитами клона Th-2, главная роль в образовании FBGCs отводится моноцитам, которые сливаются друг с другом [68].

По выражению выдающихся иммунологов современности W.G. Brodbeck и J.M. Anderson в 2010 г., гигантские клетки инородного тела образуются для попытки переваривания инородного материала, который слишком велик для фагоцитоза [66].

Слияние клеток на структурном уровне требует как сближения, так и разрушения их клеточных мембран, чтобы они могли слиться. Данный многоступенчатый и многофакторный процесс показан на рис. 5.

Одним из модуляторов слияния являются ионы кальция, которые связывают растворимые рецепторы белка прикрепления NSF (SNAREs). Ловушки расщепляются на мембранные белки-мишени (т-ловушки) и секреторные белки,

ассоциированы с везикулами (v-SNAREs). С ионами кальция ловушки взаимодействуют и самоорганизуются в кольцевую форму, образуя проводящие каналы.

Кальций образует мостики между прилегающими бислоями, высвобождая воду из гидратированных ионов Ca^{2+} , что дестабилизирует мембрану для того, чтобы произошло слияние [68]. В 2009 г. L. Helming и S. Gordon было высказано предположение, что слияние моноцитов происходит в три запрограммированных этапа: сначала клетки приобретают способность к слиянию, затем компетентные к слиянию клетки мигрируют и прикрепляются с помощью своих аппроксимирующих мембран и, наконец, клетки должны слиться, разделяя свои клеточные компоненты и становясь единым целым [69]. Второй этап слияния включает компоненты цитоскелета, которые обеспечивают распространение клеток и их подвижность. Было показано, что при образовании FBGCs во время слияния происходит погружение плазматических мембран одной клетки в другую посредством филоподий, своеобразных выростов мембраны клеток, представляющих собой пучки нитевидного F-актина [70].

Ключевыми молекулами адгезии моноцитов к субстрату вокруг биоматериалов являются интегрины – особый класс белков, расположенных в их мембране, имеющих также название трансмембранных рецепторов. Интегрины являются также значимыми факторами контроля клеточного цикла и клеточной гибели, которая необходима для ремоделирования тканей [71].

Согласно современным данным, моноциты экспрессируют интегрины с тремя различными типами β -цепей: $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$. $\beta 1$ -интегрины включают $\alpha 4/\beta 1$ и $\alpha 5/\beta 1$, которые связывают фибриноген и $\alpha 6/\beta 1$, связывающий ламинин. Среди $\beta 2$ -интегринов три ($\alpha \text{L}/\beta 2$, $\alpha \text{M}/\beta 2$ и $\alpha \text{D}/\beta 2$) специфичны для молекул межклеточной адгезии (ICAM), а $\alpha \text{X}/\beta 2$ связывает комплемент C3b и фибриноген. Интегрин $\alpha \text{V}/\beta 3$, продуцируемый моноцитами или тучными клетками, связывается с витронектином и содержащими RGD- (Arg-Gly-Asp) трипептидную последовательность компонента межклеточного вещества. Индуцированное IL-4 образование FBGCs в условиях *in vitro* характеризуется экспрессией $\alpha \text{M}/\beta 2$, $\alpha \text{X}/\beta 2$, $\alpha 5/\beta 1$, $\alpha 2/\beta 1$ и $\alpha 3/\beta 1$, что указывает на роль взаимодействий фрагментов комплемента C3b, фибрина, фибриногена, фибронектина, фактора X и витронектина в местах имплантации биоматериалов. В процессе IL-4-зависимого формирования FBGCs определена последовательность активности α -интегринов, которая, по данным McNally et al. за 2007 г., имеет следующий вид: $\alpha \text{M}\beta 2$, $\alpha \text{X}\beta 2$, $\alpha 5\beta 1 > \alpha \text{V}\beta 1 > \alpha 3\beta 1$ и $\alpha 2\beta 1$. В качестве лигандов ранней адгезии с $\beta 2$ -интегринами идентифицированы комплемент и фибриноген [72].

Слияние моноцитов/тучных клеток с формированием FBGCs является многостадийным процессом с вовлечением большого количества регулирующих факторов, определяющих адгезивные свойства их мембраны, среди которых особое значение из числа идентифицированных на сегодня отводится специальному рецептору слияния макрофагов (MFP), рецептору манозы, E-кадгерину, CDH1, CD44, витронектину и DC-STAMP, плазменному фибронектину [64].

Таким образом, в результате работы первичных макрофагов (моноклеарных фагоцитов) и FBGCs вокруг цианоакрилата формируется особая среда, содержащая факторы, ими и продуцируемые. От активности этих клеток и свойств полимерного материала будет зависеть степень выраженности и продолжительность уже хронической воспалительной реакции, ее исход и судьба самого инородного материала, например, его деградация.

ХРОНИЧЕСКОЕ ПРОДУКТИВНОЕ МЕЖУТОЧНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, СОЕДИНИТЕЛЬНОВАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ И БИОДЕГРАДАЦИЯ КЛЕЯ

В соответствии с установленными нами данными, вслед за развившимся острым альтеративным воспалением, в судьбе которого основная роль отводилась нейтрофилам, которые первыми прибыли в зону первичного контактного химического повреждения интимы цианоакрилатом, в стенке вен наступает стадия хронического продуктивного воспаления [21, 24].

Удаляя некротический мусор, нейтрофилы высвобождают дополнительные хемотаксические молекулы для рекрутирования макрофагов, которые также начинают секретировать провоспалительные молекулы, включая фактор роста тромбоцитов, $\text{TNF}\alpha$, IL-6, гранулоцитарстимулирующий фактор и GM-CSF, чтобы привлечь еще больше макрофагов [73]. Как упоминалось выше, эти же факторы лежат в основе активации тучных клеток, которые активно мигрируют к зоне острого воспаления со стороны адвентиции [74].

Эти данные полностью подтверждаются нашими исследованиями, когда в гистологическом материале на 3-е сут. после проведения ЦАО мы наблюдали выраженную моноцитарно-плазматическую инфильтрацию всей зоны контакта сосудистой стенки с цианоакрилатом. Макрофагальная роль моноцитов в этот момент времени заключалась в фагоцитозе остатков некротизированных и апоптотических эндотелиальных клеток [24].

Как было отмечено выше, определенную роль в поляризации макрофагов к определенному фенотипу играют Т-лимфоциты за счет высвобождения IL-4 и IL-13, которые в наших исследованиях также

присутствовали в зоне контакта клея, но носили значительно менее представительный характер и в большинстве случаев были единичны. При этом, в свою очередь, макрофаги являются стимуляторами пролиферации лимфоцитов [75].

Как показали полученные нами данные, начиная с 3–4-й нед. от момента окклюзии просвета вены цианоакрилатным веществом, воспалительная реакция в их стенке приобретала характер хронического межуточного (интерстициального) продуктивного воспаления с постепенным развитием пролиферативных соединительнотканых процессов. В этот же временной период в исследуемом нами материале все более активно в сосудистой стенке на границе с цианоакрилатом визуализировались FBGCs, которые не только присутствовали, но и начинали все активнее проникать в толщу клеевых масс, что могло свидетельствовать только об одном, а именно о начинающейся постепенной биодеградации этого, казалось, полностью чужеродного для организма инородного материала. Таким образом, активное присутствие FBGCs и отсутствие нейтрофильной инфильтрации в стенке вен после ЦАО на рубеже 30–40 дней может свидетельствовать только об одном, а именно, что на смену острому и подострому воспалению приходит стадия хронического его течения. Полученные нами данные полностью совпадают с выводами, сделанными J.M. Anderson, A. Rodriguez, D.T. Chang в 2008 г., и P.H. Wooley, N.J. Hallab – в 2014 г. в отношении некоторых других полимерных материалов [76; 77, с. 109–113]. При этом, по мнению J.M. Anderson et al., именно такой характер течения воспаления может служить косвенным признаком определенной биосовместимости материалов с любой химической структурой [78]. Кроме того, как отмечают авторы, повторное развитие острого воспаления в период свыше 3 нед., сопровождающегося избыточным присутствием нейтрофилов и гнойных осложнений, будет указывать на инфекцию [76].

Учитывая наступающий процесс биодеградации цианоакрилата, интересным представляется рассмотреть весь путь миграции гигантских клеток инородных тел FBGCs в структуру клеевой композиции.

В наших исследованиях сроки образования FBGCs, адгезия на поверхности цианоакрилата и их миграция в его структуру начинала активно наблюдаться на рубеже 30–40 дней. В этот же временной промежуток практически вся масса пристеночно расположенной клеевой композиции была инфильтрирована моноцитами, тучными клетками и мононуклеарными лимфоцитами. Нейтрофильные лейкоциты отсутствовали [21, 24]. Динамичность процесса характеризовалась наличием

чередующихся зон цианоакрилата с инфильтрацией мононуклеарами в толще и без нее. К 60-му дню после ЦАО мононуклеарная инфильтрация распространялась на всю толщу клеевых масс, т. е. начинала носить тотальный характер. Среди массы моноцитов и тучных клеток активно выделялись зоны со скоплением клеток с эозинофильными гранулами – гигантских многоядерных клеток инородных тел. Также на рубеже 30–60 дней со стороны субэндотелия наблюдался процесс «замещения» пристеночных зон с мононуклеарной инфильтрацией формирующейся грануляционной тканью, что свидетельствовало о формировании первичного соединительнотканного внеклеточного матрикса на месте ранее присутствующего эндотелия. Процесс этот шел концентрически в сторону просвета вен с захватыванием все новых и новых слоев клеевых масс. Результаты полученных нами морфологических исследований могли свидетельствовать о начавшейся стадии биодеградации внутрипросветно расположенных клеевых масс с нарастанием активности этого процесса к 90–120-му дню после ЦАО [24].

Современные данные молекулярно-клеточных, биохимических и генетических исследований позволяют рассмотреть возможный процесс биодеградации различных полимерных веществ в деталях.

В качестве основных факторов биодеградации любого полимерного материала, по мнению А.А. Должикова и соавт. за 2017 г., могут быть рассмотрены свободные кислородные радикалы (ROIs), гидролитические ферменты и снижение pH. Исходя из чего, химические свойства материалов в полной мере определяют их биодеградацию. Резорбируемые полиэстеры (полилактат, полигликоль, поликапролактон) представлены компонентами, которые деградируют до мономеров, утилизируемых в цикле Кребса [79]. В исследованиях, проведенных А. Haas в 2007 г., было отмечено, что фаголизосомы в макрофагах могут иметь кислотность до pH 4 [80]. Полиэтилен и полипропилен могут подвергаться оксидации поверхности [81].

Наибольшую активность FBGCs вызывают гидрофильные/нейтральные и гидрофобно/анионные химические вещества [66, 76]. В связи с чем, по мнению авторов, поверхности биоматериалов, чувствительные к этим основным медиаторам разрушения, могут подвергаться биодеградации. Так, установлено, что прилипшие макрофаги и FBGCs в реакции на инородное тело за счет выделяемых ими ферментов приводят к деградации полиуретанов [82, 83].

В других исследованиях было продемонстрировано, что биодеградация полимеров запускается через мягкий сегмент полиэфигов, на основе которых они

синтезированы [84]. Примером такой биодегradации является рассасывание шовного материала, который по своей химической сути является смесью полиэфиров на основе полимолочной или полигликолевой кислоты, поликапролактона, полиэтилентерефталата, в разложении которых активное участие принимает ферментативная деградация [85].

С этой точки зрения клеевой адгезив, синтезированный на основе полиэфиров α -цианоакриловой кислоты, имеющий в своем составе гидрофильные радикалы, дает все шансы «Сульфакрилату» быть окисленным и затем биодегradированным.

Начало резорбции молекул цианоакрилатного вещества, сопровождающееся активным формированием FBGCs, в наших исследованиях было отмечено на рубеже 1-го мес. При этом в средней оболочке, которая была отечна, отмечалось разрыхление соединительной ткани, атрофия и дистрофия гладкомышечных клеток с нарушением типичной структуры слоев, свойственных расположению их в нормальной венозной стенке. Наиболее активно биодегradация «Сульфакрилата» начала проследиваться на рубеже 3 и 4 мес. с момента окклюзии, что подтверждалось слиянием макрофагов и образованием гигантских клеток инородных тел [24].

Как показали ранее проведенные исследования, данный морфогенез имел общие черты с местной реакцией на «Сульфакрилат» при контакте его и с паренхиматозными органами (печень, почки, селезенка), а также легкими и кожей [86, 87].

Соединительнотканная пролиферация с активным нарастанием присутствия фибробластов в стенке вены после контакта с «Сульфакрилатом» была отмечена нами начиная с 1-го мес., постепенно набирая активность максимально к 3-му мес. с момента окклюзии. Активизация соединительнотканной пролиферации шла параллельно и являлась составной частью хронического продуктивного межуточного воспаления в стенке вены с пролиферацией стромальных клеток (ретикулоцитов и фибробластов) по мере стихания гистиоцитарной фагоцитарной активности.

Не вызывает сомнения, что с патофизиологической точки зрения любой воспалительный процесс в тканях организма, подверженных повреждению или некрозу, является жизненно важным этапом в процессе заживления. Описаны четыре классические стадии, которые подразумевают очередность их развития в ответ на повреждение: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование [88].

Сопряженность участия клеточной активности макрофагов в развитии острого и хронического воспаления, наступающего в стенке вен после ЦАО, была

нами показана выше. И тем не менее необходимо отметить, что активация макрофагов при контакте тканей с инородным материалом, способным к их адгезии и образованию FBGCs, происходит отличным от классического альтернативным путем.

Классический путь активации макрофагов формируется после их активации γ -интерфероном под воздействием микробных факторов, например, таких, как липополисахарид с выделением провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6. В отличие от классически активированных макрофагов, IL-4-и IL-13-стимулированные макрофаги характеризуются снижением выработки IL-1, IL-6, IL-13 и TNF- α [89]. Фенотипически переключение макрофагов с классического пути на альтернативный не является полным, однако особый цитокиновый профиль альтернативно активированных макрофагов свидетельствует об уникальности влияния материалов, синтезированных на основе полиэфиров [79].

В полной мере это относится и к синтезированному на основе полиэфиров цианоакрилатному соединению «Сульфакрилат». Изначально главная роль классически активированных макрофагов в этот момент времени заключалась в фагоцитозе некротических и апоптотических клеток, что способствовало превращению фагоцитирующих макрофагов в репаративные. Пролиферативная фаза включала увеличение количества клеток, образование новых кровеносных сосудов и отложение внеклеточного матрикса. Как демонстрируют полученные нами данные, на рубеже 60 дней репаративные макрофаги, наряду с фибробластами, продолжая «рассасывать» обломки цианоакрилата, начинали откладывать новый внеклеточный матрикс, который, наряду с факторами, высвобождаемыми для стимулирования ангиогенеза, формировали грануляционную ткань, что в полной мере соответствовало данным, полученным В. Weber et al. [90]. На сегодня установлено, что именно альтернативно активированные макрофаги отличаются повышенной выработкой фибронектина и поэтому расцениваются как непосредственные участники изменений межклеточного вещества при репаративных процессах [91].

Последняя фаза раневого процесса – это фаза ремоделирования, которая включает в себя ремоделирование грануляционной ткани с образованием зрелой ткани или рубца за счет работы матриксных металлопротеиназ различного типа и их соответствующих тканевых ингибиторов [64].

На сегодня установлено, что наиболее широким спектром биологического действия обладает металлопротеиназа 9-го типа (MMP-9). Она участвует в метаболизме

коллагенов I, IV, V, VII, X и XI типов, эластина, фибронектина и ламинина. Кроме этого, MMP-9 может расщеплять или активировать ряд цитокинов. На сегодняшний день роль MMP-9 в характере отграничительных реакций соединительной ткани вокруг инородного материала показана как *in vivo*, так и *in vitro* [92, 93].

Активированные альтернативным путем макрофаги являются источником трансформирующего фактора роста (TGF). R. Hernandez-Pando et al. в 2000 г. на модели с инъекцией частиц нитроцеллюлозы выявили длительную секрецию TGF макрофагами и ее связь с прогрессирующим развитием фиброзной ткани [89]. W.K. Ward et al. в 2002 г. и J.T. Kirk et al. в 2010 г. при имплантации полиуретана выявили длительную высокую экспрессию PDKTGF1 и белка в FBGCs при нарастании количества коллагена I типа вокруг маммарных имплантатов [94, 95].

Первые признаки соединительнотканной пролиферации по созданию внеклеточного матрикса в препаратах вен после ЦАО мы наблюдали на рубеже 30–40 дней. В самом клее отмечалось разрыхление его структуры с наличием жидкостных вакуольных включений за счет процессов частичного гидролиза молекул цианоакрилата. В период 60 дней в венозной стенке при отсутствии лейкоцитарной, нейтрофильной и сохраняющейся моноцитарной инфильтрации с образованием FBGCs на контрактной границе с адгезивом в ее слоях можно было отметить процесс начала образования тонковолокнистой соединительной ткани, что подтверждается присутствием большого количества фибробластов. Процесс ремоделирования межклеточного пространства в стенке вен после ЦАО, несущего в себе соединительнотканную неогенез и диффузное разрастание соединительной ткани с наличием фибробластов со стороны эндотелия и в средней оболочке, наиболее активно был выявлен нами в гистологическом материале от 90 до 120 дней. В 3-месячный период наблюдения продолжалась активная макрофагальная резорбция цианоакрилата «Сульфакрилат» с помощью макрофагов, сопровождающаяся образованием гигантских клеток инородных тел. Во всех случаях полоска клея была фиксирована к стенке вены без его миграции и фрагментации. В стенке вены наблюдалась активизация фибропластических процессов со стороны созревающих фиброцитов и активное продолжение соединительнотканной пролиферации с постепенной облитерацией просвета окклюзированных вен. Разрастание соединительной ткани с изменением цитоскелета венозной стенки было отмечено нами и в средней оболочке с активным продвижением пролиферации в сторону просвета вены. Интенсивная васкуляризация соединительнотканного окклюзирующего просвета вены материала происходила

за счет аутохтонного ангиогенеза в формирующейся грануляционной ткани. Начиная с 3-го мес., процесс образования тонковолокнистой соединительной ткани шел наиболее активно. К 4-му месяцу после ЦАО просвет вен был частично обтурирован волокнистой соединительной тканью. Полное обтурирование просвета вен ранее окклюзированных «Сульфакрилатом» соединительной грануляционной тканью, интимно сращенной с эндотелием без признаков реканализации, было отмечено нами к 6-му мес. К этому времени процесс биodeградации цианоакрилатного соединения «Сульфакрилат» в наших наблюдениях можно было считать законченным. Однако единичные FBGCs как в стенке окклюзированных вен, так и внутри просвета среди сформированной грануляционной ткани наблюдались нами в гистологических препаратах и в более поздние сроки наблюдения (рис. 6).

Данная картина морфогенеза, присутствующего в стенке вен и внутрипросветно на поздних сроках после проведения ЦАО, по аналогии с другими полимерными материалами позволяет некоторым авторам охарактеризовать этот процесс как пример, свойственный развитию хронического гранулематозного воспаления [96]. Однако, с нашей точки зрения, на основании точно установленных к настоящему времени молекулярно-клеточных различий между хроническим продуктивным и гранулематозным воспалением это утверждение может соответствовать истине только в двух случаях: или когда инородный материал не обладает свойством биodeградации, или когда хроническое воспаление приобретает оттенки патологического процесса.

Исходя из чего, попытка поиска ответа на вопрос, в каких случаях хроническое гранулематозное воспаление является адаптивной реакцией организма, а в каких оно приобретает патологический характер, требует своего целенаправленного и детального рассмотрения.

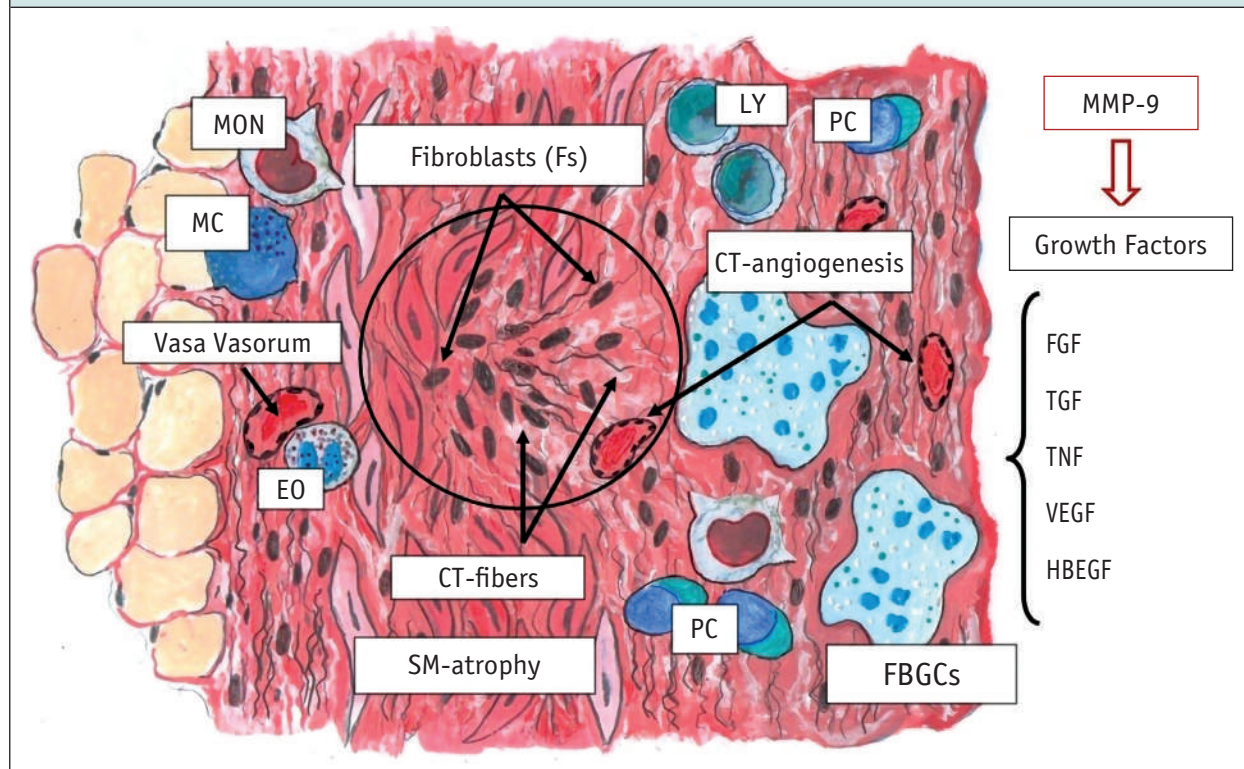
ВОЗМОЖНОСТЬ РАЗВИТИЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

В классическом понимании любое хроническое воспаление представляет собой реакцию организма, направленную на уничтожение повреждающего фактора, его элиминацию и репарации возникших повреждений. Этот вид воспаления, получивший название хронического продуктивного пролиферативного междуточного воспаления, применительно к нашему конкретному случаю, как и механизмы, участвующие в его развитии, подробно были описаны выше.

Четкого и исчерпывающего определения хронического гранулематозного воспаления и его биологического

Рисунок 6. Исход хронического продуктивного воспаления в облитерацию просвета вен после ЦАО путем соединительнотканной пролиферации за счет различных клеточных факторов роста, активируемых преимущественно металлопротеиназой 9-го типа (MMP-9)

Figure 6. The outcome of chronic productive inflammation in the obliteration of the lumen of the veins after CAO by connective tissue proliferation due to various cellular growth factors activated mainly by type 9 metalloproteinase (MMR-9)



Примечание. Fibroblasts (Fs) – фибробласты; Growth Factors – факторы роста; Vasa Vasorum – сосуды сосудов; EO – эозинофилы; CT-fibers – С-тактильные волокна; SM-atrophy – спинальная мышечная атрофия; CT-angiogenesis – КТ ангиогенеза; FBGCs – гигантские клетки инородных тел; MMP-9 – матричная металлопротеиназа-9; FGF – основной фактор роста фибробластов; TGF – трансформирующий фактор роста; TNF – фактор некроза опухоли; VEGF – эндотелиальный фактор роста; HBEGF – эпидермальный фактор роста; MON-1, MON-2, MON-3 – субпопуляции моноцитов; IL – основные провоспалительные и противовоспалительные цитокины (лейкотриены), выделяемые активированными моноцитами; TNF α – цитокин семейства фактора некроза опухоли; Th1 – единичные Т-хелперные лимфоциты.

значения до сих пор нет. Некоторыми гистологами хроническое продуктивное гранулематозное воспаление рассматривается как выражение несостоятельности защитных сил организма при взаимодействии с повреждающим фактором [97]. По мнению других исследователей, хроническое гранулематозное воспаление не способно выполнить функцию, делающую воспаление как общебиологическую реакцию, приспособительным процессом, т. к. оно не может уничтожить патогенный фактор или не способно воспрепятствовать перманентному возникновению рецидивов воспалительной реакции и обеспечить полноценную регенерацию поврежденных тканей [98].

В зависимости от провоцирующих образование гранулемы факторов, они классифицируются на инфекционные и неинфекционные, установленной и не установленной этиологии. В качестве причин развития

гранулематозного воспаления могут рассматриваться органические и неорганические агенты с различной химической структурой, которые распознаются организмом как эндогенные или экзогенные инородные тела.

В зависимости от свойств антигена гранулемы могут носить иммунный и неиммунный характер.

К числу хронических заболеваний, субстратом которых с патоморфологической точки зрения является образование гранулемы, относятся несколько десятков, если не сотен, нозологических единиц, среди которых можно отметить такие распространенные, как ревматоидный артрит и ревматизм, гломерулонефрит и гранулематозный гепатит, лейшманиоз, туберкулез, лепру, саркоидоз, большое количество микозов и дерматитов и мн. др. Экзогенное воздействие факторов лежит в основе развития силикоза, вызванного частицами различной бытовой и производственной пыли и металлов.

Несмотря на то что в зависимости от инициирующего гранулематозное воспаление фактора, гистологическая картина изменений может носить различный характер и специфические черты, процессу образования любой гранулемы присущи общие морфологические закономерности [65].

Микроскопически гранулемы состоят из моноцитов и (или) эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток (FBGCs) и других клеток воспаления (нейтрофилы, эозинофины, лимфоциты). При этом в компактно расположенной клеточной агрегации количественно начинают преобладать эпителиоидные клетки, типичным примером которых являются клетки Пирогова – Лангерганса с расположенными по периферии многочисленными ядрами. Лимфоциты располагаются преимущественно по периферии гранул и представляют популяцию Т-клеток, тогда как В-лимфоциты разрозненно лежат вне гранулемы. В зависимости от специфичности заболевания Т-лимфоциты могут быть представлены преимущественно Т-хелперами 1 и 2 популяций или же цитотоксическими Т-супрессорами. В центре некоторых видов гранул могут наблюдаться очаги раннего некроза. При гранулематозных заболеваниях неинфекционной природы, как правило, развиваются ненекротические гранулемы [99].

В целом морфогенез гранулемы складывается из 4 стадий: 1) Накопление в очаге повреждения ткани юных моноцитарных фагоцитов; 2) Созревание этих клеток в макрофаги и образование макрофагальной гранулемы; 3) Созревание и трансформация моноцитарных фагоцитов и макрофагов в эпителиоидные клетки и образование эпителиоидной клеточной гранулемы; 4) Слияние эпителиоидных клеток (или макрофагов) и образование гигантских клеток (клеток инородных тел или клеток Пирогова – Лангерганса) с образованием типичной эпителиоидноклеточной или гигантоклеточной гранулемы. Руководствуясь морфологическими признаками, следует различать три вида гранул: макрофагальная гранулема (простая гранулема, или фагоцитоза, эпителиоидноклеточная гранулема (эпителиоидоцитоза) и гигантоклеточная гранулема [65].

По мнению N. Karoor et al. за 2013 г., ведущая роль в развитии хронического гранулематозного воспаления отводится изменению функциональной активности резидуальных макрофагов, которые теряют способность уничтожать бактериальный агент фагоцитозом, и поэтому в них происходит лишь эндоцитобиоз, при этом сами макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки [100]. Макрофаг в результате такой трансформации теряет способность образовывать фагоцитарную вакуоль, в которой содержится в обычных условиях большое

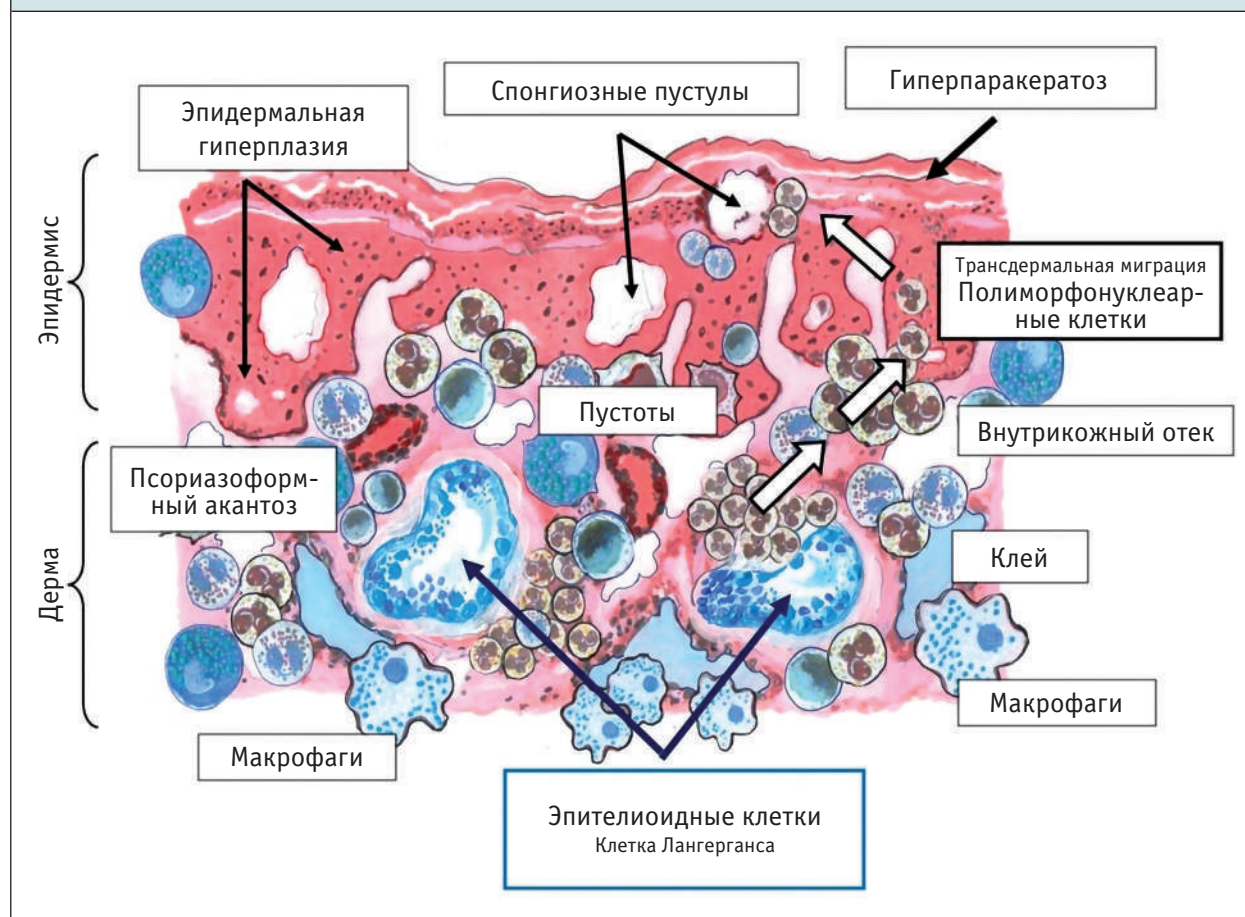
количество лизосом, необходимых для внутриклеточного «переваривания» патологического агента [98]. Выше нами были описаны стадии развития острого воспалительного процесса в варикозных венах, подвергнутых ЦАО. Основным предназначением наступившего вслед за этим хронического продуктивного воспаления с патоморфологической точки зрения было устранение повреждающего фактора, в качестве которого выступали частички цианоакрилата, в результате чего происходила постепенная биодеградация адгезива с активизацией пролиферативных соединительнотканых процессов в стенке вен, исходом которых к 6-му мес. после ЦАО стала полная облитерация их просвета [24].

Симптоматика острого альтеративного воспаления за редким исключением носила умеренный характер и не сопровождалась развитием аллергических реакций. И хотя в подавляющем количестве случаев и в стадии хронического продуктивного воспаления не отмечалось нежелательных явлений, в 6,8% случаев мы столкнулись с развитием локальных гранулематозных процессов [22]. Проведенные к настоящему времени гистологические исследования позволили нам установить, что во всех этих случаях образовавшиеся вокруг адгезива гранулемы не имели связи с сосудистыми структурами, а локализовались исключительно на уровне кожи, попадание куда частичек цианоакрилата, с нашей точки зрения, происходило во время обратного извлечения катетера из вены после выполнения ЦАО. Полученные нами данные полностью согласуются с результатами исследований по изучению развития гранул после ЦАО вен, проведенных K. Parsi et al. в 2020 г. [96]. Как и мы, эти авторы ни в одном из случаев не могли констатировать факт внутрисосудистой локализации хронической гранулемы.

Морфологическая картина данного локального продуктивного гранулематозного воспаления на основании полученных нами данных имела следующий вид и характеристику (рис. 7). Зрелая макрофагальная гранулема вокруг экзогенного инородного тела, представленного частичками цианоакрилатного соединения, имела в своем составе лишь единичные гигантские многоядерные клетки инородных тел и гораздо большее количество эпителиоидных клеток. В структуре гранулемы можно было видеть сосуды с признаками васкулита. Исходя из чего, изучаемые нами гранулемы и были отнесены к зрелой макрофагальной гранулеме. Преобладание в структуре гранул эпителиоидных клеток позволило нам отнести данные гранулемы к иммунным гранулемам, возникающим на основе гранулематозной гиперчувствительности и гиперчувствительности замедленного типа. На уровне дермы отмечается картина хронического васкулита с большим

Рисунок 7. Морфологическая картина хронического продуктивного гранулематозного воспаления при попадании частичек цианоакрилата в кожу с наличием гигантских многоядерных клеток (эпителиоидных клеток Лангерганса), макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и локализованных скоплений полиморфноядерных лейкоцитов на уровне дермы с отчетливой их тенденцией к миграции в сторону эпидермиса

Figure 7. Morphological picture of chronic productive granulomatous inflammation when cyanoacrylate particles enter the skin with the presence of giant multinucleated cells (Langerhans epithelioid cells), macrophages, lymphocytes, mast cells and localized clusters of polymorphonuclear leukocytes at the dermis level with their distinct tendency to migrate towards the epidermis



количеством диффузно расположенных везикул, формирующих картину внутрикожного отека. Эпидермис приобретает типичную морфологическую картину, свойственную псориазоподобным изменениям, характеризующимся эпидермальной гиперплазией и акантозом сосочкового слоя, наличием множественных спонгиозных пустул и гиперкератозом.

В отличие от продуктивного пролиферативного межтучного воспаления, сопровождающегося также образованием FBGCs, в полученном нами гистологическом материале, в гранулемах присутствовала обильная инфильтрация дермы лимфоцитами и плазматическими клетками, что, с нашей точки зрения, могло служить косвенным признаком существующих сложных регуляторных взаимодействий между классами

и различными субпопуляциями этих клеток. Лимфоциты отсутствовали в центре гранул, но формировали ее покрывку по периферии.

Характерной особенностью кожных цианоакрилатных гранул является отсутствие оформленной соединительнотканной фиброзной капсулы, окружающей нерастворимые полимеры, типичным примером которых являются импланты молочных желез [94, 95]. Учитывая, что в данных гранулемах клетки инородных тел лежали дисперсно и концентрировались вокруг вакуолей, состоящих из инородных цианоакриловых частиц, подвергающихся лизису, эти гранулемы могут быть отнесены к коллоидному типу.

Отсутствие признаков некроза (некроз в центре, казеозный некроз, фибриноидный некроз, очаг нагноения)

в клетках позволяет сделать вывод об отсутствии участия инфекционно-бактериального фактора и заключить, что в качестве основного антигена в рассматриваемом нами случае выступают непосредственно частички попавшего в кожу вещества, имевшего химическую структуру цианоакрилатного соединения.

Установленной нами особенностью гистологического строения кожных цианоакрилатных гранулем является наличие в их центре гипертрофированных гигантских многоядерных клеток Лангерганса (LGCs), имеющих хорошо отличимые морфологические признаки от ранее описанных гигантских клеток инородных тел (FBGCs), в которых диффузное расположение многочисленных ядер не имело системного характера. Характерной особенностью строения LGCs является расположение многочисленных ядер по периферии клеток. Наряду с эпителиоидными клетками, в различных зонах гранулем располагались макрофаги различной степени зрелости с примесью моноцитов и лимфоцитов.

Еще одной установленной особенностью кожных хронических гранулем было интенсивное скопление локализованных полиморфноядерных лейкоцитов на уровне дермы с отчетливой их тенденцией к миграции в сторону эпидермиса. Однако ни в одном из случаев мы не наблюдали сопутствующих очагов некроза, на основании чего кожная цианоакрилатная гранулема может быть отнесена к неказеофицирующему типу эпителиальноклеточных гранулем. Внутридермальный отек был представлен диффузно расположенными жидкостными везикулами.

Наибольшим образом обратила на себя внимание имеющаяся морфологическая картина строения эпидермиса, расположенного над гранулемой. Проведение сравнительного гистологического анализа с морфологическими изменениями, свойственными другим кожным патологиям, позволило установить наличие характерных псориазоподобных изменений эпидермиса в нашем случае, а именно псориазоподобной эпидермальной гиперплазии и акантоза сосочкового слоя с наличием множественных спонгиозных пустул и гиперкератозом.

Интересным представляется установленный нами факт нарушения определенной цикличности и исхода гранулематозного воспаления, полученный в процессе наблюдения в одном из случаев за хронической кожной цианоакрилатной гранулемой на протяжении более года.

Согласно современным данным, все описанные к настоящему времени виды хронического гранулематозного воспаления, в основе которых лежат различные как инфекционные, так и неинфекционные этиологические причины, и, как следствие, морфологические особенности их строения, имеют определенную

цикличность в их развитии и закономерный исход [98]. С патоморфологической точки зрения такими исходами гранулематозного воспаления могут быть рассасывание клеточного инфильтрата, сухой (казеозный) или влажный некроз с образованием дефекта тканей, нагноение в гранулеме с образованием абсцесса, фиброзное превращение гранулемы с образованием фиброзного узелка или рубца, рост гранулемы иногда с формированием псевдоопухоли [65].

В кожной хронической цианоакрилатной гранулеме на нашем примере отсутствовали очаги некроза, столь характерные для всех инфекционных гранулем. Также мы не определяли и типичные с морфологической точки зрения острые или хронические очаги нагноения или микроабсцедирования. Активное клиническое наблюдение за одной из гранулем на протяжении трех лет с последующим гистологическим исследованием позволило констатировать уменьшение зоны клеточного инфильтрата, но отсутствие завершения воспаления образованием фиброзного узелка или рубца. Отсутствовала в наших случаях и свойственная некоторым видам инфекционным гранулем тенденция к их росту с формированием псевдоопухолей.

Согласно существующей на протяжении нескольких десятков лет точки зрения, в развитии хронического гранулематозного воспаления можно выделить три типичные морфологические характеристики макрофагальной реакции на персистирующий раздражитель: хроническое воспаление с диффузной инфильтрацией мононуклеарными фагоцитами, с формированием зрелых макрофагальных гранулем и с формированием эпителиоидноклеточных гранулем [98].

Похоже, на примере кожных хронических цианоакрилатных гранулем мы имеем комбинацию всех морфологических характеристик, на основании чего эти гранулемы мы предлагаем отнести к особому виду гранулем, дав им название зрелой коллоидной фагоцитомы без тенденции ее к некрозу, фиброзу и росту.

Некоторые авторы при рассмотрении причинно-следственных связей при развитии кожных хронических цианоакрилатных гранулем обращают внимание на возможное формирование реакций гиперчувствительности [11, 14, 23]. Понятно, что, учитывая хронический характер течения развившегося хронического гранулематозного воспаления, речь может идти только о развитии реакции гиперчувствительности замедленного IV типа [101].

Однако согласно всем классическим канонам и самым современным концепциям, развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа должно быть непременно сопряжено с сенсибилизацией организма

специфическим антигеном [102, с. 200–211; 103, 104], чего не происходит на примере формирования кожной хронической цианоакрилатной гранулемы. В этом мы убедились, проведя у всех 4 пациентов в случаях формирования гранулемы и у 10 пациентов без нее, стандартных в этих случаях для клинической иммунологии патч-тестов с накожным нанесением адгезива «Сульфакрилата» и трех других цианоакрилатов, используемых в косметологии для наращивания ногтей и ресниц. Ни в одном из случаев мы не смогли констатировать факт развития следового контактного аллергического дерматита – неперенного спутника гиперчувствительности замедленного типа.

Таким образом, вопрос, почему биodeградируемые в относительно короткий промежуток времени частицы цианоакрилата при его внутрисосудистом введении не вызывают гранулематозного воспаления в стенке или просвете вен, но формируют стойкую хроническую гранулему при попадании этих частиц в дерму, остается на сегодня без окончательного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при введении адгезива в просвет вены при проведении ЦАО мы встречаемся с локальными клеточно-молекулярными механизмами развития острого альтеративного воспаления, на смену которому приходит хроническое межтучное продуктивное воспаление. С этой точки зрения подробно рассмотренные механизмы развития флебитоподобной реакции (PLAR) в различные промежутки времени после ЦАО вен являются закономерно обоснованными и не несут в себе черты аномальности.

Хроническая воспалительная реакция морфологически сопряжена с выраженной инфильтрацией стенки вены, зоны контакта, а затем и клеевых масс моноцитами и тучными клетками, которые организуются в макрофаги и сливаются в гигантские клетки инородных тел (FBGCs), предназначением которых является попытка фагоцитоза частичек адгезива. По мере биodeградации цианоакрилата наступают пролиферативные процессы, имеющие исход в соединительнотканную облитерацию просвета вен и фиброз ее стенки.

Развитие хронического гранулематозного воспаления, с нашей точки зрения, не связано с миграцией частичек адгезива из сосудистого русла, а является следствием попадания микрочастиц цианоакрилата в дерму в местах интервенций.

Подтверждая факт, что в основе формирования FBGCs при любом воспалительном процессе лежит слияние макрофагов, представленных, прежде всего, зрелыми моноцитами, по сути несущими на своей поверхности

антигенпрезентирующие факторы. Само по себе наличие хронического воспалительного процесса не подразумевает сопряженный с этим обязательный аутоиммунный характер его развития. И тем не менее, учитывая, что на примере сменяющего друг друга полиморфизма клеток мы имеем дело с иммунологическими механизмами, на сегодня мы не можем быть полностью уверенными, что развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа в отсроченной перспективе полностью исключается. В качестве подтверждения сохраняющейся потенциальной возможности развития таких реакций может служить присутствие в стенке вен после ЦАО FBGCs, наблюдаемое нами уже после биodeградации цианоакрилата и через 1 год. На сегодня нет полной уверенности и в том, что в конечном итоге еще через год FBGCs не трансформируются в клетки Лангерганса эпителиоидного типа, свойственные морфологической картине хронического гранулематозного процесса.

С одной стороны, мы полностью согласны с правомочностью вопроса, заданного профессором В.Ю. Богачевым: «Насколько оправданным является почти закономерный путь связывания организма с возможными или даже неизбежными иммунологическими преобразованиями, пусть даже отмеченными на локальном уровне?» С другой – если этот небольшой по протяженности временной отрезок неизбежного развития реактивных воспалительных изменений, связанных с попаданием цианоакрилата в просвет вены, удастся пройти с минимальными рисками развития осложнений, то использование в клинической практике ЦАО для устранения варикозных вен, учитывая определенные преимущества перед термическими методами, не решено своей рациональности.

И все же, по всей видимости, однозначно третье, что на сегодняшний день мы при использовании различных цианоакрилатных соединений, даже с учетом накопленных клинических данных и проведенных морфологических исследований, не в состоянии ответить на все вопросы, связанные с генезом и причинами развития флебитоподобной реакции (PLAR) в различные периоды времени после ЦАО.

Окончательные ответы на имеющиеся обоснованные возражения по поводу полной безопасности использования цианоакрилатов в клинической практике должны дать фундаментальные иммуногистохимические и генетические исследования, которые на сегодняшний день в мире пока никто не провел.

Поступила / Received 17.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.01.2023
Принята в печать / Accepted 15.02.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limb. Guidelines according to scientific evidence. Part II. Document developed under the auspices of The European Venous Forum and The International Union of Angiology. *Int Angiol*. 2020;39(3):175–240. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.20.04388-6>.
- Kolluri R, Gibson K, Cher D, Madsen M, Weiss R, Morrison N. Roll-in phase analysis of clinical study of cyanoacrylate closure for incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016;4(4):407–415. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.06.017>.
- Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, Rasmussen L, Whiteley M, Lawson J et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015;3(1):2–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.09.001>.
- Almeida JJ, Javier JJ, Mackay E, Bautista C, Proebstle TM. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013;1(2):174–180. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2012.09.010>.
- Morrison N, Gibson K, McEnroe S, Goldman M, King T, Weiss R et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg*. 2015;61(4):985–994. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.11.071>.
- Lawson J, Gauw S, van Vlijmen C, Pronk P, Gaastra M, Mooij M, Witten CH. Saphen the solution? *Phlebology*. 2013;28(1):2–9. <https://doi.org/10.1177/0268355513475970>.
- Gibson K, Ferris B. Cyanoacrylate closure of incompetent great, small and accessory saphenous veins without the use of post-procedure compression: initial outcomes of a postmarket evaluation of the VenaSeal System (the WAVES Study). *Vascular*. 2017;25(2):149–156. <https://doi.org/10.1177/1708538116651014>.
- Srinath SR, Sharma G. Review of non-thermal non-tumescent endovenous ablation using cyanoacrylate. *Surgery*. 2018;14(2):10. <https://doi.org/10.7438/1584-9341-14-2-10>.
- Park I, Jeong MH, Park CJ, Park WI, Park DW, Joh JH. Clinical features and management of “Phlebitis-like Abnormal Reaction” after cyanoacrylate closure for the treatment of incompetent saphenous veins. *Ann Vasc Surg*. 2019;55:239–245. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.07.040>.
- Bissacco D, Stegheer S, Calliari FM, Viani MP. Saphenous vein ablation with a new cyanoacrylate glue device: a systematic review on 1000 cases. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2019;28(1):6–14. <https://doi.org/10.1080/13645706.2018.1464029>.
- Gibson K, Minjarez R, Rinehardt E, Ferris B. Frequency and severity of hypersensitivity reactions in patients after VenaSeal™ cyanoacrylate treatment of superficial venous insufficiency. *Phlebology*. 2020;35(5):337–344. <https://doi.org/10.1177/0268355519878618>.
- Proebstle T, Alm J, Dimitri S, Rasmussen L, Whiteley M, Lawson J, Davies AH. Three-year follow-up results of the prospective European Multicenter Cohort Study on cyanoacrylate embolization for treatment of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(2):329–334. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.05.019>.
- Tang TY, Yap CJQ, Chan SL, Soon SX, Yap HY, Lee SQW et al. Early results (3 months) of an Asian prospective multicenter VenaSeal realworld postmarket evaluation to investigate the efficacy and safety of cyanoacrylate endovenous ablation for varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(2):335–345.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.03.020>.
- Sermathanasawadi N, Hanaronsomboon P, Pruekprasert K, Prapassaro T, Puangpunngam N, Hongku K et al. Hypersensitivity reaction after cyanoacrylate closure of incompetent saphenous veins in patients with chronic venous disease: A retrospective study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(4):910–915. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.12.074>.
- Sumarli SA, Lee QWS, Yap HY, Tay HTL, Chong TT, Tang TY. Exit site complications following cyanoacrylate glue endovenous ablation of incompetent truncal veins for chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2020;6(4):500–504. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2020.08.010>.
- Yang GK, Parapini M, Gagnon J, Chen JC. Comparison of cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for the treatment of varicose veins. *Phlebology*. 2019;34(4):278–283. <https://doi.org/10.1177/0268355518794105>.
- Chen O, Hajian H, Varcoe RL, Thomas SD. Infective thrombophlebitis after great saphenous vein cyanoacrylate embolization. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2021;7(3):577–580. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2021.05.011>.
- Masato N, Toshifumi K. Septicemia after cyanoacrylate glue closure of varicose veins. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2022;8(4):653–656. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2022.09.008>.
- Мурзина ЕЛ, Лобастов КВ, Барганджия АБ, Лаберко ЛА, Попов ИБ. Среднесрочные результаты цианоакрилатной эмболизации магистральных подкожных вен. *Флебология*. 2020;(4):311–321. <https://doi.org/10.17116/flebo202014041311>.
- Murztina EL, Lobastov KV, Bargandzhiya AB, Laberko LA, Popov IB. Mid-term results of cyanoacrylate embolization of saphenous veins. *Flebologiya*. 2020;(4):311–321. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo202014041311>.
- Ширинбек О, Одиноква СН. Цианоакрилатная клеевая облитерация подкожных вен. *Флебология*. 2021;(4):297–303. <https://doi.org/10.17116/flebo202115041297>.
- Shirinbek O, Odinokova SN. Cyanoacrylate adhesive closure of saphenous veins. *Flebologiya*. 2021;(4):297–303. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo202115041297>.
- Санников АБ, Шайдаков ЕВ, Емельяненко ВМ, Дроздова ИВ, Демиденко ЯА. О возможности использования клеевой композиции «Сульфакрилат» для облитерации варикозных вен нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2020;(3):259–267. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.3.258>.
- Sannikov AB, Shaydakov EV, Emelyanenko VM, Drozdova IV, Demidenko YaA. On the Possibility of Using the Adhesive Composition “Sulfacrylate” for Obliteration of Varicose Veins of the Lower Extremities. *Novosti Khirurgii*. 2020;(3):259–267. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.3.258>.
- Шайдаков ЕВ, Санников АБ, Беленцов СМ. Использование клеевых адгезивов для облитерации магистральных варикозно расширенных вен (многоцентровое сравнительное исследование). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2022;(1):41–50. <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-1-41-49>.
- Shaydakov EV, Sannikov AB, Belentsov SM. Use of glue adhesives for obliteration of major varicose veins (multicenter comparative study). *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2022;(1):41–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2022-28-1-41-49>.
- Görkem Y. Risk factors and management of phlebitis-like abnormal reaction after cyanoacrylate closure of truncal varicose vein insufficiency. *Turkish Journal of Vascular Surgery*. 2022;31(2):78–85. <https://doi.org/10.9739/tjvs.2022.1167>.
- Санников АБ, Шайдаков ЕВ, Емельяненко ВМ, Толстикова ТГ. Экспериментальное клиническое исследование по использованию отечественного адгезива в облитерации варикозно измененных вен у человека. *Амбулаторная хирургия*. 2020;(3–4):113–123.
- Sannikov AB, Shaydakov EV, Emelyanenko VM, Tolstikova TG. Experimental clinical study on the using of adhesive in the obliteration of varicose veins in human. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2020;(3–4):113–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2020-3-4-113-123>.
- Monga I, Kaur K, Dhandha S. Revisiting hematopoiesis: applications of the bulk and single-cell transcriptomics dissecting transcriptional heterogeneity in hematopoietic stem cells. *Brief Funct Genomics*. 2022;21(3):159–176. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elac002>.

26. Wheeler PR, Stevens A. *Wheeler's basic histopathology: a color atlas and text*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. 295 p.
27. Ярилин АА. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с.
28. Tecchio C, Micheletti A, Cassatella MA. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. *Front Immunol*. 2014;5:508. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00508>.
29. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology*. McGraw-Hill Edition, 2016. 544 p.
30. Evers TMJ, Sheikhkhassani V, Haks MC, Storm C, Ottenhoff THM, Mashaghi A. Single-cell analysis reveals chemokine-mediated differential regulation of monocyte mechanics. *iScience*. 2022;25(1):103555. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103555>.
31. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010;116(16):e74–80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-258558>.
32. Collison JL, Carlin LM, Eichmann M, Geissmann F, Peakman M. Heterogeneity in the Locomotory Behavior of Human Monocyte Subsets over Human Vascular Endothelium In Vitro. *J Immunol*. 2015;195(3):1162–1170. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401806>.
33. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1541–1551. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.043>.
34. Хаитов РМ. *Иммунология: структура и функции иммунной системы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 328 с.
35. Грищенко ЕА. Дендритные клетки: основные представления. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015;(2):9–17. Режим доступа: <https://journal.adair.ru/arhiv-vypuskov>.
36. Grishchenko EA. Dendritic cells: basic representations. *Allergy and Immunology in Pediatrics*. 2015;(2):9–17. (In Russ.) Available at: <https://journal.adair.ru/arhiv-vypuskov>.
37. McKenna K, Beignon A, Bhardwaj N. Plasmacytoid Dendritic Cells: Linking Innate and Adaptive Immunity. *J Virol*. 2005;79(1):17–27. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.1.17-27.2005>.
38. Бурместер ГР, Пеццутто А. *Наглядная иммунология*. М.; 2014. 320 с.
39. Monga I, Kaur K, Dhanda S. Revisiting hematopoiesis: applications of the bulk and single-cell transcriptomics dissecting transcriptional heterogeneity in hematopoietic stem cells. *Brief Funct Genomics*. 2022;21(3):159–176. <https://doi.org/10.1093/bfpg/ela002>.
40. Reise SC, Hieny S, Scharfetter-Kersten T, Jankovic D, Charest H, Germain RN, Sher A. In Vivo Microbial Stimulation Induces Rapid CD40 Ligand-independent Production of Interleukin 12 by Dendritic Cells and their Redistribution to T Cell Areas. *J Exp Med*. 1997;186(11):1819–1829. <https://doi.org/10.1084/jem.186.11.1819>.
41. Талаев ВЮ. Механизмы управления миграцией миелоидных дендритных клеток и клеток Лангерганса. *Иммунология*. 2012;(2):104–112. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-upravleniya-migratsiy-mieloidnyh-dendritnyh-kletok-i-kletok-langergansa/viewer>.
42. Talaev VYu. The mechanisms controlling migration of myeloid dendritic cells and Langerhans cells. *Immunologiya*. 2012;(2):104–112. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-upravleniya-migratsiy-mieloidnyh-dendritnyh-kletok-i-kletok-langergansa/viewer>.
43. Недоспасов СА, Купраш ДВ. *Иммунология по Ярилину*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 808 с.
44. Rawstron AC. *Immunophenotyping of plasma cells*. *Curr Protoc Cytom*. 2006;Chapter 6:Unit6.23. <https://doi.org/10.1002/0471142956.cu0623s36>.
45. Samitas K, Lötvall J, Bossios A. B cells: from early development to regulating allergic diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010;58(3):209–225. <https://doi.org/10.1007/s00005-010-0073-2>.
46. Bona C, Bonilla FA, Soohoo M. *Textbook of Immunology*. CRC Press; 1996. 102 p.
47. Walport M, Murphy K, Janeway C, Travers PJ. *Janeway's immunobiology*. New York: Garland Science; 2008.
48. Caligaris-Cappio F, Gregoret MG, Nilsson K. B-Cell Populations. *Chem Immunol*. 1997;67:103–104. <https://doi.org/10.1159/000058681>.
49. Halliley JL, Tipton CM, Liesveld J, Rosenberg AF, Darce J, Gregoret IV et al. Long-Lived Plasma Cells Are Contained within the CD19(-) CD38(hi)CD138(+) Subset in Human Bone Marrow. *Immunity*. 2015;43(1):132–145. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.016>.
50. Nguyen DC, Joyner CJ, Sanz I, Lee F, Eun-Hyung. Factors Affecting Early Antibody Secreting Cell Maturation Into Long-Lived Plasma Cells. *Front Immunol*. 2019;10:2138. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02138>.
51. Bohannon C, Powers R, Satyabhaman L, Cui A, Tipton C, Michaeli M et al. Long-lived antigen-induced IgM plasma cells demonstrate somatic mutations and contribute to long-term protection. *Nat Commun*. 2016;7(1):11826. <https://doi.org/10.1038/ncomms11826>.
52. da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(10):698–738. <https://doi.org/10.1369/0022155414545334>.
53. Polyzoidis S, Koletsis T, Panagiotidou S, Ashkan K, Theoharides TC. Mast cells in meningiomas and brain inflammation. *J Neuroinflammation*. 2015;12:170. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0388-3>.
54. Miao CY, Li CY. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):643–658. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01404.x>.
55. Ren H, Han R, Chen X, Liu X, Wan J, Wang L et al. Potential therapeutic targets for intracerebral hemorrhage-associated inflammation: An update. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(9):1752–1768. <https://doi.org/10.1177/0271678X20923551>.
56. Atiakshin D, Buchwalov I, Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristic. *Histochem Cell Biol*. 2019;152(1):253–269. <https://doi.org/10.1007/s00418-019-01803-6>.
57. Zola H, Swart B, Banham A, Barry S, Beare A, Bensussan A et al. CD molecules 2006 – human cell differentiation molecules. *J Immunol Methods*. 2007;319(1–2):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2006.11.001>.
58. Атякшин ДФ, Клочкова СВ, Шишкина ВВ, Никитюк ДБ, Алксеева НТ, Костин АА. Биогенез и секреторные пути химазы тучных клеток: структурно-функциональные аспекты. *Гены и Клетки*. 2021;(3):33–34. Режим доступа: <https://genescells.ru/article/202110004>.
59. Atyakshin DF, Klockhova SV, Shishkina VV, Nikityuk DB, Alkseeva NT, Kostin AA. Biogenesis and secretory pathways of mast cell chymase: structural and functional aspects. *Genes and Cells*. 2021;(3):33–34. (In Russ.) Available at: <https://genescells.ru/article/202110004>.
60. Rivera J, Cordero JR, Furumoto Y, Luciano-Montalvo C, Gonzalez-Espinosa C, Kovarova M. et al. Macromolecular protein signaling complexes and mast cell responses: a view of the organization of IgE-dependent mast cell signaling. *Mol Immunol*. 2002;38(16–18):1253–1258. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(02\)00072-x](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(02)00072-x).
61. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 566 p.
62. Tsuboi K, Sugimoto Y, Ichikawa A. Prostanoid receptor subtypes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2002;68–69:535–556. [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(02\)00054-0](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00054-0).
63. Murphy JM, Young IG. IL-3, IL-5, and GM-CSF signaling: crystal structure of the human beta-common receptor. *Vitam Horm*. 2006;74:1–30. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(06\)74001-8](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74001-8).
64. Suttle MM, Harvima IT. Mast cell chymase in experimentally induced psoriasis. *J Dermatol*. 2016;43(6):693–696. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13234>.

62. Pejler G, Åbrink M, Ringvall M. Mast cell proteases. In: Pejler G., Åbrink M., Ringvall M. (eds.). *Advances in Immunology*. Elsevier; 2007.
63. Thomas NV, Kim SK. Metalloproteinase inhibitors: status and scope from marine organisms. *Biochem Res Int*. 2010;2010:845975. <https://doi.org/10.1155/2010/845975>.
64. Sheikh Z, Brooks PJ, Barzilay O, Fine N, Glogauer M. Macrophages, Foreign Body Giant Cells and Their Response to Implantable Biomaterials. *Materials (Basel)*. 2015;8(9):5671–5701. <https://doi.org/10.3390/ma8095269>.
65. Струков АИ, Кауфман ОЯ. *Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни*. М.: Медицина; 1989. 179 с.
66. Brodbeck WG, Anderson JM. Giant cell formation and function. *Curr Opin Hematol*. 2010;16(1):53–57. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32831ac52e>.
67. Murthy T, Janaki KS, Nagarjuna S, Sangeetha P, Sindhura S. Biological response modifiers. *Int J Pharm Tech Res*. 2010;2:2152–2160.
68. Jeremic A, Kelly M, Cho JA, Horber JK, Jena BP. Calcium drives fusion of snare-apposed bilayers. *Cell Biol Int*. 2004;28(1):19–31. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2003.11.004>.
69. Helming L, Gordon S. Molecular mediators of macrophage fusion. *Trends Cell Biol*. 2009;19(10):514–522. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2009.07.005>.
70. McNally AK, Anderson JM. Multinucleated giant cell formation exhibits features of phagocytosis with participation of the endoplasmic reticulum. *Exp Mol Pathol*. 2005;79(2):126–135. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2005.06.008>.
71. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Integrins. Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science; 2002.
72. McNally AK, Jones JA, Mac Ewan SR, Colton E, Anderson JM. Vitronectin as a critical protein adhesion substrate for IL-4-induced foreign body giant cell formation. *J Biomed Mater Res A*. 2007;86(2):535–543. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31658>.
73. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7):12–34. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2>.
74. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo JL et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med*. 2007;204(12):3037–3047. <https://doi.org/10.1084/jem.20070885>.
75. Brodbeck WG, Shive MS, Colton E, Ziats NP, Anderson JM. Interleukin-4 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced and spontaneous apoptosis of biomaterial-adherent macrophages. *J Lab Clin Med*. 2002;139(2):90–100. <https://doi.org/10.1067/mlc.2002.121260>.
76. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign Body Reaction to Biomaterials. *Semin Immunol*. 2008;20(2):86–100. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004>.
77. Wooley PH, Hallab NJ. *Wound Healing, Chronic Inflammation, and Immune Responses*. Springer: New York; 2014.
78. Anderson JM. Biological responses to materials. *Ann Rev Mater Res*. 2001;31:81–110. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.MATSCI.31.1.81>.
79. Должиков АА, Колпаков АЯ, Ярош АЛ, Молчанова АС, Должикова ИН. Гигантские клетки инородных тел и тканевые реакции на поверхности имплантов. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017;(3):86–94. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-3/15>.
Dolzhiikov AA, Kolpakov AY, Yarosh AL, Molchanova AS, Dolzhikova IN. Giant foreign body cells and tissue reactions on the surface of implants. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2017;(3):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-3/15>.
80. Haas A. The phagosome: Compartment with a license to kill. *Traffic*. 2007;8(4):311–330. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2006.00531.x>.
81. Brodbeck WG, Anderson JM. Giant cell formation and function. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(1):53–57. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32831ac52e>.
82. Kao WJ, Zhao QH, Hiltner A, Anderson JM. Theoretical analysis of in vivo macrophage adhesion and foreign body giant cell formation on polydimethylsiloxane, low density polyethylene, and polyetherurethanes. *J Biomed Mater Res*. 1994;28(1):73–79. <https://doi.org/10.1002/jbm.820280110>.
83. Santerre J, Woodhouse K, Laroche G, Labow R. Understanding the biodegradation of polyurethanes: From classical implants to tissue engineering materials. *Biomaterials*. 2005;26(35):7457–7470. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.05.079>.
84. Roy N, Bruchmann B, Lehn JM. Dynamers: Dynamic polymers as self-healing materials. *Chem Soc Rev*. 2015;44(11):3786–3807. <https://doi.org/10.1039/c5cs00194c>.
85. Tokiwa Y, Calabia BP. Biodegradability and biodegradation of poly (lactide). *Appl Microbiol Biotechnol*. 2006;72(2):244–251. <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0488-1>.
86. Марченко ВТ. Морфологические особенности репаративной регенерации органов и тканей при использовании «Сульфакрилата» нового поколения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004;(2):206–210.
Marchenko VT. Morphology of reparative regeneration in organs and tissues during treatment with new generation “Sulfacrylate”. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2004;(2):206–210. (In Russ.) <https://doi.org/10.1023/B:BEBM.0000028141.56565.99>.
87. Марченко ВТ, Прутовых НН, Толстиков ГА, Толстиков АГ. *Медицинский клей «Сульфакрилат»*. Антибактериальная противовоспалительная клеевая композиция. Руководство для применения в хирургических отраслях. Новосибирск; 2005. 80 с. Режим доступа: https://www.medrk.ru/uploads/file/3440/sulfakrilat_surg-man.pdf.
88. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: The good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol*. 2005;15(11):599–607. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2005.09.002>.
89. Hernandez-Pando R, Bornstein QL, Aguilar Leon D, Orozco EH, Madrigal VK, Martinez Cordero E. Inflammatory cytokine production by immunological and foreign body multinucleated giant cells. *Immunology*. 2000;100(3):352–358. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00025.x>.
90. Weber B, Saurer L, Schenk M, Dickgreber N, Mueller C. CX3CR1 defines functionally distinct intestinal mononuclear phagocyte subsets which maintain their respective functions during homeostatic and inflammatory conditions. *Eur J Immunol*. 2011;41(3):773–779. <https://doi.org/10.1002/eji.201040965>.
91. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(1):23–35. <https://doi.org/10.1038/nri978>.
92. Moreno JL, Mikhailenko I, Tondravi MM, Keegan AD. IL-4 promotes the formation of multinucleated giant cells from macrophage precursors by a STAT6-dependent, homotypic mechanism: contribution of E-cadherin. *J Leukoc Biol*. 2007;82(6):1542–1553. <https://doi.org/10.1189/jlb.0107058>.
93. MacLauchlan S, Skokos EA, Mezmarich N, Zhu DH, Raoof S, Shipley JM et al. Macrophage fusion, giant cell formation, and the foreign body response require matrix metalloproteinase 9. *J Leukoc Biol*. 2009;85(4):617–626. <https://doi.org/10.1189/jlb.1008588>.
94. Ward WK, Slobodzin EP, Tiekotter KL, Wood MD. The effect of microgeometry, implant thickness and polyurethane chemistry on the foreign body response to subcutaneous implants. *Biomaterials*. 2002;23(21):4185–4192. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00160-6](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00160-6).

95. Kirk JT, McNally AK, Anderson JM. Polymorphonuclear Leukocyte Inhibition of Monocytes/Macrophages in the Foreign Body Reaction. *J Biomed Mater Res A*. 2010;94(3):683–687. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32682>.
96. Parsi K, Kang M, Yang A, Kossard S. Granuloma formation following cyanoacrylate glue injection in peripheral veins and arteriovenous malformation. *Phlebology*. 2020;35(2):115–123. <https://doi.org/10.1177/0268355519856756>.
97. Ottenhoff TH. New pathways of protective and pathological host defense to mycobacteria. *Trends Microbiol*. 2012;20(9):419–428. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.06.002>.
98. Пауков ВС, Коган ЕА. Иммунное гранулематозное воспаление как приспособительная реакция организма. *Архив патологии*. 2014;(4):39–44. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/4/1000419552014041039>.
Paukov VS, Kogan EA. Immune granulomatous inflammation as the body's adaptive response. *Arkhiv Patologii*. 2014;(4):39–44. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/4/1000419552014041039>.
99. Самсонова МВ, Черняев АЛ. Гистологическая дифференциальная диагностика болезней легких (часть I). *Архив патологии*. 2019;(1):65–70.
Samsonova MV, Chernyaev AL. Histological differential diagnosis of granulomatous lung diseases (part 1). *Arkhiv Patologii*. 2019;(1):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20198101165>.
100. Kapoor N, Pawar S, Sirakova TD, Deb C, Warren WL, Kolattukudy PE. Human granuloma in vitro model, for TB dormancy and resuscitation. *PLoS ONE*. 2013;8(1):1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053657>.
101. Sermsathanasawadi N, Pruekprasert K, Chinsakchai K, Wongwanit C, Ruangsetakit C. Cyanoacrylate Granuloma After Cyanoacrylate Closure of Incompetent Saphenous Veins. *Dermatol Surg*. 2021;47(10):1372–1375. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000003183>.
102. Kumar V, Abbas Abul K, Jon C. *Hypersensitivity: Immunologically Mediated Tissue Injury*. Elsevier Health Sciences; 2014.
103. Khaled M, Kondamudi Noah P. *Type IV Hypersensitivity Reaction*. StatPearls, Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2021.
104. Abbas Abul K. *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier; 2021. 444 p.

Информация об авторах:

Санников Александр Борисович, к.м.н., сосудистый хирург, Клиника инновационной диагностики «Медика»; 600031, Россия, Владимир, ул. Вокзальная, д. 24; aliplast@mail.ru

Шайдаков Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, президент Санкт-Петербургской ассоциации флебологов, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры госпитальной хирургии, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; evgenyshaydakov@gmail.com

Information about the authors:

Alexander B. Sannikov, Can. Sci. (Med.), Vascular Surgeon, Innovative Diagnostic Clinic “Medica”; 24, Vokzalnaya St., Vladimir, 600031, Russia; aliplast@mail.ru

Evgeniy V. Shaydakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, President of the Saint Petersburg Association of Phlebologists, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Hospital Surgery, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185910, Russia; evgenyshaydakov@gmail.com