

УДК 616.381-007.274:547.458.68-091.8-092.9

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.35><https://elibrary.ru/DPUAHC>

Морфологическое исследование механизмов формирования спаек в брюшной полости и при воздействии окисленным декстраном в эксперименте

Михаил Александрович Карпов^{1,2✉}, Александр Петрович Надеев^{1,2},
Вячеслав Алексеевич Шкурूपий², Светлана Васильевна Залавина²

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия.

² Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

✉ karpov-ma@mail.ru

Аннотация

Введение. После хирургических вмешательств нередко в брюшной полости возникают спайки, которые могут приводить к тяжелым осложнениям и снижать качество жизни пациентов. Механизмы формирования спаек связаны с повреждением брюшины, воспалительной реакцией и фиброзом, недостаточным фагоцитозом макрофагами.

Материалы и методы. У крыс самцов породы Wistar ($n = 20$) индуцировано формирование спаек. Сформировано две группы животных по 10 особей в каждой: 1 — спонтанное формирование спаек (контроль); 2 — введение по 2 мл 5 %-го водного раствора окисленного декстрана (ОД). Животные выведены из эксперимента на 7 и 21 сутки, проведено сравнительное исследование спаек брюшной полости в группах. Подсчитаны количество макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов в воспалительных инфильтратах спаек, численная плотность клеток, экспрессирующих TNF α , IL-1, Е-кадгерин, СК-18, виментин.

Результаты. У крыс, получавших ОД (2 группа), в сравнении с животными 1 группы (контроль) содержание нейтрофильных гранулоцитов на 7 и 21 сутки в инфильтратах было меньшим, а макрофагов большим. Численная плотность клеток, экспрессировавших IL-1 и TNF α , была меньшей у крыс 2 группы, наиболее выражены отличия были на 7 сутки эксперимента. Экспрессия виментина, Е-кадгерина, СК-18 была более выраженной (в 2 раза) у животных 1 группы на 7 сутки эксперимента в сравнении с таковой у животных 2 группы, однако на 21 сутки отличий экспрессии виментина, Е-кадгерина при сравнении между группами не наблюдалось, экспрессия СК-18 была большей у крыс 2 группы.

Заключение. ОД влияет на функциональное состояние макрофагов, тормозит экспрессию IL-1 и TNF α , способствует более эффективному фагоцитозу, препятствуя формированию и фиброзированию спаек, реализации мезенхимально-эпителиального перехода, способствует регенерации мезотелия.

Ключевые слова: спайки, воспаление, крысы, окисленный декстран, фиброз, мезенхимально-эпителиальный переход

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования утвержден комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол заседания № 158 от 21 марта 2024 г.).

Для цитирования: Морфологическое исследование механизмов формирования спаек в брюшной полости и при воздействии окисленным декстраном в эксперименте / М. А. Карпов, А. П. Надеев, В. А. Шкурूपий, С. В. Залавина // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 35–44. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.35>. EDN: <https://elibrary.ru/DPUAHC>.

Morphological Study of the Mechanisms of Formation of Adhesions in the Abdominal Cavity and Exposure to Oxidized Dextran in an Experiment

Mikhail A. Karpov^{1,2✉}, Aleksandr P. Nadeev^{1,2}, Viacheslav A. Shkurupiy², Svetlana V. Zalavina²

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

✉ karpov-ma@mail.ru

Abstract

Introduction. Abdominal adhesions occur in diseases of the abdominal cavity and pelvic organs, reducing the quality of life of patients, leading to severe complications. The mechanisms of formation of adhesions are associated with inflammatory reaction and fibrosis, insufficient phagocytosis.

Materials and methods. In male Wistar rats ($n = 20$), the formation of adhesions was induced by laparotomy, drying and scarification of the peritoneum. Spontaneous formation of adhesions was researched in on the 7th and 21st days. Rats in group 1 (control), group 2 animals were intraperitoneally injected with aqueous solution of oxidized dextran. Researched the number of macrophages and neutrophils in inflammatory infiltrates, numerical density of cells, expressing TNF α , IL-1, E-cadherin, CK-18, Vimentin.

Results. In rats treated with oxidized dextran (group 2), the content of neutrophils on the 7th and 21st days in infiltrates was lower, and macrophages were greater, the numerical density of cells expressing IL-1 and TNF α was lower, comparatively with control group animals. The expression of Vimentin, E-cadherin, CK-18 was more pronounced in animals of the 1st group on the 7th day of the experiment. On the 21st day there were no differences in the expression of Vimentin, E-cadherin between the groups, and the expression of CK-18 was higher in group 2 rats.

Conclusion. Oxidized dextran affects the functional state of macrophages, prevents the expression of IL-1 and TNF α , promotes more effective phagocytosis, preventing the formation and fibrosis of adhesions, prevents the expression of markers of the mesenchymal to epithelial transition, contributing to the regeneration of the mesothelium.

Keywords: adhesions, inflammation, rats, oxidized dextran, fibrosis, mesenchymal-epithelial transition

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (protocol No. 158 dated 21 March 2024).

For citation: Karpov MA, Nadeev AP, Shkurupiy VA, Zalavina SV. Morphological study of the mechanisms of formation of adhesions in the abdominal cavity and exposure to oxidized dextran in an experiment. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):35–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.35>. EDN: <https://elibrary.ru/DPUANC>.

© Карпов М. А., Надеев А. П., Шкурупий В. А., Залавина С. В., 2024

© Karpov M. A., Nadeev A. P., Shkurupiy V. A., Zalavina S. V., 2024

Введение

Спайки брюшной полости являются актуальной проблемой современной медицины, в особенности хирургии, поскольку их образование сопровождается развитием спаечной болезни с клиническими проявлениями в виде абдоминальных болей, нарушения проходимости кишок и органов малого таза, снижает качество жизни пациентов, ведет в ряде случаев к инвалидизации и женскому бесплодию, а иногда становится ведущим звеном та-

натогенеза [1, 2]. Спайки брюшной полости и малого таза встречаются в 72–93 % послеоперационных осложнений, причем в 51 % — после малоинвазивных вмешательств [1, 3]. Кроме того, спайки могут формироваться при инфекционных, воспалительных заболеваниях органов малого таза и брюшной полости, ряде заболеваний невоспалительной природы, а также вторично после рассечения предшествующих спаек в случаях повторных оперативных вмешательств [3–6].

Зачастую в основе образования спаек лежит воспаление, возникающее в ответ на повреждение брюшины различной этиологии, которое ведет к развитию фибринозного воспаления, в дальнейшем экссудат подвергается организации с формированием соединительнотканной основы спаек и фиброза [2, 4]. В патогенезе образования спаек отводят определенную роль смещению соотношения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сторону последних, а также уменьшению фибринолитической активности ферментов клеток, действующих в формирующемся внеклеточном матриксе спаек [2, 7]. В процессе формирования спаек макрофаги способны фагоцитировать фибрин, препятствуя его дальнейшей организации [8, 9]. Однако способность фагоцитов поглощать элементы, образующиеся при формировании спаек экссудата, не всегда достаточна для предотвращения спаечного процесса [10,11]. Таким образом, формирование спаек определяется преобладанием функционального статуса активированных макрофагов — М1 (провоспалительные) и М2 (противовоспалительные). Более активный фагоцитоз реализуют макрофаги М2, особенностью которых является менее выраженная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 (*англ.* Interleukin-1, IL-1), фактор некроза опухоли α (*англ.* Tumor Necrosis Factor α , TNF α) и некоторые другие [12, 13]. Кроме того, активированные макрофаги способны оказывать опосредованное стимулирующее воздействие на функциональную активность фибробластов, как следствие усиливать коллагенизацию спаек [10]. Однако влияние фагоцитов на формирование внеклеточного матрикса и фиброза в механизмах образования спаек изучено недостаточно.

В генезе спаечного процесса, наряду с воспалительной реакцией, важную роль отводят мезотелию, который в ходе формирования спаек покрывает их поверхность, поскольку пролиферация мезотелия поврежденной брюшины сопровождается обретением им путем эпителиально-мезенхимального перехода фенотипа мезенхимальных клеток, способных к синтезу внеклеточного матрикса и фиброзу [14–16].

Актуальной проблемой лечения спаечной болезни является поиск новых лекарственных препаратов, способных предотвращать формирование спаек. В предыдущих исследованиях на различных экспериментальных моделях продемонстрирован универсальный противофибротический эффект лизосомотропного вещества — окисленного декстрана (ОД), — не зависящий от этиологии и топографии фиброза [17]. Однако механизмы противофибротического эффекта ОД в различных экспериментальных условиях остаются недостаточно изученными. Предполагается, что длительное нахождение ОД в макрофагах способствует изменению их функционального статуса, вероятно в пользу М2-статуса, что опосредованно влияет на снижение активности синтеза коллагена фибробластами [17].

Цель исследования — сравнительное изучение молекулярно-клеточных механизмов формирования моделированных спаек брюшной полости без введения ОД и в условиях его воздействия в эксперименте.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен в соответствии с положениями директивы «О защите животных, используемых в научных целях»¹ и ГОСТ 33215–2014². Животные содержались в условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище.

В эксперименте использованы двухмесячные самцы белых крыс Wistar с массой тела ($215,0 \pm 22,0$) г, полученные из вивария Новосибирского государственного медицинского университета. Животные разделены на 2 группы (по 10 особей в каждой): 1 — со спайками в брюшной полости (контрольная); 2 — с моделированными спайками в брюшной полости и интраперитонеальным введением 2 мл 5 %-го водного раствора ОД с молекулярной массой около 40 кДа и степенью окисления до 10 %.

Спаечный процесс у всех крыс моделировали по модифицированной нами методике [6]. Крыс вводили в состояние наркоза путем внутримышечного введения водного раствора смеси тилетамина гидрохлорида и золазепама (1 мл/кг массы тела). В условиях стерильной операционной с соблюдением правил асептики и антисептики выполняли срединную лапаротомию. Петли кишечника выводили через разрез из брюшной полости на стерильные салфетки. После этого производили скарификацию париетальной брюшины и сальника скарификатором (по 6 насечек длиной 0,5 см). Петли кишечника подсушивали потоком воздуха с расстояния 70 см в течение 10 с. Операционную рану ушивали послойно. Для ушивания брюшины применяли нить Serafit 2/0 (Serag-Wiessner KG, Германия). После ушивания брюшной стенки и кожи операционную рану обрабатывали 70 % водным раствором этилового спирта. Животным 2 группы перед наложением последнего шва в брюшную полость стерильным шприцем однократно вводили 2 мл ОД, после выполняли легкие массирующие движения латеральных поверхностей брюшной стенки.

Крыс выводили из эксперимента на 7 и 21 сутки путем декапитации в условиях общей анестезии. Образцы спаек фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине, подвергали стандартной гистологической обработке и заливали в парафин. С помощью ротационного микротомы Microm HM 355S (Thermo Scientific, США) получали микропрепараты толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое окрашивание микропрепаратов проводили с использованием стандартного пероксидазного метода с моноклональными антителами к TNF α , IL-1, Е-кадгерину, цитокератину 18 (англ. Cytokeratin 18, CK-18), виментину в рекомендованном производителем (Abcam, США) разведении (1 : 200) с докраской микропрепаратов по стандартной методике гематоксилином.

Морфометрическое исследование проводили с использованием светового микроскопа Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия). Подсчитывали количество макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов в составе воспалительных инфильтратов спаек, выражая их соотношение в процентах, общее количество учитываемых клеток принимали за 100 %. Подсчитывали численную плотность экспрессированных антителами клеток воспаления и мезотелия спаек в тестовой площади вне зависимости от выраженности экспрессии антител. Подсчет клеток осуществляли в закрытой тестовой системе из 25 точек с площадью 1 600 мкм² при увеличении в 400 раз в 60 полях зрения для каждой группы.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Statistica 10.0 (StatSoft, США). Вероятность статистической значимости различий между

¹ On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes : Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. URL: <https://clck.ru/3Ejev3> (date of access: 01.06.2019).

² ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. М. : Стандартинформ, 2019. VI, 13 с. URL: <https://clck.ru/3EowPd> (дата обращения: 07.07.2020).

сравниваемыми средними величинами (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента ($M \pm m^1$) при условии нормального распределения величин в вариационном ряду. Нормальность распределения данных вычисляли с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У крыс 1 группы (контроль, без лечения) в брюшной полости спайки представлены в большом количестве в виде широких тяжей, тонких мембран, протягивающихся между петлями кишечника, некоторые связывали петли кишечника с брыжейкой и париетальной брюшиной. Кроме того, спайки носили плоскостной характер, связывая между собой петли кишечника по плоскости серозной оболочки. У крыс 2 группы, получавших ОД, спайки представлены в меньшем количестве ($p = 0,0008$) в виде тонких коротких мембран, расположенных между петлями кишечника.

В процессе формирования спаек у крыс наблюдался воспалительный инфильтрат, в составе которого у животных обеих исследуемых групп на 7 и 21 сутки преобладали макрофаги и нейтрофильные гранулоциты. Содержание нейтрофильных гранулоцитов в спайках крыс обеих групп уменьшалось к 21 суткам эксперимента. В воспалительных инфильтратах животных 1 группы на 7 сутки эксперимента доля макрофагов в инфильтратах была на 11 % меньшей в сравнении с таковой у крыс 2 группы, а содержание нейтрофильных гранулоцитов было на 39 % больше, чем у животных, получавших ОД. На 21 сутки содержание макрофагов и нейтрофилов в спайках превышало на 15 % и в 11 раз соответственно у крыс 1 группы в сравнении с таковыми показателями у животных 2 группы (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение макрофагов и нейтрофилов (%)
в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости у крыс, $M \pm m$

Вид клеток	1 группа (без лечения)	2 группа (ОД)	p
7 сутки			
Макрофаги	68,50±0,11*	76,50±0,08	0,0000001
Нейтрофильные гранулоциты	31,50±0,05*	23,50±0,04	0,0000001
21 сутки			
Макрофаги	74,50±0,07*	97,70±0,20	0,0000001
Нейтрофильные гранулоциты	25,50±0,02*	2,30±0,01	0,0000001

Примечание: * достоверные отличия величин показателей при сравнении между группами.

Экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF α) клетками инфильтратов в спайках была менее выражена у крыс 2 группы на 7 сутки эксперимента. Так, численная плотность клеток, экспрессирующих IL-1 и TNF α , в воспалительном инфильтрате спаек была в 4,6 и 3,2 раза меньше соответственно у крыс 2 группы в сравнении с аналогичными величинами у животных 1 группы. Вероятно, ОД способствует изменению функционального состояния макрофагов, на что указывает менее выраженная продукция IL-1 и TNF α клетками воспалительных инфильтратов спаек. Очевидно, после выведения ОД к 21 суткам эксперимента функциональное состояние макрофагов меняется, проявляясь увеличением численной плотности экспрессирующих IL-1 и TNF α клеток в 3 раза и на 35 % соответственно в сравнении с показателями на 7 сутки. У крыс 2 группы (ОД) численная плотность кле-

¹ М — среднее значение (англ. Mean); m — ошибка среднего.

ток, экспрессирующих IL-1, на 21 сутки эксперимента была на 43 % меньшей в сравнении с 1 группой, а экспрессия TNF α не имела отличий (табл. 2).

Таблица 2

Численная плотность воспалительных клеток, экспрессирующих провоспалительные цитокины, в спайках брюшной полости крыс, М $\pm$ м

Период наблюдения, сутки	1 группа (без лечения)	2 группа (ОД)	<i>p</i>
IL-1			
7	9,30 $\pm$ 0,70*	2,00 $\pm$ 0,27	0,0000001
21	11,20 $\pm$ 0,78*	6,40 $\pm$ 0,51	0,0000030
TNF α			
7	8,40 $\pm$ 0,66*	2,60 $\pm$ 0,30	0,0000001
21	4,90 $\pm$ 0,43	4,00 $\pm$ 0,62	0,2378850

Примечание: * достоверные отличия величин показателей при сравнении между группами.

Численная плотность клеток, экспрессирующих виментин, эпителиальные антигены Е-кадгерина и СК-18, у крыс 2 группы на 7 сутки была в 2, 3,7 и 9 раз меньшей соответственно в сравнении с показателями 1 группы (рис., табл. 3). На 21 сутки эксперимента численная плотность клеток, экспрессирующих Е-кадгерин, у крыс в двух группах не отличалась, а экспрессирующих СК-18 — возрастала у крыс 2 группы и была большей на 33 % в сравнении с 1 группой (табл. 3).

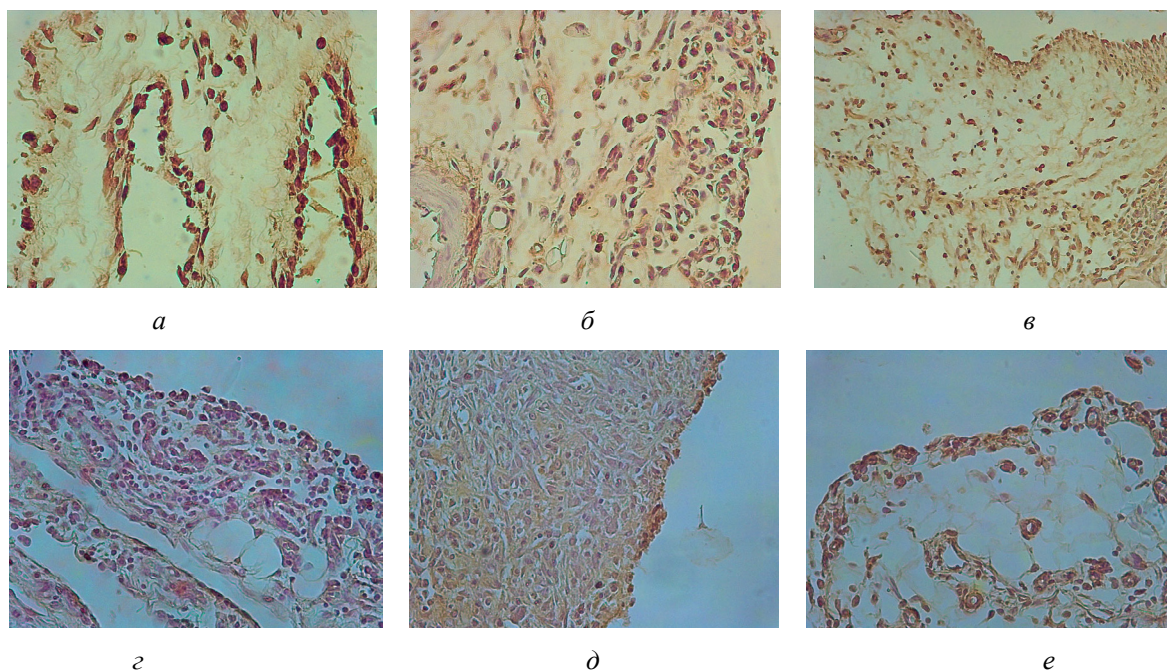


Рис. Экспрессия маркеров эпителиально-мезенхимального перехода клетками инфильтратов спаек брюшной полости и мезотелием на 7 сутки эксперимента (фоновое докрасивание гематоксилином стандартным методом):

a, б, в — экспрессия виментина ($\times 400$), Е-кадгерина ($\times 400$), СК-18 ($\times 200$) соответственно у животных 1 группы;
г, д, е — экспрессия (слабая) виментина ($\times 200$), Е-кадгерина ($\times 200$), СК-18 ($\times 200$) соответственно у животных 2 группы

Таблица 3

Численная плотность стромальных и мезотелиальных клеток, экспрессирующих маркеры эпителиально-мезенхимального перехода, в спайках брюшной полости у крыс, $M \pm m$

Периоды наблюдения, сутки	1 группа (без лечения)	2 группа (ОД)	<i>p</i>
Виментин			
7	21,30±0,81*	10,20±0,28	0,0000001
21	14,00±0,94*	16,40±0,58	0,0339620
Е-кадгерин			
7	6,00±0,55*	1,60±0,28	0,0000001
21	6,90±0,42*	5,30±0,57	0,0276720
СК-18			
7	9,20±0,68*	1,00±0,18	0,0000001
21	6,40±0,46*	9,60±0,65	0,0001740

Примечание: * достоверные отличия величин показателей при сравнении между группами.

Обсуждение

Выраженность воспалительной реакции в спайках у крыс в обеих группах уменьшалась к 21 суткам эксперимента, а однократное воздействие ОД препятствовало развитию экссудативных проявлений в первые 7 суток, способствуя миграции макрофагов в очаг воспаления и резорбции экссудата, препятствуя его дальнейшей организации и формированию спаек, что было показано нами ранее [18].

Продукция IL-1 и TNF α воспалительными клетками инфильтратов в спайках связана у крыс 1 группы с бóльшим количеством нейтрофильных гранулоцитов и, вероятно, большей активностью воспаления в сравнении со 2 группой [19, 20]. Несмотря на преобладание макрофагов в воспалительных инфильтратах спаек у крыс 2 группы на 7 сутки эксперимента, продукция IL-1 и TNF α менее выражена в сравнении с 1 группой. С учетом более низкой экспрессии провоспалительных цитокинов клетками инфильтратов у крыс 2 группы на 7 сутки эксперимента, провоспалительная активность фагоцитов снижена в связи с воздействием ОД, эффекты которого на 21 сутки нивелируются в связи с утилизацией макрофагами ОД. Эти результаты позволяют предположить изменение функционального статуса макрофагов в инфильтратах спаек у крыс 2 группы, вероятно в пользу M2-статуса, однако это явление требует дополнительного исследования [12, 13].

В процессе формирования спаек экссудативные проявления воспалительной реакции сменяются пролиферативными явлениями, фиброзированием, эпителизацией и васкуляризацией спаек [21, 22]. Эпителизация спаек осуществляется путем пролиферации мезотелия брюшины, имеющего мезодермальное происхождение, а после дифференцировки обретающего черты эпителиальных клеток [23, 24]. В ходе проведенного исследования обнаружено, что на 7 сутки эксперимента реализуется эффект медленно разрушающегося в вакуолярном аппарате макрофагов ОД, препятствующий трансформации клеток мезенхимального происхождения в клетки, обладающие фенотипом эпителиальных, что проявилось в меньшей численной плотности клеток, экспрессировавших виментин и Е-кадгерин, у крыс 2 группы, получавших ОД. Таким образом, клетки воспалительных инфильтратов и мезотелий у животных 2 группы обладают менее выраженным профибротическим потенциалом, что выразилось в меньшем количестве спаек в брюшной полости. Однако проявления подобного

эффекта не столь выражены на 21 сутки эксперимента, что, вероятно, связано с деградацией ОД. Проявление экспрессии СК-18 в большем количестве клеток в спайках брюшной полости у крыс 2 группы связано с регенерацией мезотелия, ввиду менее активного воспаления и меньшего профиброгенного потенциала указанных клеток, и наличием более благоприятных условий для регенерации мезотелия [25].

Заключение

Применение ОД в условиях формирования спаечного процесса в брюшной полости у крыс уменьшает активность воспалительного процесса (меньшее количество нейтрофильных гранулоцитов и клеток, экспрессирующих IL-1 и TNF α) в ней и влияет на функциональное состояние макрофагов. ОД препятствует экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1, способствуя более эффективному фагоцитозу фибрина в очаге воспаления, ограничивая формирование и фиброзирование спаек, что может указывать на изменение функционального статуса макрофагов в инфильтратах спаек брюшной полости у крыс, получивших ОД, вероятно в пользу M2-типа. Кроме того, можно предположить, что ОД препятствует реализации мезенхимально-эпителиального перехода в сторону стромального компонента, тем самым способствуя регенерации мезотелия и уменьшению проявления спаечного процесса.

Список источников | References

1. Wiseman D. Advances, retreats and challenges in adhesions research. *Innova*. 2016;(2):7–29. EDN: <https://elibrary.ru/xyborf>.
2. Samartsev V, Gavrilov V, Pushkarev B, Parshakov A, Kuznetsova MP, Kuznetsova M. Peritoneal adhesion: State of issue and modern methods of prevention. *Perm Medical Journal*. 2019;36(3):72–90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj36372-90>.
3. Eren EC, Basim P. Role of peripheral inflammatory biomarkers, transforming growth factor-beta and interleukin 6 in predicting peritoneal adhesions following repeat cesarean delivery. *Irish Journal of Medical Science*. 2022;191(6):2697–2704. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02878-8>.
4. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): Proposal of a score for the “ignored iceberg” of medicine and surgery. *World Journal of Emergency Surgery*. 2013;8:6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-6>.
5. Liu XR, Liu F, Li ZW, Liu XY, Zhang W, Peng D. The risk of postoperative complications is higher in stage I–III colorectal cancer patients with previous abdominal surgery: A propensity score matching analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2023;25(12):3471–3478. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03210-9>.
6. Kurtulus I, Basim S, Ozdenkaya Y. Can serum tumor necrosis factor-alpha predict peritoneal adhesions prior to secondary laparoscopic procedures? *Journal of Visceral Surgery*. 2023;160(4):261–268. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2022.12.007>.
7. Atta HM, El-Rehany M, Roeb E, Abdel-Ghany H, Ramzy MM, Gaber SS. Mutant matrix metalloproteinase-9 reduces postoperative peritoneal adhesions in rats. *International Journal of Surgery*. 2016;26:58–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.12.065>.
8. Ainal A, Saydam S. Effect of intraperitoneal and systemic sirolimus administration on postoperative peritoneal adhesions in rats. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*. 2021;5(3):195–200. DOI: <https://doi.org/10.30621/jbachs.977476>.
9. Gül A, Kotan Ç, Dilek I, Gül T, Tas A, Berktaş M. Effects of methylene blue, indigo carmine solution and autologous erythrocyte suspension on formation of adhesions after injection into rats. *Journal of Reproduction and Fertility*. 2000;120(2):225–229. DOI: <https://doi.org/10.1530/reprod/120.2.225>.
10. Sahputra R, Dejyong K, Woolf AS, Mack M, Allen JE, Rückerl D, et al. Monocyte-derived peritoneal macrophages protect C57BL/6 mice against surgery-induced adhesions. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1000491. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1000491>.
11. Ito T, Shintani Y, Fields L, Shiraishi M, Podaru MN, Kainuma S, et al. Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in post-operative adhesions. *Nature Communications*. 2021;12(1):2232. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22536-y>.

12. Strizova Z, Benesova I, Bartolini R, Novysedlak R, Cecrdlova E, Foley LK, et al. M1/M2 macrophages and their overlaps — myth or reality? *Clinical Science*. 2023;137(15):1067–1093. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20220531>.
13. Manda-Handzlik A, Cieloch A, Kuźmicka W, Mroczek A, Stelmaszczyk-Emmel A, Demkow U, et al. Secretomes of M1 and M2 macrophages decrease the release of neutrophil extracellular traps. *Scientific Reports*. 2023;13:15633. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42167-1>.
14. Tang J, Xiang Z, Bernards MT, Chen S. Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models. *Acta Biomaterialia*. 2020;116:84–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.036>.
15. Zindel J, Mittner J, Bayer J, April-Monn SL, Kohler A, Nusse Y, et al. Intraperitoneal microbial contamination drives post-surgical peritoneal adhesions by mesothelial EGFR-signaling. *Nature Communications*. 2021;12(1):7316. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27612-x>.
16. Yang L, Li Z, Chen Y, Chen F, Sun H, Zhao M, et al. Elucidating the novel mechanism of ligustrazine in preventing postoperative peritoneal adhesion formation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022:9226022. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9226022>.
17. Shkurupiy VA, Kim LB, Kovner AV, Cherdantseva LA. Connective tissue and problems of its pathological conditions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):75–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-75-85>.
18. Karpov MA, Shkurupy VA, Troitskii AV. The study of efficiency of the approach to prevent the adhesions in the abdominal cavity of rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(4):416–420. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05240-1>.
19. Serebrennikova SN, Seminsky IZh, Guzovskaiia EV, Gutsol LO. Inflammation as a fundamental pathological process: Lecture 2 (cellular component). *Baikal Medical Journal*. 2023;2(2):65–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-2-65-76>.
20. Othman A, Sekheri M, Filep JG. Roles of neutrophil granule proteins in orchestrating inflammation and immunity. *The FEBS Journal*. 2022;289(14):3932–3953. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.15803>.
21. Elrod J, Heuer A, Knopf J, Schoen J, Schönfeld L, Trochimiuk M, et al. Neutrophil extracellular traps and DNases orchestrate formation of peritoneal adhesions. *iScience*. 2023;26(12):108289. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108289>.
22. Puchkina G, Sulima A, Davidova A. Immunocompetent cells in the tissue of adhesives of patients with adhesion process in the small pelvis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):72–77. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-3-72-77>.
23. Mutsaers SE, Prêle CM, Pengelly S, Herrick SE. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertility and Sterility*. 2016;106(5):1018–1024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.005>.
24. Semenov DA. The role of mesothelial cells in compensatory-adaptive pleura reactions in pathology (review of literature). *Amur Medical Journal*. 2019;(4):60–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22448/AMJ.2019.4.60-64>.
25. Sandoval P, Jiménez-Heffernan JA, Guerra-Azcona G, Pérez-Lozano ML, Rynne-Vidal Á, Albar-Vizcaíno P, et al. Mesothelial-to-mesenchymal transition in the pathogenesis of post-surgical peritoneal adhesions. *The Journal of Pathology*. 2016;239(1):48–59. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.4695>.

Информация об авторах

Михаил Александрович Карпов ✉ — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия; доцент кафедры патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

E-mail: karpov-ma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8200-3998>

Александр Петрович Надеев — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия; заведующий кафедрой патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

E-mail: nadeevngma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>

Вячеслав Алексеевич Шкурूपий — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

E-mail: sck@centercem.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5078-4216>

Светлана Васильевна Залавина — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии имени профессора М.Я. Субботина, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

E-mail: zalavinasv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3405-5993>

Information about the authors

Mikhail A. Karpov  — Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher of the Laboratory of the Structural Foundations of the Pathogenesis of Socially Significant Diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: karpov-ma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8200-3998>

Aleksandr P. Nadeev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Laboratory of the Structural Foundations of the Pathogenesis of Socially Significant Diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: nadeevngma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>

Viacheslav A. Shkurupiy — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: sck@centercem.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5078-4216>

Svetlana V. Zalavina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department Histology, Embryology and Cytology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: zalavinasv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3405-5993>

Рукопись получена: 30 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 26 сентября 2024. Принята к публикации: 20 ноября 2024.

Received: 30 April 2024. Revised: 26 September 2024. Accepted: 20 November 2024.