

Основные особенности экспериментальных моделей абдоминальных спаек

© Б.Г. ЮШКОВ, А.П. САРАПУЛЬЦЕВ, Г.П. САРАПУЛЬЦЕВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Институт иммунологии и физиологии" УрО РАН, ул. Первомайская, д. 106, Екатеринбург, 620049, Российская Федерация

Профилактика и поиск способов лечения спаек брюшной полости и спаечной болезни является одной из важнейших задач фармацевтической и медицинской науки, решение которой опирается на экспериментальные исследования на животных. Однако, многообразие техник моделирования спаек, а также наличие существенных видовых особенностей экспериментальных животных, существенно затрудняют исследование. Целью обзора являлось описание и систематизация экспериментальных моделей спаечного процесса в брюшине, применимых для мелких лабораторных животных. В рамках обзора были выделены основные модели индукции спайкообразования, сделан акцент на видовых отличиях мелких лабораторных животных, способных повлиять на интерпретацию и экстраполяцию полученных данных; обосновано положение, что, так как спайкообразование является представляющим сформированным продуктом развития воспалительного ответа организма на повреждение тканей, то единственный способ лечения спаечной болезни—это оперативный; терапевтические подходы могут быть направлены только на предотвращение, замедление и снижение интенсивности процессов спайкообразования.

Ключевые слова: животные; патогенез; спайки; спайкообразование; эксперимент; экспериментальные модели

Major Characteristics of Experimental Models of Abdominal Adhesions

© B.G. YUSHKOV, A.P. SARAPULTSEV, G.P. SARAPULTSEV

Institute of Immunology and Physiology of Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russian Federation

The search for preventive and treatment methods for adhesions of the abdominal cavity and adhesive disease is one of the most important tasks of pharmaceutical and medical sciences; and the solution is based on experimental research studies involving animals. However, the variety of adhesion modeling techniques, as well as specific features of experimental animals imply considerable difficulties to such research. The aim of the review was to describe and systematize experimental models of the adhesive process in the peritoneum applicable to small laboratory animals. The authors identify major models of adhesion induction, emphasizing the species differences of small laboratory animals that could affect the interpretation and extrapolation of the data obtained. The authors have proven that since adhesion is a complete product of the body inflammatory response to tissue damage, the treatment of adhesions should be solely based on surgical techniques, while therapeutic approaches might only prevent, slow down or reduce the intensity of adhesion processes.

Keywords: laboratory animals; pathogenesis; adhesions; adhesions formation; experiment; experimental models

Поиск способов лечения и профилактики спаек брюшной полости и спаечной болезни, частота развития которой, по данным исследований, колеблется от 18-20 до 64 -80 % [1, 2], является одними из важнейших задач фармацевтической и медицинской науки. Однако, одним из препятствий для исследования патогенеза и апробации возможных способов лечения спаечной болезни является отсутствие устойчивых, хорошо воспроизводимых и, вместе с тем, общепринятых экспериментальных моделей.

Цель

Анализ и систематизация экспериментальных моделей спаечного процесса в брюшине, применимых для мелких лабораторных животных (крыс, мышей и кроликов), доступных в вивариях научных, лечебных и образовательных учреждений.

Видовые особенности экспериментальных животных

Необходимо подчеркнуть, что, как при постановке, так и при анализе результатов исследований, необходимо учитывать видовые особенности экспериментальных животных, которые могут существенно влиять на течение эксперимента и затруднять экстраполяцию результатов.

У животных, в зависимости от вида, отличаются толщина брюшины, ее площадь, объем перитонеальной жидкости и активность фибринолиза.

Относительная толщина брюшины и подлежащего мышечного слоя, а также наличие субмезотелиальных и фиброэластичных тканей определяет возможность тканей противостоять повреждающему действию. Считается, что у мышей толщина всей брюшной стенки приблизительно равна толщине первого мышечного слоя у крыс, толщина брюшной стенки у крыс - толщине первого мышечного слоя у кроликов, толщина брюшной стенки у кроликов - мышечного слоя у собак [3].

Общая площадь брюшины примерно равна площади кожных покровов, при этом, соотношение площади к массе тела больше у мелких животных, чем у крупных. Объем перитонеальной жидкости, требуемый для покрытия всей поверхности брюшины у мелких животных непропорционально велик по срав-

нению с крупными, а всасывание и элиминация чужеродных молекул из брюшной полости осуществляется намного быстрее [3]. Существенные видовые различия также касаются фибринолитической активности: наиболее высокая активность отмечается у крыс и морских свинок, в то время как у кроликов она практически не определяется [4]. При этом, ответ на стрептокиназу в виде активации фибринолиза и снижения частоты спаек у крыс намного слабее, чем у кроликов, ответ которых максимально приближен к человеческому, а у собак стрептокиназа вообще не влияет на активность сыворотки и частоту спайкообразования [3]. Также экспериментатор должен учитывать и наличие функциональной неоднородности разных отделов желудочно-кишечного тракта. Различная активностью фибринолиза на висцеральной и париетальной частях брюшины приводит к тому, что одинаковые по силе воздействия вызывают более выраженный спаечный процесс в висцеральной части [3]. При этом у крыс фибринолитическая активность выше в неповрежденной висцеральной брюшине, по сравнению с париетальной, однако, при повреждении активности практически выравниваются. Активность фибринолиза различна и между разными отделами кишечника: так, у человека (по экспериментальным животным данные практически отсутствуют), наиболее высокая фибринолитическая активность выявляется в большом сальнике, превосходя минимальные значения (в области желчного пузыря) более чем в четыре раза. Описанная функциональная специализация отдельных зон брюшины и, как следствие, гетерогенность проявляемых свойств, сохраняется даже в условиях патологического процесса, вследствие чего, глубина распространения воспаления, например, при перитоните, сильнее выражена в зоне резорбции, где воспаление доходит до подбрюшинной ткани: мышц диафрагмы, мышечного слоя кишечника и даже его подслизистого слоя [2]. В зоне трансудации воспаление обычно не распространяется за пределы ткани брюшины, а в относительно индифферентной зоне оно бывает только в поверхностных слоях брюшины [2]. Вследствие этого, в экспериментах, при наложении швов на тонкий кишечник, образование спаек происходит практически у всех животных, однако мобильность тонкой кишки приводит к варибельности локализации спаечного процесса и высокой частоте несостоятельности швов и непроходимости кишечника, что сопровождается трудностью выполнения швов и анастомозов на кишке малого размера (диаметр около 3–4 мм) [5]. В то же время, использование для инициации спайкообразования участков толстого кишечника характеризуется более низким числом осложнений и варибельностью расположения сформированных спаек.

Вследствие вышесказанного, у мелких экспериментальных животных (крысы, мыши) относительная степень повреждения и интенсивность ответной реакции могут быть значительно более выраженными,

чем у более крупных, и в отличие от человека, слепая кишка у грызунов активно участвует в пищеварении, обладая хорошей всасывающей способностью, что может затруднять экстраполяцию результатов на человека [3].

Используемые экспериментальные модели спайкообразования

Все экспериментальные модели основаны на инициации воспаления вследствие повреждения, и отличия между ними заключаются в методах или действующих агентах, вызывающих повреждение тканей, его характере (однократное или повторяющееся воздействие) и глубине.

Травматизация брюшины в эксперименте может осуществляться как механическим воздействием—путем ее осаднения тупой стороной скальпеля, шкуркой, зубной щеткой или марлей до появления «кровавой росы», так и другими способами, например, с помощью специальных механических приспособлений или электрокоагуляции (с напряжением 60 В) [3–6].

Даже простая резекция участка брюшины с подлежащим мышечным слоем дает положительные результаты, хотя количество спаек сравнительно небольшое, и развития спаечной болезни чаще всего не наблюдается [7]. В качестве примера подобных моделей можно упомянуть методику, при которой осуществляется иссечение ножницами брюшины боковой стенки живота с образованием дефектов на правой и левой половине брюшной стенки [5].

К «хирургическим» методам относят достаточно распространенную тактику, включающую в себя вскрытие серозно-мышечного слоя слепой кишки с последующим ушиванием раны и скарификацией париетальной брюшины бокового канала [8]. В качестве шовного материала в описанных моделях могут применяться как нерассасывающиеся (например, полипропиленовые) [9], так и различные биорезорбируемые шовные материалы [10]. Способ, при котором сегмент париетальной брюшины вырезают, а затем поднимают слепую кишку, предварительно подвергнув ее скарификации, позиционируя ее так, что при закрытии брюшной полости он касался сформированного дефекта брюшины, и подвергают 10-ти минутной экспозиции перед закрытием брюшной полости ведет к 100% появлению спаек [11].

В группе комбинированных моделей, включающих в себя действие нескольких факторов, описана термодесикаризация с нанесением насечек с последующей искусственной ишемией кишечника [12], а также скарификацию совместно с высушиванием [8] и последующей обработкой химическими агентами, например, 95% этиловым спиртом или клеем на основе цианоакрилата. Термообработка серозного покрова высокой температурой (до 80°C) ведет к глубокому некрозу брюшины с образованием вокруг него зоны повреждения и развитию спаечной болезни. Считается, что данный способ моделирования спаечного процес-

са брюшной полости наиболее эквивалентен спаечной болезни человека [12]. Также известен метод, который включает в себя гидравлическую препаровку брюшины вентральной стенки с последующим иссечением брюшины и скарификацией слепой кишки [13], что ведет к появлению висцеро-париетальных и висцеро-висцеральных сращений с развитием дегенеративных процессов в стенке полых органов.

Также, хоть и достаточно редко, в экспериментальной практике спаечная болезнь инициируется с помощью вживленных в организм сеток, аналогичных применяемым в клинике при оперативном лечении грыж [14]. Спайки формируются на 7 сутки эксперимента [14]. Подобных же результатов добиваются и при формировании искусственных грыж, с отличием в том, что спайки формируются на 10 сутки эксперимента [13]. Так, описана модель, когда париетальную брюшину вентральной брюшной стенки справа и слева отслаивают и иссекают, а в лапаротомную рану выводят органокомплекс, состоящий из петель тонкого и толстого кишечника, на основание которого накладывают латексное кольцо на 30 минут [13].

Помимо описанных «хирургических» моделей существует еще целый ряд техник, при которых спайкообразование индуцируется путем введения тех или иных веществ или биологических агентов. Необходимо учитывать, что природа агента оказывает эффект на характеристики спайкообразования, в том числе, и за счет изменения активности фибринолиза. Даже физиологический раствор [16] при его нанесении на брюшину, не только не предупреждает, но и, в случае применения раствора с температурой, выше внутренней температуры тела, потенцирует спайкообразование [17]. Более того, введение физиологического раствора (или орошение им поверхности брюшины) приводит к накоплению в невсосавшейся жидкости макрофагов и эозинофилов, сопровождается повышением уровня MCP-1 и TNF на фоне нарушения пролиферации мезотелиальных клеток, чем способствует усилению и генерализации возникшего воспаления [18] и искажению клинической картины [19].

Из неорганических веществ наиболее часто применяют тальк, равномерно рассеивая его по поверхности брюшины экспериментальных животных [12]. Также используют внутрибрюшинное введение диметилсульфоксида (ДМСО). Модели, основанные на введении ДМСО, обладающего слабым противовоспалительным действием, характеризуются 10% летальностью на фоне достаточно низкой частоты появления спаек (до 60%), и поздних сроков их формирования (до 25 суток) [20]. Из органических веществ для инициации спайкообразования используют внутрибрюшинное введение 2,5 % раствора глутарового альдегида [21], что приводит к быстрому, на 7 сутки, формированию спаек, или 2%-ого раствора хитозана [9, 22]. Во всех описанных случаях необходимо учитывать, что буферные свойства интраперитонеальной жидкости у

грызунов могут оказаться не способными нейтрализовать возможную кислотность материала, так как вводимое в эксперименте количество в весовом соотношении, может превышать применяемое у человека в 50-70 раз. Подобный эффект был описан в экспериментах с Interceed barrier, который, будучи эффективным у людей [23], повреждал ткани и даже усиливал процессы спайкообразования в экспериментах на мышах [24].

Часть исследователей, стараясь приблизить экспериментальную модель к клинике, моделирует процессы спайкообразования после инфекции и на фоне перитонита путем введения биологических объектов (микробов) [5]: в брюшную полость животных может вводиться стандартная микробная взвесь, состоящая из равного количества E.coli и V.fragilis или заливаться гнойный экссудат [12, 25].

В последнее же время, на первый план выходят достаточно простые, но обладающие высокой повторяемостью, модифицированные варианты классической техники создания «ишемических пуговиц». Подобные техники позволяют моделировать несколько (до 8) участков на одном животном, сравнительно просто и характеризуются высокой степенью повторяемости [7, 26].

Наконец, в литературе описан метод моделирования спаек ex vivo, с помощью которого впервые были продемонстрированы ранние этапы формирования спаек [27]. Данный метод включает в себя формирование полосок брюшины, которых затем выращивают на питательной среде, сгибая и помещая между ними кровяной сгусток для формирования спаек [27].

Преимущества и недостатки применяемых методов моделирования

Основные преимущества методик, основанных на однократной травматизации брюшины, заключаются в простоте выполнения, наличии четкой локализации места инициирования процесса спайкообразования и достаточно высокой частоты последнего [5]. В качестве недостатков можно отметить отсутствие стандартизированного подхода в моделировании, вследствие чего варьирует глубина и размер повреждения брюшины [5], хотя ситуацию можно улучшить за счет использования трафаретов и устройств, задающих площадь повреждения [3, 28].

Несмотря на то, что по сравнению с непосредственной однократной травматизацией брюшины, комбинированные модели приводят к более высокой частоте образования спаек, и даже развитию спаечной болезни, к их недостаткам можно отнести различную выраженность спаечного процесса у животных [8] и большую летальность.

К недостаткам способа, основанного на введении хитозана, относят сравнительно большой объем введенного гелеобразного хитозана в брюшную полость, что приводит к повышению внутрибрюшного давления [9], к достоинствам — постулируемое отсутствие летальности и травматизации животных [22]. В свою

очередь, модели, при которых спайкообразование инициируется за счет введения микробной взвеси в брюшную полость животных [5, 12, 13], также характеризуются высокой смертностью животных, появлением большого количества постоперационных осложнений и невозможностью выполнения подобных манипуляций в учреждениях, не сертифицированных для работы с микроорганизмами.

К плюсам моделей, включающих в себя вживание сеток, можно отнести хорошую клиническую релевантность, высокую повторяемость результатов и примерно равные объёмы поражения, задаваемые размером применяемой сетки.

Несмотря на простоту выполнения вариантов техники создания «ишемических пуговиц», ишемическое повреждение, вследствие действия медиаторов воспаления, вызывает повреждение и развитие спаек не только в точке приложения, но и на отдаленных участках [29], что может приводить к неправильной интерпретации результатов исследований.

К преимуществам методов *ex vivo* можно отнести как снижение требуемого числа лабораторных животных (от одного животного можно получить несколько полосок), так и хорошую визуализацию результатов на всех временных периодах, в то время как к недостаткам—требования к квалификации исполнителей, способных работать с культурами клеток и тканей [27].

Заключение

Все модели спайкообразования основаны на индукции воспалительного процесса повреждением [3, 30]. При этом, тип наносимого повреждения, вследствие которого инициируются процессы спайкообразования, не является принципиальным при изучении патогенеза спайкообразования: даже формирование пневмоперитонеума при лапароскопических операциях может приводить к появлению спаек [3, 30]. Так, известно, что даже формирование повышенного давления внутри брюшной полости (пневмоперитонеума) при лапароскопических операциях может приводить к появлению спаек, количество которых напрямую зависит от длительности пневмоперитонеума, состава газовой смеси, ее давления и температуры [3, 30]. Пусковым фактором развития воспалительного процесса в данном случае является ишемия вследствие тампонады мелких сосудов [30, 31], что сопровождается снижением парциального давления O₂ в брюшине. В последующем, существенную роль играет выделение активных формы кислорода (*reactive oxygen species*, ROS) в участках ишемического повреждения: количество спаек существенно снижается при действии акцепторов ROS или антиоксидантов, и температуры

подаваемой газовой смеси—понижение температуры ведет к снижению спайкообразования, так как тормозит воспалительный ответ [31]. Также, лапаротомия/торахотомия, даже если не сопровождается никакими добавочными манипуляциями (часто используется в экспериментальных работах у животных группы сравнения—ложнооперированных) приводит к формированию спаек [32, 33]; спайкообразование в брюшной полости может быть обнаружено практически в 100% оперативных вмешательствах [34].

В целом же, несмотря на принципиальную схожесть описанных в литературе моделей, их многообразие позволяет выбрать наиболее соответствующую поставленным экспериментатором целям. Так, при проведении скрининговых исследований и поиске медикаментозных средств системного действия наиболее перспективными являются простые модели, основанные на травматизации брюшины путем наложения швов, которые не требуют больших трудозатрат и высокой квалификации исполнителя. В то же время, при изучении особенности протекания спаечной болезни наиболее перспективными являются хирургические методы с выведением органокомплексов в рану, наполнением брюшной полости инертными наполнителями или повреждением брюшины тонкого кишечника; в то время как оценка клинических эффектов от вживления инородных тел (например, при пластике грыж) требует использования релевантных техник. В свою очередь, в тех случаях, когда в задачах работы стоит оценка динамики спайкообразования под действием тех или иных агентов (в том числе и местного действия), модернизированные техники создания «ишемических пуговиц» выходят на первый план.

Вследствие вышесказанного, можно утверждать, что единственный способ лечения спаечной болезни—это оперативный, так как спайки представляют собой сформированный (конечный) продукт развития воспалительного процесса. Терапевтические подходы к лечению спаечной болезни, в свою очередь, могут быть направлены только на 1) предотвращение развития спайкообразования и 2) замедление данных процессов, что, однако, несколько не снижает актуальность и востребованность их разработки.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН (тема № АААА18-118020690020-1).

Конфликт интересов

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

Список литературы

1. Чекмазов И.А. *Спаечная болезнь брюшины*. М.: Гэотар-Медиа. 2008; 160.
2. Филенко Б.П., Земляной В.П., Борсак И.И., Иванов А.С. *Спаечная болезнь: профилактика и лечение*. СПб.: СЗГМУ им. ИИ Мечникова. 2013; 171.
3. Wiseman DM. Animal adhesion models: design, variables, and relevance. *Peritoneal surgery*. New York, NY: Springer. 2000; 459-76.
4. Myrhe-Jensen O, Larsen SB, Astrup T. Fibrinolytic activity in serosal and synovial membranes. Rats, guinea pigs, and rabbits. *Arch. Pathol.* 1969; 88: 623-30.
5. Жура А.В., Третьяк С.И., Хрыщанович В.Я., Макаревич Ж.А. Экспериментальная модель перитонеальных спаек. *Новости хирургии*. 2017; 25(4): 333-9.
6. Burns JW, Skinner K, Colt J, Sheidlin A, Bronson R, Yaacobi Y. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *Surg Res*. 1995; 59: 644-52.
7. Whang SH, Astudillo JA, Sporn E, Bachman SL, Miedema BW, Davis W. In search of the best peritoneal adhesion model: comparison of different techniques in a rat model. *J. Surg. Res*. 2011; 167(2): 245-50.
8. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Лепехова С.А., Балькина А.В., Малгатаева Е.Р. Экспериментальная модель для разработки способов профилактики спаечного процесса в брюшной полости. *Сиб. мед. журн.* 2012; 2: 51-3.
9. Кудрявцева Ю. А., Насонова М. В. *Способ моделирования спаечной болезни в эксперименте*. Патент РФ № 2488172. 2013
10. Delbeke LO, Gomel V, McComb PF, Jetha N. Histologic reaction to four synthetic microsutures in the rabbit. *Fertil. Steril.* 1983; 40: 248-52.
11. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery*. 1995; 117(6): 663-9.
12. Сопуев А.А., Маматов Н.Н., Овчаренко К.Е., Элеманов Н.С. Оптимизация моделирования спаечного процесса брюшной полости. 2010. Available at: <http://www.econf.rae.ru/pdf/2010/12/5705e1164a.pdf>
13. Липатов В.А., Бежин А.И., Мясников А.Д., Панкрушева Т.А., Веденев Ю.И. Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости. Патент РФ 2217801. 2003.
14. Delibegovic S, Koluh A, Cickusic E, Katica M, Mustedanagic J, Krupic F. Formation of adhesion after intraperitoneal application of TiMesh: experimental study on a rodent model. *Acta. Chir. Belg.* 2016; 116(5): 293-300.
15. Serigiolle LC, Barbieri RL, Gomes HMP, Rodrigues DAB, Studart SDV, Leme PLS. Critical analysis of experimental model for study of adhesions after incisional hernias induced in rats and repair of abdominal wall with different biomaterials. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2015; 28(3): 178-182.
16. Tarhan OR, Barut I, Sezik M. An evaluation of normal saline and taurolidine on intra-abdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *J. Surg. Res.* 2008; 144(1): 151-7.
17. Kappas AM, Fatouros M, Papadimitriou K, Katsouyannopoulos V, Cassioumis D. Effect of intraperitoneal saline irrigation at different temperatures on adhesion formation. *Br. J. Surg.* 1988; 75(9): 854-6.
18. Rodrigues AC, Santos LCD, Otsuki DA, Saad KR, Saad PF, Montero DS, Utiyama EM. Animal model of continuous peritoneal lavage with vacuum peritoneostomy. *Acta. Cir. Bras.* 2017; 32(6): 467-74.
19. Połubinska A, Winckiewicz M, Staniszewski R, Bręborowicz A, Oreopoulos DG. Time to reconsider saline as the ideal rinsing solution during abdominal surgery. *Am. J. Surg.* 2006; 192(3): 281-5.
20. Магалашвили Р.Д. N-ацетилтрансфераза и процесс образования спаек брюшной полости в эксперименте. *Хирургия*. 1985; 4: 64-8.
21. Лис Р.Е., Абакумов В.З., Гаврилик А.Б., Кузнецов А.Г. Способ моделирования спаечной болезни брюшной полости. Патент РФ 6561 2004.
22. Винник Ю.С., Якимов С.В., Карапетян Г.Э., Большаков И.Н., Бектев А.Г., Теплов П.В. Способ моделирования спаечной болезни. Патент РФ 2234741.2003.
23. Wiseman DM, TroutR, Franklin RR, Diamond MP. Metaanalysis of safety and efficacy of an adhesion barrier in (*Interceed TC7*) in laparotomy. *J. Reprod. Med.* 1999; 44(4): 325-31.
24. Haney AF, Doty E. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (*Interceed [TC7]*) but not expanded poly tetrafluoroethylene (*Gore-Tex Surgical Membrane*). *Fertil. Steril.* 1992; 57: 202-8.
25. Липатов В.А. Обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости: Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Курск. 2004.
26. Buckenmaier CC 3rd, Pusateri AE, Harris RA, Hetz SP. Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model. *Am. Surg.* 1999; 65: 274-82.
27. Saed GM, Fletcher NM, Diamond MP. The creation of a model for ex vivo development of postoperative adhesions. *Reprod. Sci.* 2016; 23(5): 610-612.

References

1. Chekmazov IA. *Adhesive disease of the peritoneum*. Moscow: Goetar Media. 2008. (in Russ.)
2. Filenko BP, Zemljanov VP, Borsak II, Ivanov AS. *Adhesive disease: prevention and treatment*. Saint Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2013; 171. (in Russ.)
3. Wiseman DM. Animal adhesion models: design, variables, and relevance. *Peritoneal surgery*. New York, NY: Springer. 2000; 459-76.
4. Myrhe-Jensen O, Larsen SB, Astrup T. Fibrinolytic activity in serosal and synovial membranes. Rats, guinea pigs, and rabbits. *Arch. Pathol.* 1969; 88: 623-30.
5. Zhura AV, Tretyak SI, Hryshanovich VYa, Makarevich ZhA. An experimental model of peritoneal adhesions. *Novosti hirurgii*. 2017; 25(4): 333-9. (in Russ.)
6. Burns JW, Skinner K, Colt J, Sheidlin A, Bronson R, Yaacobi Y. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *Surg Res*. 1995; 59: 644-52.
7. Whang SH, Astudillo JA, Sporn E, Bachman SL, Miedema BW, Davis W. In search of the best peritoneal adhesion model: comparison of different techniques in a rat model. *J. Surg. Res*. 2011; 167(2): 245-50.
8. Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Lepekhova SA, Balykina AV, Malgataeva ER. An experimental model for developing methods for preventing adhesions in abdominal cavity. *Sib. Med. Zhurn.* 2012; 2: 51-3. (in Russ.)
9. Kudryavtseva YuA, Nasonova MV. Cпособ modelirovaniya paechnoy boleni. Patent RF № 2488172. 2013. (in Russ.)
10. Delbeke LO, Gomel V, McComb PF, Jetha N. Histologic reaction to four synthetic microsutures in the rabbit. *Fertil. Steril.* 1983; 40: 248-52.
11. Harris ES, Morgan RF, Rodeheaver GT. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery*. 1995; 117(6): 663-9.
12. Sopuev AA, Mamatov NN, Ovcharenko KE, Elemenov NCh. *Optimization of the abdominal cavity adhesions modeling*. 2010. Available at: <http://www.econf.rae.ru/pdf/2010/12/5705e1164a.pdf> (Accessed 30 October 2018).
13. Lipatov VA, Bezhin AI, Myasnikov AD, Pankrusheva TA, Veden'ev YuI. Cпособ modelirovaniya spaechnogo protsesssa bryushnoi polosti. Patent RF 2217801. 2003. (in Russ.)
14. Delibegovic S, Koluh A, Cickusic E, Katica M, Mustedanagic J, Krupic F. Formation of adhesion after intraperitoneal application of TiMesh: experimental study on a rodent model. *Acta. Chir. Belg.* 2016; 116(5): 293-300.
15. Serigiolle LC, Barbieri RL, Gomes HMP, Rodrigues DAB, Studart SDV, Leme PLS. Critical analysis of experimental model for study of adhesions after incisional hernias induced in rats and repair of abdominal wall with different biomaterials. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2015; 28(3): 178-182.
16. Tarhan OR, Barut I, Sezik M. An evaluation of normal saline and taurolidine on intra-abdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *J. Surg. Res.* 2008; 144(1): 151-7.
17. Kappas AM, Fatouros M, Papadimitriou K, Katsouyannopoulos V, Cassioumis D. Effect of intraperitoneal saline irrigation at different temperatures on adhesion formation. *Br. J. Surg.* 1988; 75(9): 854-6.
18. Rodrigues AC, Santos LCD, Otsuki DA, Saad KR, Saad PF, Montero DS, Utiyama EM. Animal model of continuous peritoneal lavage with vacuum peritoneostomy. *Acta. Cir. Bras.* 2017; 32(6): 467-74.
19. Połubinska A, Winckiewicz M, Staniszewski R, Bręborowicz A, Oreopoulos DG. Time to reconsider saline as the ideal rinsing solution during abdominal surgery. *Am. J. Surg.* 2006; 192(3): 281-5.
20. Magalashvili RD. N-acetyltransferase and the process of formation of adhesions of the abdominal cavity in the experiment. *Hirurgija*. 1985; 4: 64-8. (in Russ.)
21. Lis E, Abakumov VZ, Gavriliuk AB, Kuznetsov AG. Cпособ modelirovaniya spaechnoi bolezni bryushnoi polosti. Patent RB 6561 2004. (in Russ.)
22. Vinnik YuS, Yakimov SV, Karapetyan GE, Bolshakov IN, Bekhtev AG, Teplov PV. Cспособ modelirovaniya spaechnoi bolezni. Patent RF 2003. (in Russian)
23. Wiseman DM, TroutR, Franklin RR, Diamond MP. Metaanalysis of safety and efficacy of an adhesion barrier in (*Interceed TC7*) in laparotomy. *J. Reprod. Med.* 1999; 44(4): 325-31.
24. Haney AF, Doty E. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (*Interceed [TC7]*) but not expanded poly tetrafluoroethylene (*Gore-Tex Surgical Membrane*). *Fertil. Steril.* 1992; 57: 202-8.
25. Lipatov VA. Obosnovanie primeneniya gelya metiltsellyulozy dlya profilaktiki posleoperatsionnogo spaechnogo protsesssa bryushnoi polosti: Diss. na soiskanie uchenoi stepeni kand. med. nauk. Kursk. 2004. (in Russ.)
26. Buckenmaier CC 3rd, Pusateri AE, Harris RA, Hetz SP. Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model. *Am. Surg.* 1999; 65: 274-82.

28. Burns JW, Skinner K, Colt J, Sheidlin A, Bronson R, Yaacobi Y. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *Surg Res.* 1995; 59: 644-52.
29. Wiseman DM, Huang WJ, Johns DB, Rodgers KE, Dizerega GS. Time-dependent effect of tolmetin sodium in a rabbit uterine adhesion model. *Invest. Surg.* 1994; 7: 527-32.
30. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World. J. Gastroenterol.* 2014; 20(17): 4917.
31. Molinas CR, Mynbaev O, Pauwels A, Novak P, Koninckx PR. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil. steril.* 2001; 76(3): 560
32. Türkoğlu A, Gül M, Yuksel HK, Alabalik U, Ülger BV, Uslukaya O, Avcı Y. Effect of intraperitoneal curcumin instillation on postoperative peritoneal adhesions. *Med. Princ. Pract.* 2015; 24(2): 153-8.
33. Петлах В., Липатов В.А., Елецкая Е.С., Сергеев А.В. Морфология формирования послеоперационных брюшинных спаек. *Детская хирургия.* 2014; 18(1): 42-46.
34. Ouaiissi M, Gaujoux S, Veyrie N, Denève E, Brigand C, Castel B. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J. Visc. Surg.* 2012; 149: e104–e114.
27. Saed GM, Fletcher NM, Diamond MP. The creation of a model for ex vivo development of postoperative adhesions. *Reprod. Sci.* 2016; 23(5): 610-612.
28. Burns JW, Skinner K, Colt J, Sheidlin A, Bronson R, Yaacobi Y. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *Surg Res.* 1995; 59: 644-52.
29. Wiseman DM, Huang WJ, Johns DB, Rodgers KE, Dizerega GS. Time-dependent effect of tolmetin sodium in a rabbit uterine adhesion model. *Invest. Surg.* 1994; 7: 527-32.
30. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World. J. Gastroenterol.* 2014; 20(17): 4917.
31. Molinas CR, Mynbaev O, Pauwels A, Novak P, Koninckx PR. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil. steril.* 2001; 76(3): 560
32. Türkoğlu A, Gül M, Yuksel HK, Alabalik U, Ülger BV, Uslukaya O, Avcı Y. Effect of intraperitoneal curcumin instillation on postoperative peritoneal adhesions. *Med. Princ. Pract.* 2015; 24(2): 153-8.
33. Petlah V, Lipatov VA, Eletsckaya ES, Sergeev AV. The morphology of the formation of postoperative peritoneal adhesions. *Detskaya Khirurgiya.* 2014; 18 (1): 42-46. (in Russ.)
34. Ouaiissi M, Gaujoux S, Veyrie N, Denève E, Brigand C, Castel B. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J. Visc. Surg.* 2012; 149: e104–e114.

Информация об авторах

1. Сарапульцев Алексей Петрович - д.б.н, старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, e-mail: a.sarapultsev@gmail.com
2. Юшков Борис Германович - д.м.н., член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, e-mail: a.sarapultsev@gmail.com
3. Сарапульцев Герман Петрович - младший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, e-mail: a.sarapultsev@gmail.com

Information about the Authors

1. Alexey Petrovich Sarapultsev - M.D., senior researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of Ural Branch of RAS, e-mail: a.sarapultsev@gmail.com
2. Boris Germanovich Yushkov - M.D., corresponding member of RAS, doctor of medical Sciences, Professor, head. laboratory of immunophysiology and immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology of Ural Branch of RAS, e-mail: a.sarapultsev@gmail.com
3. German Petrovich Sarapultsev - Junior researcher at the laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of Ural Branch of RAS, e-mail: a.sarapultsev@gmail.com

Цитировать:

Юшков Б.Г., Сарапульцев А.П., Сарапульцев Г.П. Основные особенности экспериментальных моделей абдоминальных спаек. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2020; 13: 2: 157-162. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-2-157-162.

To cite this article:

Yushkov B.G., Sarapultsev A.P., Sarapultsev G.P. The Main Characteristics of Experimental Models of Adhesions Induction. *Journal of experimental and clinical surgery* 2020; 13: 2: 157-162. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-2-157-162.