

## Экспериментальное моделирование процесса хронического воспаления и фиброза

А.И. Лебедева, С.А. Муслимов, Л.А. Мусина

*ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии минздрава развития России», Уфа*

---

Гистологическими, гисто- и иммуногистохимическими, электронно-микроскопическими методами исследования показано, что подкожное введение экспериментальным животным диспергированного ксеногенного биоматериала, обработанного по оригинальной технологии Аллоплант®, может служить в качестве экспериментальной модели для индукции процессов хронического воспаления и фиброза (рубцевания) в тканях. Установлено, что ксеногенный биоматериал дезактивирует функциональную способность макрофагов, в результате чего в тканях развивается хроническое воспаление по типу гиперчувствительности замедленного типа. При заживлении очага повреждения происходят процессы несбалансированного фиброза с формированием грубоволокнистого рубца.

**Ключевые слова:** экспериментальная модель, хроническое воспаление, фиброз, ксеногенный биоматериал, макрофаги.

---

В биологии и медицине проблема коррекции очагов хронического воспаления в органах и тканях широко обсуждается и остается актуальной. Известно, что хроническое воспаление заметно ухудшает течение раневого процесса, часто приводит к неадекватному заживлению, рубцовой трансформации тканей и является основой патогенеза многих заболеваний, в том числе и рака. Поэтому при разработке новых методов лечения воспаления, а также при коррекции рубцовых изменений тканей поиск удобных и простых экспериментальных моделей для воспроизведения процессов хронического воспаления продолжается. Многолетние исследования процессов замещения различных биоматериалов обработанных по оригинальной технологии Аллоплант® показали, что исход заживления очага воспаления по-

сле имплантации во многом зависит от степени иммунного воспаления вокруг трансплантата [18, 5]. Установлено, что применение ксеногенного биоматериала, приводит к затяжному течению воспалительного процесса и неадекватному заживлению [2, 4]. Поэтому, мы предлагаем использовать его для экспериментального моделирования процесса хронического воспаления. Целью нашего исследования явилось изучение морфологических изменений в тканях крыс после имплантации диспергированного ксеногенного биоматериала.

### **Материал и методы.**

Эксперимент проведен на 54 крысах породы Wistar обоего пола массой от 0,18 до 0,2 кг, которым подкожно вводили диспергированный биоматериал (125 мг), изготовленный из соединитель-

нотканых образований человека по оригинальной технологии Аллоплант®. Ксеногенный биоматериал растворяли в 2 мл 0,9%-ного физиологического раствора. В контрольной группе животных вводили 0,9%-ный физиологический раствор в количестве 2 мл.

Животных содержали в виварии, оборудованном согласно требованиям «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» за № 1045-73. Исследования осуществляли в соответствии с правилами проведения работ и использования экспериментальных животных (Приложение к Приказу МЗ СССР № 775 от 12.08.77), «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г. и Федерального закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. Животные содержались в одинаковых условиях со стандартным рационом питания. Их выводили из эксперимента ингаляционной передозировкой паров эфира. На исследование забирали кусочки тканей из места введения биоматериалов. Забор образцов проводили в сроки 2, 4, 7, 14, 30 суток, 2 и 6 месяцев. Кусочки тканей фиксировались в 10%-ном нейтральном забуференном формалине и после обезвоживания в серии спиртов возрастающей концентрации заливались в парафин по общепринятой методике. Срезы готовили на микротоме LEICA RM 2145 (Германия). Микроскопические исследования проводились с использованием лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM 5 PASCAL фирмы «CARL ZEISS» (Германия).

Гистологические методы включали окраску гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, гистохимические - реакцию Хейла на выявление гикозаминогликанов и серебрение по Футу. Иммуногистохимические исследования проводили с помощью непрямого стрептовидин – биотинового метода на серийных парафиновых срезах толщиной 5 мкм с минимальной площадью 1 см<sup>2</sup>. Использовались моноклональные антитела к TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1), TNF- $\alpha$  (фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), виментину (Santa Cruz Biotechnology, Inc., 1999-2002). Уровень экспрессии цитокинов определяли с помощью программы анализа изображений AxioVision (Carl Zeiss, Германия). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ). Построение диаграмм производилось с помощью программы Microsoft Excel.

Для электронно-микроскопического исследования биоптаты фиксировали в 2,5%-ном глутаральдегиде, приготовленном на какодилатном буфере (pH 7,2-7,4) с последующей дофиксацией в 1%-ном растворе OsO<sub>4</sub> на том же буфере. Материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике [8]. Предварительно изготавливали полутонкие срезы толщиной 1 мкм и окрашивали их толуидиновым синим на 2,5%-ном растворе безводной соды. На данных срезах выбирали участки для электронно-микроскопического исследования. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKB-III 8800 (Швеция). Ультратонкие срезы контрастировали 2%-ным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу [8] и изучали в транс-

миссионном микроскопе JEM-100 CX II фирмы "JEOL" (Япония) при увеличениях 5200 – 29000 раз.

### Результаты исследования.

В ранние сроки (2-4 сутки) в зоне имплантации биоматериала выявлялись признаки острой воспалительной реакции. Отмечалась высокая клеточная плотность за счет макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и сегментоядерных нейтрофилов. Среди иммунокомпетентных клеток определялись малые и средние лимфоциты. Сами частицы ксеногенного биоматериала были интенсивно инфильтрированы эозинофилами и нейтрофилами. Концентрируясь на границе с частицами ксеногенного биоматериала, клетки образовывали относительно широкий клеточный вал, ограничивая чужеродный для организма материал (рис.1). Электронно-микроскопически выявлялись нейтрофильно-макрофагальные, макрофагально-макрофагальные и лимфоцитарно-макрофагальные контакты. Ультраструктура макрофагов указывала на то, что клетки были функционально истощенными. Их цитоплазма была перегружена фагосомами и остаточными тельцами, цитомембрана сглажена. Ядра клеток были с признаками снижения биосинтетических свойств, обнаруживалось разрушение или недоразвитие органелл, задействованных в энергетическом обмене (митохондриях) и секреторной деятельности (лизосомах, комплексе Гольджи) (рис.2). Сами частицы биоматериала подвергались набуханию и при окраске по Ван-Гизону приобретали сероватый оттенок, свидетельствующий о начале некротических процессов. При окраске по Хейлу синее окрашивание в части-

цах ксеногенного биоматериала не выявлялось. Обращала на себя внимание выраженная сосудистая реакция окружающих тканей, выражающаяся в дилатации сосудов и стазе эритроцитов. В окружающей ткани встречались небольшие участки кровоизлияний.

Спустя 7 суток наряду с отдельными некротизированными частицами биоматериала и вышеуказанными клетками вокруг обнаруживалось большое количество мезенхимных и малодифференцированных клеток. Это были звездча-

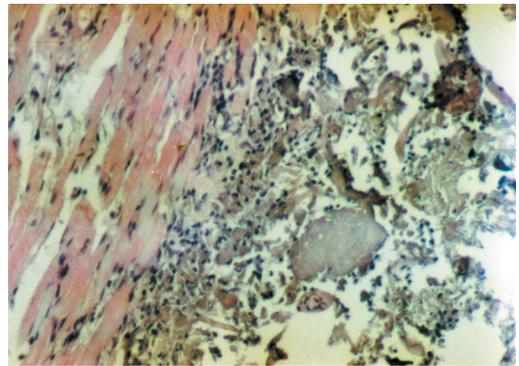


Рисунок 1. Инфильтрация имплантированного материала (↑) макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами через 2 суток после введения ксеногенного биоматериала. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 50.

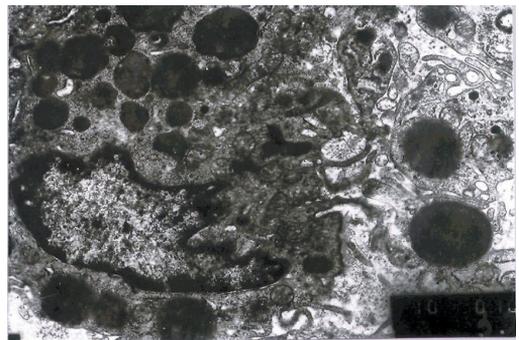


Рисунок 2. Макрофаг с признаками функционального истощения через 7 суток после введения ксеногенного биоматериала. Фагосомы и остаточные тельца (↑). Электронная микрофотография. Ув. x 10000.

тые по форме веретеновидные клетки, иногда соединяющиеся между собой или с другими окружающими их клетками посредством нексусов. Иммуногистохимически они экспрессировали в цитоплазме виментин – маркер клеток мезенхимального происхождения. Клетки активно дифференцировались в фибробласты и миофибробласты. Между клетками выявлялись тонкие новообразованные коллагеновые волокна.

Через 14 суток наряду с замещением очага воспаления и отдельных некротических участков грануляционной тканью, одновременно происходило ее преобразование в фиброзную ткань. Единичные лизированные частицы имплантата постепенно замещались тонкими аргентофильными ретикулиновыми волокнами (незрелый коллаген III типа) (окраска по Футу). В ткани обнаруживалась разнонаправленная сеть расширенных капилляров, в просвете которых наблюдались форменные элементы крови. Между тонкими коллагеновыми фуксинофильными волокнами выявлялось большое количество фибробластов, миофибробластов, макрофагов и лимфоцитов. Электронно-микроскопически определялись многочисленные лимфоцитарно-фибробластические контакты. Крупные фибробласты характеризовались неправильной извилистой формой, наличием широкого ободка цитоплазмы с большим количеством резко расширенных каналов гранулярного эндоплазматического ретикулюма (ГЭР) - признаков усиленного синтеза коллагена (коллагенобласты II типа). Миофибробласты также имели крупные размеры, длинные извилистые отростки, выраженную извилистость, иногда даже ворсинчатость клеточной поверхности. В цитоплазме

обнаруживалось большое количество рибосом и полисом, контрактильные структуры по периферии цитоплазмы, сильно расширенные развитые каналы ГЭР, глубокие инвагинации кариолеммы, крупные ядрышки (от 1 до 3-х) в кариоплазме, свидетельствующие об усиленной функциональной активности как ядерных, так и цитоплазматических компонентов. Вдоль неровной поверхности фибробластических клеток выявлялось множество беспорядочно ориентированных новообразованных тонких фибрилл, которые вследствие интенсивного ускоренного синтеза не успевали собираться в упорядоченные пучки. При импрегнации солями серебра по Футу коллагеновые волокна приобретали черно-коричневый оттенок, свидетельствующий об их медленном созревании (рис. 3). Данные фиброзные прослойки ограничивали грануляции в виде островков. В зоне введения ксеногенного биоматериала также наблюдались начальные признаки развития гранулематозного воспаления, выражающиеся в наличии эпителиоидных клеток с дальнейшей их трансформацией в гигантские клетки инородных тел и клетки Пирогова-Лангханса концентрирующихся возле нерезорбированных кусочков ксенотрансплантата (рис.4). При окраске по Хейлу синее окрашивание наблюдалось только в зонах новообразования соединительной ткани, но не в самих частицах биоматериала.

Через 1-2 месяца гистологические исследования выявили в месте введения ксеногенного биоматериала признаки усиления фиброобразования очага воспаления. Наряду с выраженной клеточной инфильтрацией, продолжающейся обнаруживаться возле остатков трансплантата, наблюдались зрелые плотные пучки

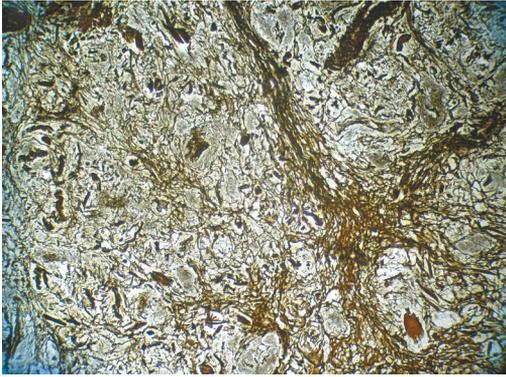


Рисунок 3. Аргентофильные ретикулярные волокна I типа через 14 суток после введения ксеногенного биоматериала. Импрегнация по Футу. Ув. x 50.

новообразованных коллагеновых волокон, формирующих толстую плотную соединительнотканную капсулу (рис.5). Спустя 6 месяцев частицы биоматериала подкожно не определялись. На их месте обнаруживался соединительнотканый аваскулярный регенерат, состоящий из толстых фуксинофильных пучков коллагеновых волокон инфильтрированных фиброцитами.

Иммуногистохимические исследования показали, что после подкожного введения крысам ксеногенного био-

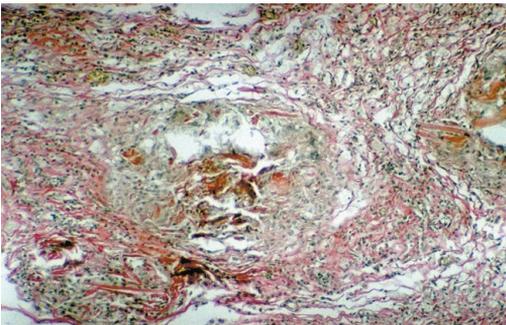


Рисунок 5. Образование соединительнотканной капсулы вокруг нерезорбируемых частиц ксеногенного биоматериала через 30 суток после введения. Окраска по Ван-Гизону. Ув. x 50.

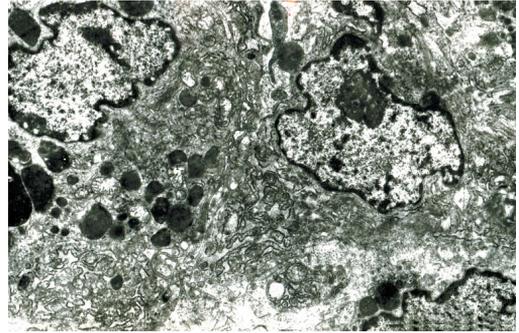
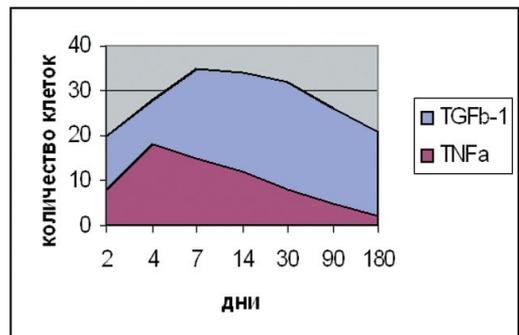


Рисунок 4. Гигантская клетка макрофагального происхождения. Фагосомы с инертным материалом, разрушенные митохондрии. Через 14 суток после введения ксеногенного биоматериала. Электронная микрофотография. Ув. x 8500.

материала в собственной пластинке дермы выявлялось большое количество противовоспалительного цитокина TGF- $\beta$ 1 – маркера фиброза. В период от 4 до 7 суток его содержание достигало максимальных значений, спустя 14 суток экспрессия цитокина клетками соединительной ткани несколько снижалась. Выраженность экспрессии цитотоксического фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) в ткани при ксенотрансплантации была незначительна (Диаграмма 1).

Диаграмма 1.  
Количество клеток, экспрессирующих TGF- $\beta$  и TNF- $\alpha$  после введения ксеногенного биоматериала



В соединительной ткани у крыс контрольной группы в начальные сроки эксперимента (2-4 суток) выявлялись преимущественно гистиоциты. Они были округлой формы с неровными краями и с бобовидным или овальным ядром, меньшим по размеру, чем у фибробластов. В цитоплазме определялись многочисленные вакуоли, гранулы, рибосомы, полирибосомы и мелкие темные лизосомы. Встречалось умеренное количество и активных фагоцитирующих макрофагов небольших размеров овальной или округлой формы. В их цитоплазме содержалось незначительное количество вакуолей средних и мелких размеров с темным содержимым и редкие фаголизосомы. Также был ярко выражен микропиноцитоз. В поздние сроки эксперимента признаки пиноцитоза были менее выражены. В цитозоле обнаруживались мелкие митохондрии с темным матриксом, в которых выявлялись параллельно расположенные кристы. Был умеренно развит комплекс Гольджи, каналы ГЭР четко выражены. Эктоплазма образовывала длинные тонкие выросты и инвагинации. В сроки от 7 суток до 6 месяцев в тканях изредка встречались блуждающие макрофаги. Они были с типичной для них вышеописанной ультраструктурой. Место инъекции физиологического раствора не отличалось по структуре от окружающей ткани, представленной рыхлой волокнистой соединительной тканью. Цитокины TGF- $\beta$ 1 и TNF- $\alpha$  в тканях не выявлялись.

### Обсуждение результатов

После введения биоматериала в соединительной ткани крыс выявлялся широкий диапазон клеточных элемен-

тов, среди которых преобладали воспалительные и иммунокомпетентные клетки. Причем, в начальные сроки эксперимента к нейтрофильно – макрофагальной инфильтрации довольно быстро присоединялась лимфоцитарная, что указывало на развитие иммунной реакции в месте имплантации за счет высокой антигенности биоматериала [6, 22]. Сосудистая реакция, вызванная введением ксеногенного биоматериала – расширение сосудов, стаз крови, образование микротромбов и кровоизлияния в ткани отражала развитие застойной гиперемии в зоне воспаления. Совокупность этих признаков также играет важную роль в формировании ограничительного клеточного вала, отделяющего очаг воспаления от здоровых тканей организма [7].

Многие исследователи утверждают, что ключевым моментом, определяющим характер индуцированного воспаления, является аминокислотный состав биоматериала [13]. Результаты проведенных гистохимических исследований на выявление свободных гликозаминогликанов в тканях свидетельствуют о том, что ксеногенный биоматериал большей частью не подвергается фракционированию в “чужом” для него организме. Почти два месяца нерезорбированные частицы ксеногенного биоматериала определялись в месте введения, вызывая иммунную воспалительную реакцию.

При репарации тканей регуляторами межклеточных взаимодействий являются макрофаги [9, 19, 20]. Проведенные нами электронно-микроскопические исследования показали, что в зоне введения биоматериала накапливались функционально истощенные неактивные

макрофагальные клетки. Известно, что при поглощении макрофагами инертного или нелизирующегося материала теряется их подвижность, ослабляется как фагоцитоз, так и секреторная функция [10]. Существует точка зрения, рассматривающая именно в дефиците активных макрофагов причину незавершенного фагоцитоза и, как следствие, пролонгирования воспаления, принимающего затяжной вялотекущий характер [1, 3]. Выявленные скопления эпителиоидных клеток в зоне введения биоматериала можно расценивать как признак развития компенсаторно-адаптивной клеточной реакции, выражающейся в гипертрофии макрофагов. Последующая их трансформация в гигантские клетки инородных тел и клетки Пирогова-Лангханса свидетельствует о развитии гранулематозного воспаления [7, 10, 17]. Как известно, гранулемы являются признаком дисрегенерации и часто приводят к негативным исходам: хронизации воспалительного процесса, фиброзу с образованием рубца и т.д., что и наблюдалось в нашем эксперименте.

При ксенотрансплантации на фоне фагосекреторной несостоятельности, макрофаги привлекают в работу по восстановлению структурно-функциональной целостности ткани другие клеточные популяции, как то Т-, В-лимфоциты, большое количество мезенхимальных клеток. Лимфоцитарно-фибробластические контакты являются одним из механизмов, регулирующих количество и активность фибробластов. Лимфоциты ускоряют дифференцировку фибробластов, усиливают синтез коллагена, осуществляют контроль за правильностью их дифференцировки [22]. И к тому же, наличие лимфо-макрофагальных

комплексов в ткани свидетельствует об иммунном характере воспалительной реакции, протекающей по типу гиперчувствительности замедленного типа и хронизации процесса [6]. А многочисленные мезенхимные клетки принимают активное участие в формировании молодой недифференцированной ткани. Их дальнейшая трансформация в клетки фибробластического ряда - коллагенобласты II типа и контрактильные клетки - миофибробласты, интенсивно продуцирующие коллаген, приводит к быстрому заполнению тканевого дефекта коллагеновыми волокнами и формирования фиброзной ткани [14, 15]. По-видимому, именно совокупность выявленных вышеприведенных признаков способствовала образованию вокруг имплантированного ксеногенного биоматериала толстой плотной соединительнотканной капсулы, отграничивающей данный биоматериал от окружающих тканей и образованию рубца.

Известно также, что не только дефицит активных макрофагов, но и многочисленные скопления макрофагов могут привести к хронизации воспалительного процесса, гранулематозному воспалению и фиброзу [16]. Но есть данные и о том, что далеко не всякое скопление мононуклеаров дает толчок к нерегулируемому росту соединительной ткани, обуславливающему фиброз. Если известно, что в одних гранулемах фиброзные преобразования начинаются уже в самом начале инфильтрации, а в других - макрофаги долго персистируют в инфильтрате, который не подвергается склеротическим изменениям [3]. Ответы на эти спорные вопросы кроются как в фенотипических особенностях клеток моноцитарно - макрофагальной систе-

мы, так и в спектре цитокинов (TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1), оказывающих регуляторное влияние на активность других клеточных популяций, в частности фибробластов.

Иммуногистохимически в зоне введения ксеногенного биоматериала выявлялось большое содержание цитокина TGF- $\beta$ 1, которое со временем снижалось, но его экспрессия отмечалась до 6 месяцев наблюдения. Выраженность цитотоксических субстанций (TNF- $\alpha$ ), которые бы способствовали лизису и резорбции частиц биоматериала, была незначительна. Как известно, TGF- $\beta$ 1 способствует локальной иммунодепрессии в ткани и дезактивирует цитотоксическую функцию макрофагов, ингибируя продукцию цитотоксических монокинов, в том числе и TNF- $\alpha$  [11]. Также TGF- $\beta$ 1 является стимулятором пролиферации фибробластов, синтеза коллагена и развития фиброза [12, 14]. Эти данные вполне согласуются с полученными нами результатами исследований. При ксенотрансплантации продуктивная фаза воспаления является наиболее выраженной и длительной, перекрывая по глубине и продолжительности деструктивную фазу, что приводит к фиброзированию места имплантации ксеногенного биоматериала и рубцеванию.

Таким образом, введение ксеногенного биоматериала дезактивирует функциональную способность макрофагов, в результате чего в тканях развивается хроническое воспаление по типу гиперчувствительности замедленного типа. При заживлении очага повреждения происходят процессы несбалансированного фиброза с формированием грубоволокнистого рубца за счет подавления цитотоксических и усиления

ростстимулирующих потенций клеток. Подкожное введение животным диспергированного ксеногенного биоматериала может служить в качестве экспериментальной модели для создания очага хронического воспаления или формирования очага фиброза (рубцевания) в тканях. Предлагаемая экспериментальная модель очень проста и удобна для воспроизведения.

### Литература

1. **Кутина С.Н., Маянский Д.Н.** Особенности развития цирроза печени у крыс при стимуляции печеночных макрофагов // Бюл. exper. биол., 1981, N9, с.366-369.
2. **Лебедева А.И.** Структурно-функциональная характеристика макрофагов, выявленных при имплантации биоматериалов (экспериментально-морфологическое исследование) Автореф. дис. ... канд. биол. наук.- Уфа, 2004, 23 с.
3. **Маянский Д. Н.** Роль макрофагов в репаративных процессах.- В кн.: Механизмы патологических реакций. Томск, 1991, с. 56–62. (а).
4. **Мусина Л.А.** Функциональная морфология макрофагов при регенерации тканей, индуцированной аллогенными биоматериалами. Автореф. дис. ... док. биол. наук, Саранск, 2007, 49 с.
5. **Муслимов С. А.** Морфологические аспекты регенеративной хирургии.- Уфа.: Башкортостан, 2000, 168 с.
6. **Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.** Иммунология.- М.: Мир, 2000, с. 464-489.
7. **Серов В.В., Пауков В.С.** Воспаление. Руководство для врачей.- М.: Медицина, 1995.- 640 с

8. **Уикли Б.** Электронная микроскопия для начинающих. Пер. с англ.-М.: Мир, 1975.-324 с.
9. **Шехтер А.Б., Серов В.В.** Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // Арх. Патолог, 1991, с.7-14.
10. **Шехтер А.Б., Розанова И.Б.** Тканевая реакция на имплантат. В кн.: Биосовместимость. Под ред. В.И.Севастьянова.-М., 1999, с. 174-211.
11. **Bogdan, C., Nathan, C.** Modulation of macrophage function by transforming growth factor beta, interleukin-4, and interleukin-10 // Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol. 685, p. 1993713–1993739.
12. **Cucoranu I., Clempus R., Dikalova A., Phelan P.J., Ariyan S., Dikalov S., Sorescu D.** NAD(P)H oxidase 4 mediates transforming growth factor-beta1-induced differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts. // Circ Res., 2005, Vol. 97, N9, p. 900-907.
13. **Derwin KA, Baker AR, Spragg RK, Leigh DR, Iannotti JP.** Commercial extracellular matrix scaffolds for rotator cuff tendon repair. Biomechanical, biochemical, and cellular properties. // J Bone Joint Surg Am., 2006, Vol. 88, N 12, p. 2665-2672.
14. **Desmouliere A., Chaponnier C., Gabbiani G.** Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. // Wound Repair Regen., 2005, Vol. 13, N1, p. 7-12.
15. **Eyden B.** Electron microscopy in the study of myofibroblastic lesions. // Semin Diagn Pathol., 2003, Vol. 20, N1, p.13-24.
16. **Keophiphath M, Achard V, Henegar C, Rouault C, Clément K, Lacasa D.** Macrophage-secreted factors promote a profibrotic phenotype in human pre-adipocytes. // Mol Endocrinol., 2009, Vol. 23, N1, p. 11-24.
17. **Mackiewicz Z., Rimkevicius A., Petersen J., Andersen C.B., Dudek E., Vytrasova M., Kontinen Y.T.** Macrophages overloaded with tissue debris in Wegener's granulomatosis. // Ann Rheum Dis., 2005, Vol. 64, N8, P.1229-1232.
18. **Muldashev E. R., Muslimov S. A., Nigmatullin R. T. et al.** Basic research conducted on alloplant biomaterials // Eur. J. Ophthalmol., 1999, Vol. 9, N 1, p. 8-13.
19. **Sobiczwska E., Szmigielski S.** The role of selected growth factors in the wound healing process // Przegl. Lek., 1997, Vol. 54, N 9, p. 634-638.
20. **Sutherland J., Denyer M., Britland S.** Motogenic substrata and chemokinetic growth factors for human skin cells. // J. Anat., 2005, Vol. 207, N1, p. 67-78.
21. **Toshiyuki Yamamoto.** Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress // Self Nonself., 2011, Vol. 2, N1, p. 4–10.
22. **Valenzuela NM, Reed EF.** The link between major histocompatibility complex antibodies and cell proliferation. // Transplant Rev (Orlando), 2011, p. 29.

## **Experimental modeling of the chronic inflammation process and fibrosis.**

**A.I. Lebedeva, S.A. Muslimov, L.A. Musina**

Histological, gisto- and immunohistochemistry, electron-microscopic research methods shown that subcutaneous introduction experimental animal dispersed xenogenic biomaterial, treated according to the Alloplant® technology, can serve as an experimental model for the induction of processes of chronic inflammation and fibrosis (scarring) in the tissues. It is established, that xenogeneic gore will disable the functional ability of macrophages, resulting in the tissues of developing chronic inflammation of the type of delayed hypersensitivity type. In healing the hearth of damage processes are unbalanced fibrosis with the formation of the rough fibrous scar.

Key words: experimental model, chronic inflammation, fibrosis, xenogeneic gore, macrophages.