

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «КАЗАХСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
С.Д. АСФЕНДИЯРОВА

УДК 616-089.843:616.33:616-091

На правах рукописи

ФАХРАДИЕВ ИЛЬДАР РАФИСОВИЧ

**Трансдермальная электрическая миостимуляция мышц передней
брюшной стенки для профилактики послеоперационного спаечного
процесса брюшины (экспериментальное исследование)**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии PhD

Научные консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Алмабаев Ыдырыс Алмабаевич

Зарубежный консультант:
PhD Loreto Feril

Республика Казахстан
Алматы, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	5
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	6
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	8
ВВЕДЕНИЕ.....	10
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 Современные взгляды на этиологию спаечного процесса в брюшной полости.....	19
1.2 Этиология и патоморфология спаечной болезни брюшной полости.....	22
1.3 Принципы профилактики спаечного процесса в брюшной полости.....	26
1.3.1 Фармакологические методы профилактики спаечной болезни брюшины.....	27
1.3.2 Барьерные методы профилактики спаечной болезни брюшины.....	28
1.4 Факторы, способствующие развитию спаечной болезни брюшной полости.....	32
1.5 Факторы, способствующие ослаблению развития когезивной послеоперационной адгезии.....	33
1.6. Резюме.....	34
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общая характеристика исследования.....	37
2.2 Оценка безопасности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки.....	37
2.2.1 Трансдермальная электрическая миостимуляции передней брюшной стенки.....	40
2.2.2 Резекция участка кишки, формирование кишечного анастомоза.....	41
2.3 Оценка эффективности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки.....	44
2.3.1 Моделирование спаечного процесса брюшной полости.....	45
2.3.2 Техника применения антиадгезионного препарата Seprafilm®.....	46
2.4 Визуальные, инструментальные и морфологические методы исследования.....	47
2.4.1 Термометрия кожных покровов передней брюшной стенки...	47
2.4.2 Оценка болевой реакции по шкале Гримас.....	47
2.4.3 Оценка моторики желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных.....	49
2.4.4 Измерение деформационно-прочностных показателей сформированного анастомоза.....	50

2.4.5 Оценка заживления послеоперационной раны.....	53
2.4.6 Оценка спаечного процесса брюшной полости.....	54
2.4.7 Гистологическое исследование.....	55
2.5 Статистическая обработка полученных результатов исследования.....	56
3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	58
3.1 Результаты I блока исследований по оценке безопасности применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки.....	58
3.1.1 Результаты визуальных, инструментальных и морфологических методов исследования.....	58
3.1.1.1 Результаты термометрии кожных покровов передней брюшной стенки.....	58
3.1.1.2 Результаты оценки болевой реакции по шкале Гримас.....	60
3.1.1.3 Показатели болевой реакции по шкале Гримас на 1,3,7 и 14 сутки после формирования анастомоза.....	61
3.1.1.4 Результаты оценки моторики желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных.....	62
3.1.1.5 Результаты по оценке процесса заживления послеоперационной раны.....	64
3.1.1.6 Результаты гистологической оценки сформированных анастомозов в группах сравнения.....	70
3.1.1.7 Характеристика деформационно-прочностных показателей резецированного участка кишки в группах сравнения.....	79
3.1.2 Резюме.....	81
3.2 Результаты II блока исследований по оценке эффективности применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки.....	82
3.2.1 Результаты оценки спаечного процесса в исследуемых группах.....	83
3.2.2 Результаты гистопатологического исследования.....	99
3.3 Резюме.....	101
4 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ МИОСТИМУЛЯЦИИ МЫШЦ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ	103
4.1 Оценка безопасности и эффективности противоспаечных средств.....	103
4.2 Сравнительная оценка результатов безопасности применения трансдермальной электрической стимуляции мышц передней брюшной стенки.....	108
4.3 Сравнительная оценка результатов эффективности	

применения трансдермальной электрической стимуляции мышц передней брюшной стенки.....	110
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	116
ПРИЛОЖЕНИЕ А - Патент РК на изобретение.....	134
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Патент РК на полезную модель	135
ПРИЛОЖЕНИЕ В - Евразийский патент на изобретение	136

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:
Конституция Республики Казахстан от 30 августа 1995 года.

Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системы здравоохранения: 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК.

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP): СТ РК 1616-2006

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая лабораторная практика» (Good Laboratory Practice, GCP): СТ РК 1616-2006

Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, принята на 18-ой генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.

ГОСТ 7.32-2001. Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. Межгосударственный стандарт. Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95. (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Брюшина – тонкая полупрозрачная серозная оболочка (пластинка), покрывающая внутренние стенки брюшной полости и поверхность многих внутренних органов. Брюшина имеет гладкую блестящую поверхность, образована чередующимися слоями коллагеновых и эластических волокон. Образует два листка – висцеральный (покрывающий органы) и париетальный (пристеночный), переходящие друг в друга с формированием узкой щели во фронтальной оси – полости брюшины.

Брюшная полость – представляет собой систему заполненных серозным содержимым (несколько мл жидкости, чтобы снизить трение листков друг о друга и увлажнить брюшину) щелевидных пространств, образованных как между отдельными участками висцерального листка, так и между висцеральным и париетальным листками.

Спайки – это тонкие тяжи из соединительной ткани, которые соединяют между собой органы и ткани.

Электростимуляция – физиотерапевтический метод лечебного воздействия электрическими импульсами, которые поступают к нервным окончаниям, а затем сигнал передается мышцам, и тем самым происходит явное, произвольное сокращение различных мышц. Наиболее часто применяется электростимуляция двигательных нервов и мышц.

Лапароскопия – современный метод хирургии, в котором операции на внутренних органах проводят через небольшие (обычно 0,5—1,5 см) отверстия, в то время как при традиционной хирургии требуются большие разрезы. Лапароскопия обычно проводится на органах внутри брюшной или тазовой полостей.

Мезотелиальные клетки – это клетки, которые покрывают внутренние органы, такие как легкие, печень, желудок и толстый кишечник и образуют барьер снаружи этих органов, который защищает органы от повреждений.

Фибринолиз – процесс растворения тромбов и сгустков крови, неотъемлемая часть системы гемостаза, всегда сопровождающая процесс свертывания крови и культивирующаяся факторами, принимающими участие в данном процессе. Является важной защитной реакцией организма и предотвращает закупорку кровеносных сосудов сгустками фибрина. Также фибринолиз способствует реканализации сосудов после прекращения кровотечения.

Антиадгезивные барьеры – являются одним из часто используемых методов для предотвращения формирования адгезий, поскольку теоретически разделение двух противоположных сторон шероховатой поверхностью может предотвратить контакт и впоследствии снизить риск развития спайки между ними. Барьерная цель может быть достигнута с помощью двух стратегий:

первая – с использованием специальных агентов, вторая – при помощи физической или механической среды.

Адгезиолизис – это лапароскопическое иссечение спаек или процедура, в ходе которой иссекаются патологические сращения между органами.

Кишечный анастомоз – операция по восстановлению целостности кишечника, которая была нарушена из-за удаления его части или его целиком. То есть это формирование обходного пути для пищевых масс методом сшивания двух частей кишечника.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

IL-1 α	-Интерлейкин-1 α
IL-1 β	-Интерлейкин- 1 β
IL-6	-Интерлейкин-6
TNF- α	-Фактор некроза опухоли- α
tPA	-Тканевый активатор плазминогена
VEGF (англ.)	-Фактор роста эндотелия сосудов
PAI-1	-Ингибитор активатора плазминогена типа 1
мРНК	-Матричная рибонуклеиновая кислота
u-PA	-Урокиназоподобный активатор плазминогена
HIF-1 α	-Фактор, индуцируемый гипоксией 1- α
НПВП	-Нестероидные противовоспалительные препараты
rtPA	-Рекомбинатный тканевый активатор плазминогена
ПТФЭ	-Полимер тетрафторэтилена
FDA	-Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
США	- Соединённые штаты Америки
ID	-Идентификационный номер
АТФ	-Аденозинтрифосфат
ОЖ	-Опорожнение желудка
АФК	-Активные формы кислорода
ORC	-Окисленная регенерированная целлюлоза
MPC-2	-Машина для испытания образцов на многократное растяжение и сжатие
Ve	-Скорость растяжения
СИ	-Система единиц
Рр	-Регенерация раны
CSS (англ.)	-Шкала оценки тяжести спаечного процесса Canbaz
H&E(англ.)	-Гематоксилин-эозин
ЦОГ-2	-Циклооксигеназа -2
CG _s	- Контрольная группа в I блоке исследований
TG _s	- Группа сравнения, где применялась трансдермальная электрическая миостимуляция передней брюшной стенки в I блоке исследований
AG _s	- Группа сравнения, где была проведена резекция участка кишки, формирование кишечного анастомоза в I блоке исследований
TAG _s	- Группа сравнения, где применялась резекция участка кишки, формирование кишечного анастомоза + применение трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки в I блоке исследований
CG _E	- Контрольная группа во II блоке исследований

- SF_E - Группа сравнения, где проведено моделирование спаечного процесса брюшной полости с последующим применением противоспаечного барьера Seprafilm® во II блоке исследований
- TES_E - Группа сравнения, где проведено моделирование спаечного процесса брюшной полости с последующим применением трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки во II блоке исследований
- STES_E - Группа сравнения, где проведено моделирование спаечного процесса брюшной полости с последующим применением трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки в комбинации со противоспаечным барьером Seprafilm® во II блоке исследований

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хирургические процедуры являются основной причиной развития спаечного процесса [1]. Несмотря на различность в этиологии, зачастую только хирургическое вмешательство в брюшной полости может стать причиной образования спаечного процесса [2].

Послеоперационные спайки остаются одной из наиболее сложных и нерешенных проблем в хирургической практике. И хотя, перитонеальные спайки могут возникать после каждой абдоминальной операции, плотность, временной интервал для развития симптомов, а также непосредственно клиническая картина сильно варьируются и не имеет предсказуемых закономерностей [3].

Образование спаек после инвазивного вмешательства впервые было обнаружено более 1500 лет назад, когда легочные спайки были описаны как травматическая реакция на пункцию легкого [4]. С развитием абдоминальной хирургии с конца XIX века, в литературе все чаще стали появляться сведения о клинически значимых спайках брюшной полости [5]. Таким образом, за счет бурного роста различных видов хирургических вмешательств на органах брюшной полости, все больше возникала необходимость в профилактике перитонеальных спаек.

Перитонеальные спайки являются следствием раздражения брюшины в результате ее травмы и могут рассматриваться как патологическая часть заживления после любого повреждения брюшины, особенно в результате проведения хирургии в брюшной полости [6]. Минимизация риска возникновения послеоперационных спаек обсуждалась путем использования некоторых превентивных мер. Было обращено внимание на то, что повреждение брюшины следует избегать путем тщательного обращения с тканями, тщательного гемостаза, непрерывного орошения и избегания ненужного высушивания, неэффективного или ненужного использования дополнительных инородных материалов, а также наложения швов или зажимов на ткань [7].

Также, имеются рекомендации по использованию тонких и биосовместимых шовных материалов, атравматичных инструментов и неопудренных перчаток [8] в борьбе с образованием спаек. В дополнении, профилактические меры по недопущению формирования адгезивного процесса заключались в модификации некоторых интраоперационных мероприятий, таких как предотвращение рассечения брюшины или отказ от выполнения перитонизации брюшины. Так например, экспериментальные исследования показали, что отказ от перитонизации брюшины приводит к уменьшению образования спаек в брюшной полости [9].

Далее, в связи с развитием новых подходов в хирургической практике, тип хирургического подхода (открытый или лапароскопический) начал обсуждаться как важный фактор, влияющий на развитие и степень

послеоперационных спаек [10]. При большинстве абдоминальных вмешательств лапароскопический доступ коррелировал со значительно меньшей частотой послеоперационных перитонеальных спаек или связанных со спаечным процессом повторных госпитализаций и как следствие релапаротомий (адгезиолизис) [11, 12]. Однако, несмотря на то, что лапароскопическая хирургия с развитием эндоскопических методов менее травматична для серозных поверхностей, лапароскопические инструменты, по видимому, вызывают по меньшей мере такую же внутрибрюшную травму, как и пальцы хирурга при лапаротомии [13].

Хирургическое вмешательство путем использования лапароскопического доступа вызывают изменения со стороны гипоксической, гипербарической и ацидотической среды, которые потенциально могут ускорить ишемическое повреждение мезотелиальных клеток брюшины, что способствует развитию спаек [10, p-319].

Однако, чтобы понять, как предотвратить спайки, сначала нужно понять, как развиваются спайки [14].

Серозные поверхности поддерживаются мезотелиальными клетками, которые, плохо соединены между собой через очень рыхлые межклеточные перемычки, а сама поверхность брюшины очень восприимчива к травмам [15]. Мезотелиальные клетки вырабатывают поверхностно-активное вещество на основе фосфолипидов, которое обеспечивает смазку для внутренних органов, обладают фибринолитической активностью, которая защищает от спаек и тромбозов, и секретируют цитокины, которые играют активную роль в восстановлении тканей и обновлении внеклеточного матрикса [16].

Баланс между отложением и разрушением фибрина имеет решающее значение для определения нормального заживления брюшины или образования спаек [17]. После повреждения или травмы брюшины наблюдается повышенная проницаемость сосудов, снабжающих поврежденную область, с последующей экссудацией воспалительных клеток [18], что в конечном итоге приводит к каскаде коагуляций с активацией отложений, по причине повреждения мезотелиальной поверхности [19]. Мономеры фибрина полимеризуются с образованием решетки из фибрина, которая может служить мостом для заживления ран или же тканевым мостиком для развития адгезии [6, p-4550]. Поврежденная область поражается воспалительными клетками из сосудистой сети или перитонеальной жидкости. Полиморфноядерные нейтрофилы сначала появляются в брюшине и сохраняются 1-2 дня [20]. Далее появляются макрофаги и становятся преобладающими клетками в перитонеальной жидкости.

Концентрация макрофагов в перитонеальной жидкости достигает максимума между 5 и 6 днями после операции. Примерно на 3-й день мезотелиальные клетки начинают покрывать связанные перитонеальные макрофаги в области повреждения, и макрофаги проникают глубже в рану [21].

Если происходит нормальное заживление, поврежденная область, независимо от размера, восстанавливается до сплошного слоя мезотелиальных клеток через 5-7 дней.

Таким образом, патогенез развития спаечного процесса говорит нам о необходимости принятия первентивных противоспаечных мер уже в первые сутки после травматизации, до начала полимеризации фибрина.

Стратегии профилактики развития спаечного процесса можно разделить на четыре категории: общие принципы, хирургические методы, механические барьеры и химические агенты [22].

Однако, многие авторы предполагают, что только комбинация данных методов может способствовать эффективной противоспаечной активности. Так, например, для увеличения шансов предотвращения развития спаечного процесса к эффективности хорошей хирургической техники бесспорно должна быть дополнено использование специализированных адъювантов против адгезии [23].

Так же, на сегодняшний день существует несколько групп лекарственных средств против развития послеоперационных перитонеальных спаек [24].

Роль одной из групп лекарственных средств может варьироваться в активации фибринолиза [24, р-95], препятствии свертыванию крови и уменьшению воспалительной реакции [25].

Другая группа препаратов, являются антиадгезивными барьерами, которые в свою очередь делятся на твердые [26], жидкие [27] или гидрогели по структуре [28]. Роль антиадгезивных барьеров заключается в создании барьера между соседними раневыми поверхностями.

Однако, проведенные многочисленные исследования по эффективности этих антиадгезивных барьеров показали что ни один из них, как было обнаружено, не только полностью не предотвращают развитие спаек [10, р-320], а также могут вызывать серьезные побочные эффекты [29]. К примеру, противовоспалительные средства, кроме уменьшения воспаления могут также способствовать возникновению инфекции, замедляя общее заживление ран [30], а препараты активизирующие фибринолиз и антикоагулянты [31] могут вызвать риск развития кровотечения [32].

Если говорить об антиадгезивных барьерах в виде растворов, то исследования показали, что они могут играть важную роль в уменьшении спаек при широком спектре хирургических вмешательств (Adept®, Nyskon) [33]. Однако, известны случаи развития кишечной обструкции, и даже послеоперационного перитонита [34] на фоне их применения.

В свою очередь, у твердых барьеров (Seprafilm®, Interceed®) также, несмотря на широкую применимость в качестве антиадгезивного средства, хоть и редко, но могут наблюдаться нежелательные последствия в виде тонкокишечной обструкции, реакция на инородное тело и т.д. [35]. В дополнении, использование твердых барьеров затруднительно для предотвращения висцеро-висцеральных спаек.

К вопросу ранней активации пациентов с точки зрения реабилитации в послеоперационном периоде уделяется особое внимание, также по причине сокращения времени пребывания в стационаре [36].

У пациентов нарушение послеоперационной моторики считается нормальным, длящимся в среднем 1-2 дня для тонкой кишки и 2-3 дня для толстой кишки [37]. Возможно, что этот застой способствует развитию спаек, поскольку ключевой период для образования спаек приходится на первые сутки после перенесенной операции, а отсутствия перистальтических движений в свою очередь увеличивают площадь межкишечной адгезии.

И в этой связи, механическое разделение поверхностей брюшины на период, достаточный для заживления брюшины, особенно важно, поскольку позволяет локализовать предотвращение спаек [38].

Попытки стимулировать перистальтику и таким образом, предотвратить образование спаек предпринимались с использованием таких препаратов, как цизаприд [39], и хотя трудно найти убедительные доказательства пользы этих методов, некоторые экспериментальные исследования в области абдоминальной хирургии показывают, что мануальная терапия, а именно, послеоперационный массаж передней брюшной стенки в раннем послеоперационном периоде, может быть полезен для предотвращения спаек после операции [40].

Однако, данная техника пока не используется в клинической практике, а ее применение осталось на уровне экспериментального исследования, хотя и показала довольно положительные результаты. По мнению авторов, такая профилактика не препятствовала заживлению и не вызывала нежелательных осложнений, и это было связано с тем, что сохраняемые движения поврежденных структур в ближайшем послеоперационном периоде потенциально могут служить эффективной профилактикой ослабления развития когезивной послеоперационной адгезии, так как движение органов разрушает первоначально образовавшиеся спайки отложившегося фибрина, предотвращая их расселение [40, p-7].

Ранее было опубликовано, что механический массаж, проводимый на мышцах передней брюшной стенки с помощью ручного устройства сразу после абдоминальной операции, был признан безопасным в применении и эффективным в уменьшении послеоперационной непроходимости кишечника [41].

Движения между органами и брюшной стенкой необходимы для адаптации к перистальтике и сильно изменяющемуся объему кишечника, и в экспериментах висцеральная мобилизация, направленная на повышение подвижности между органами, снижала показатели образования спаек [42].

Однако, учитывая что в раннем послеоперационном периоде усиление двигательной активности естественным путем является затруднительным, а использования техники массажа не имеет стандартных процедур, возникает необходимость в искусственной локальной стимуляции мышц передней брюшной стенки.

Таким образом, это исследование было направлено на оценку эффективности трансдермальной электрической миостимуляции мышц брюшной стенки в профилактике послеоперационных спаек (в эксперименте).

Цель исследования:

Изучить эффективность применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки в профилактике послеоперационных спаек брюшной полости (в эксперименте).

Задачи исследования:

1. Обосновать целесообразность применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц брюшной стенки в профилактике послеоперационных спаек.

2. Изучить влияние различных параметров электрического тока трансдермальной миостимуляции мышц брюшной стенки на моторику желудочно-кишечного тракта в эксперименте.

3. Разработать и оценить безопасность применения метода трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки в условиях моделирования кишечного анастомоза при резекции кишки в эксперименте.

4. Дать сравнительную характеристику эффективности применения трансдермальной миостимуляции мышц передней брюшной стенки и противоспаечного барьера в профилактике послеоперационных спаек в условиях эксперимента.

5. Оценить антиадгезивный эффект применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки в эксперименте.

Объект исследования:

1. Для оценки безопасности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки использовано 68 лабораторных животных (кролики).

2. Для оценки эффективности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки использовано 128 лабораторных животных (кролики).

Методы исследования:

Экспериментальный, визуальный, инструментальный и морфологический

Научная новизна.

1. Разработан способ моделирования спаечного процесса брюшной полости в условиях эксперимента (Патент на полезную модель № 4280 от 26.03.2019. Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости// Фахрадиев И.Р., Алмабаев Ы.А., Фазылов Т.Р).

2. Разработан способ трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки в условиях эксперимента (Патент на изобретение № 34805 от 11.09.2019. Способ профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости// Фахрадиев И.Р., Алмабаев Ы.А., Ахмад

Н.С., Салимгереева Б., Ерментаева Ж.М., Алмабаев Г.Ы., Танабаев Б.Д., Какетаева И.З.).

3. Исследована безопасность трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки в условиях эксперимента.

4. Определена особенность течения послеоперационного периода при использовании трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки, а также оценена его эффективность.

5. Показано, что трансдермальная электрическая миостимуляция мышц передней брюшной стенки оказывает противовоспалительный эффект.

6. Определены особенности течения послеоперационного периода при использовании антиадгезивного барьерного средства Seprafilm® в эксперименте.

Практическая значимость:

1. Показано, что трансдермальная электрическая миостимуляция мышц передней брюшной стенки у экспериментальных животных достоверно снижает образование спаек по сравнению с контролем.

2. Способ трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки может найти применение в клинической практике в целях профилактики спаечной болезни брюшной полости.

Положения, выносимые на защиту:

1. Оценена морфологическая характеристика спаек, процесса заживления дефектов брюшины и органов брюшной полости при использовании способов профилактики послеоперационного спаечного процесса адгезивным барьером Seprafilm®.

2. Разработан способ трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки у экспериментальных животных.

3. Показано, что разработанный способ моделирования спаечного процесса усиливает адгезию внутренних поверхности брюшной стенки у экспериментальных животных.

4. Используя экспериментальную модель спайкообразования, определена методика объективной оценки спаечного процесса, определяющая ее клиничко-морфологические параллели.

5. Метод комплексной морфологической диагностики послеоперационного спайкообразования путем сравнения видеодокументации позволяет достоверно оценить и сравнить влияние различных способов профилактики спаек на макро- и микроскопическом уровне.

6. Способ трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки превосходит противовоспалительный барьерный препарат Seprafilm® в отношении профилактики послеоперационных спаек в качественном и количественном соотношении.

Публикации по теме диссертации:

По результатам исследования опубликовано 9 научных работ: 6 – в журналах, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан;

1 – в журнале, входящем в международную базу данных Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics) Q1, (WJOS); 2 – в материалах международных конференций; Получены три охранных документа из них: 1 патент на изобретение РК, 1 – полезная модель, и 1– Евразийский патент на изобретение.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из списка сокращений и обозначений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, включающего выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 51 рисунками, 1 диаграммой, 17 таблицами. Библиографический указатель включает 266 источников.

1 ГЛАВА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Хирургические процедуры являются основной причиной развития спаечного процесса [43]. Несмотря на различность в этиологии, зачастую хирургическое вмешательство на брюшной полости может стать причиной образования спаечного процесса [2, р-6]. Спайки могут быть врожденными или приобретенными в результате местного воспалительного процесса [44]. Врожденные спайки являются следствием эмбриологической аномалии развития брюшной полости. Приобретенные спайки возникают в результате воспалительной реакции брюшины, возникающей после внутрибрюшных воспалительных процессов, лучевой и хирургической травмы [45].

В зависимости от их расположения, структуры и производной патологии спайки могут оставаться безмолвными или вызывать осложнения [46]. Послеоперационные спайки остаются одной из наиболее сложных проблем в хирургической практике. Примерно у 93% пациентов, перенесших одну или несколько оперативных вмешательств, обнаруживаются внутрибрюшные спайки [47]. Спайки образуются между раной и раной более чем у 80% пациентов, и эти спайки могут затрагивать кишечник у 50% пациентов [48]. И хотя перитонеальные спайки могут возникать после каждой абдоминальной операции, плотность, временной интервал для развития симптомов и клиническая картина сильно варьируются и не имеют предсказуемых [3, р-1717]. Проблема послеоперационных спаек возрастает с возрастом пациента, количеством лапаротомий и сложностью хирургических вмешательств [49].

Образование спаек после инвазивного вмешательства впервые было обнаружено более 1500 лет назад, когда легочные спайки были описаны как травматическая реакция на пункцию легкого [50].

С развитием абдоминальной хирургии с конца XIX века, в литературе все чаще стали появляться сведения о клинически значимых спайках брюшной полости [51]. Первые спайки брюшины были описаны при вскрытии больного туберкулезом брюшины в 1836 году [52].

Отличие от других послеоперационных осложнений, таких как раневая инфекция или несостоятельность анастомозов, последствия образования спаек представляют собой пожизненный риск для различных клинических состояний после первой операции. Таким образом, первый хирург остается в неведении об осложнении, что может объяснить грубую недооценку осложнений, связанных с спаечным процессом [53, 54].

Перитонеальные спайки являются следствием раздражения брюшины в результате инфекции или хирургической травмы и могут рассматриваться как патологическая часть заживления после любого повреждения брюшины, особенно в результате абдоминальной хирургии [6, р-4552]. Спайки могут образовываться *de-novo* (развитие спаек в местах, которые изначально не подвергались адгезиолизису), или они могут преобразовываться (повторное развитие спаек в местах после адгезиолизиса) [55]. Спайки могут причиной развития острой боли в животе из-за непроходимости кишечника и женского

бесплодия, также некоторым пациентам может потребоваться повторная операция, для проведения спаек [56], и все эти обстоятельства могут увеличивать времени операции и повышать риски интраоперационных и послеоперационных осложнений [57]. Наиболее важным прогностическим фактором образования спаек является анамнез предыдущих абдоминальных операций, который в литературе колеблется от 67% до 93% [58]. И наоборот, 31% рубцов от предыдущей операции были свободны от спаек, в то время как до 10% людей могут столкнуться с наличием внутрибрюшных спаек без каких-либо предшествующих лапаротомий из-за, например, воспалительного заболевания брюшной полости и / или врожденных дефектов [59]. Также, образование спаек является наиболее частой причиной послеоперационных осложнений и повторной лапаротомии [60]. Процесс развития адгезии начинается, когда повреждение поверхностей брюшины из любого источника (операционная травма, инфекция, инородные тела, иссушение, облучение, аллергическая реакция или химическое повреждение) вызывает серию биохимических / молекулярно-биологических каскадов с участием различных элементов [61]. В 1872 появилось графитовое изображение спаек Келлога в брюшной полости, которое стало первой иллюстрацией спаечного процесса брюшной полости (Рисунок 1).

В 1889 году впервые были освещены данные о моделировании спаек на животной модели. С тех пор в многочисленных исследованиях изучалась патофизиология послеоперационных спаек как *in vitro*, так и *in vivo* [19, p-771]. Спайки могут возникать в ответ на травмы различного рода. Нехирургические повреждения, такие как эндометриоз, инфекции, химиотерапия, облучение и злокачественные новообразования, могут повредить ткани и вызвать формирование спаек [62]. Проведенный ранее опрос показал, что кишечная хирургия обладает самым высоким риском по формированию спаек [63], в то время как другое исследование указывает, что толстая кишка и прямая кишка являются органами с самым высоким риском развития послеоперационных спаек в первый год после операции [54, с-114]. Также стоит обратить внимание на то, что образование спаек связано с увеличением времени операции и повышенным риском интраоперационных и послеоперационных осложнений [64-65]. Для оценки диагноза и локализации спаек были предложены различные рентгенологические, ультразвуковые исследования. Однако, все они имеют низкую общую чувствительность (50-60%), а количество ложноположительных и ложноотрицательных прогнозов делает их ненадежными для рутинного использования [66].



Рисунок 1– Первая иллюстрация спаек Келлога в брюшной полости (1872 год).

1.1 Современные взгляды на этиологию спаечного процесса в брюшной полости

В роли методов снижения скорости образования послеоперационных спаек в брюшине было предложено несколько стратегий [67]. К таким стратегиям можно отнести использование минимально инвазивных хирургических процедур, сокращение времени операции, уменьшение термических перитонеальных процедур, уменьшение перитонеального кровотечения, эвакуация гематической жидкости и промывание брюшной полости, предотвращение травмы брюшины путем коагуляции или обезвоживания, предотвращение септического заражения, минимальное использование аллопластических материалов внутри брюшной полости, а также использование различных антиадгезивных веществ [68-69].

В процессе развития спаек первое место несомненно отдается процессу повреждения тканей [6, p-4546]. В этой связи, было обращено внимание на то, что повреждение брюшины следует избегать путем тщательного обращения с тканями, тщательного гемостаза, непрерывного орошения и избегания ненужного высушивания, неэффективного использования инородных материалов, а также наложения швов или зажима ткани [7, p-155]. Минимальное атравматичное, предельно щадящее обращение с тканями имеет важное значение для уменьшения травмирования серозной оболочки и снижения местной фибринолитической активности [70]. По некоторым данным отмечают, что манипуляции с тканями пальцами в перчатках менее травматичны, чем контакт с хирургическими инструментами [71]. Хотя,

электронно-микроскопические исследования показывают, что и то, и другое приводит к существенному повреждению серозной оболочки [72]. Также, в процессе предотвращения развития спаечного процесса уделяется большое внимание к гемостазу, и кровь следует отсасывать в ирригационном растворе [73]. Если точечная электрокоагуляция не может обеспечить адекватный гемостаз, следует использовать синтетический шов с наименьшим калибром, уделяя особое внимание тому, чтобы избежать ущемления тканей [74]. Это связано с тем, что сведение к минимуму образования ишемизированной ткани остается важным правилом для превенции развития спаек. При необходимости следует выполнить реперитонеализацию с минимальным количеством швов, которые не вызывают значительного натяжения вдоль линии шва [75]. Точный гемостаз необходим для ограничения количества ткани, подвергшейся ишемии в результате компрессии, перевязки или коагуляции [76]. По некоторым данным известно, что применение местных гемостатических средств не увеличивает частоту образования послеоперационных спаек и может иногда быть полезным при обеспечении гемостаза в областях общего кровотока [76, p-1269]. Также, имеются данные, что при применении кристаллоидных растворов (гидроксилирование) некоторое количество кристаллоида остается в малом тазу в конце операции, и это может влиять на отделение тканей друг от друга и тем самым снизить риск образования спаек [77]. Однако, другие исследования демонстрируют, что нет весомых доказательств какой-либо пользы для существенного снижения развития спаек после применения гидроксилирования во время оперативного вмешательства [78].

Инородные материалы также могут считаться инициаторами формирования послеоперационных спаек. Также имеются рекомендации по использованию тонких и биосовместимых шовных материалов, атравматичных инструментов и неопудренных перчаток [79]. По некоторым данным, инородные тела были обнаружены в большом проценте исследованных послеоперационных спаек [80]. Наиболее часто встречающимся инородным материалам можно отнести: поверхностные порошки от хирургических перчаток; ворсинки от упаковок, салфеток или халатов; древесные волокна от одноразовых бумажных изделий; и шовные материалы также являются распространенными загрязнителями [71, p-160]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что при отсутствии дополнительного повреждения брюшины инородные тела являются редким причина индукции адгезии [81].

В дополнении, профилактические меры по недопущению формирования адгезивного процесса заключались в модификации некоторых интраоперационных мероприятий, таких как предотвращение рассечения брюшины или отказ от выполнения перитонизации брюшины [82]. Это было связано с тем, что ушивание дефектов брюшины усиливает ишемию, деваскуляризацию и некроз, предрасполагая участок к снижению фибринолитической активности и увеличению образования спаек [83].

Многие экспериментальные исследования показали, что незакрытие брюшины связано с уменьшением образования спаек в брюшной полости [84].

Далее, в связи с развитием новых подходов в клинической практике хирургии, тип хирургического подхода (открытый или лапароскопический) начал обсуждаться как важный фактор, влияющий на развитие и степень послеоперационных спаек [10, р-316, 85]. По имеющимся данным, открытая лапаротомия неизменно имеет более высокую частоту спаек по сравнению с лапароскопическим эквивалентом во всех операциях, кроме аппендэктомии [86].

При большинстве абдоминальных вмешательств лапароскопический доступ был связан со значительно меньшей частотой послеоперационных перитонеальных спаек или связанных со спаечным процессом повторных госпитализаций [11,р-2921, 87,88].

Однако, несмотря на то, что лапароскопическая хирургия с развитием эндоскопических методов менее травматична для серозных поверхностей, лапароскопические инструменты, по-видимому, вызывают по меньшей мере такую же внутрибрюшную травму, как и пальцы хирурга при лапаротомии [13, р-120].

В лапароскопической операции основными компонентами всех проводимых манипуляций являются внутрибрюшное давление, продолжительность процедуры, выбор устройств для рассечения, осушение и инсуффляционный газ [89, 90]. Также вмешательство с лапароскопическим доступом связано с гипоксической, гипербарической и ацидотической средой, которые потенциально могут ускорить ишемическое повреждение мезотелиальных клеток брюшины, что может способствовать развитию спаек [10, р-320]. Уменьшение повреждения брюшины может быть достигнуто путем нагревания и увлажнения CO₂, а также снижения расхода газа и давления вдувания, однако в некоторых случаях полностью предотвратить формирование спаечного процесса не представляется возможным [91].

Таким образом, стоит отметить, что в процессе минимизации риска развития спаечного процесса за всю историю развития хирургической сферы отмечается эволюция в методах усовершенствования хирургической техники начиная от щадящей техники хирургия «без рук» до хирургии с полной автоматизацией, которая максимально сокращает на нет влияние вышеуказанных внешних факторов (Рисунок 2). Учитывая адгезионную природу перитонеальной пластики, одно только совершенствование хирургической техники может помочь уменьшить, но не предотвратить образование адгезии, так как полностью предотвратить развитие спаечного процесса брюшной полости в послеоперационном периоде все еще не представляется возможным.

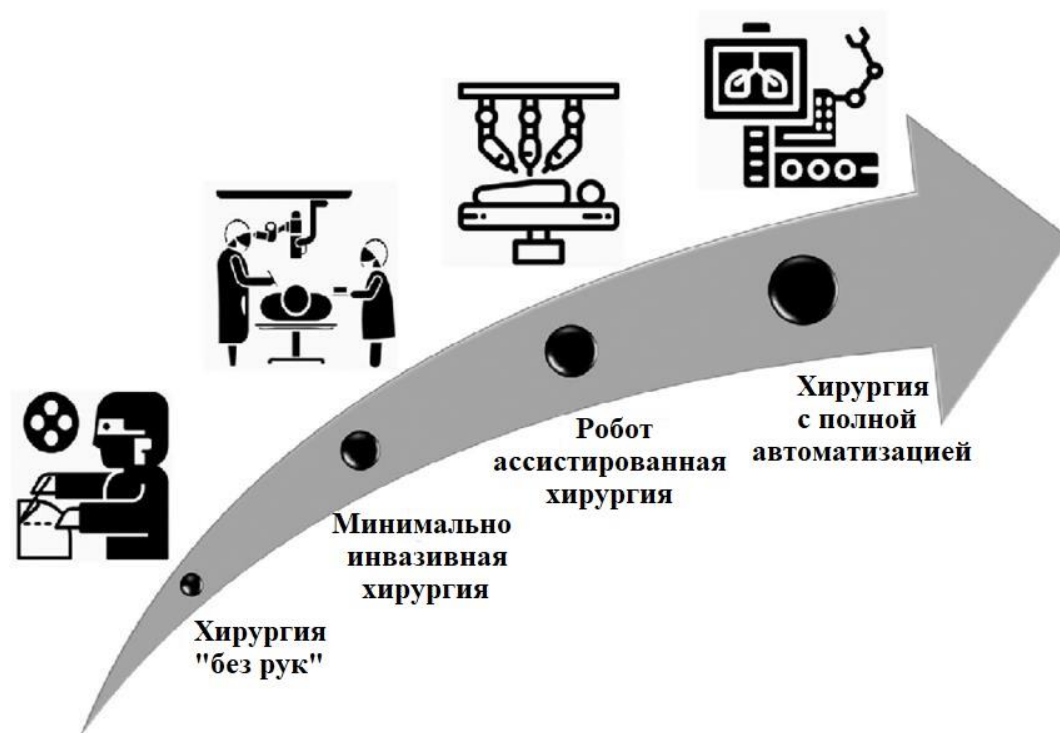


Рисунок 2 – Схема эволюции процесса оказания хирургической помощи, направленной на профилактику развития спаечного процесса брюшной полости.

1.2 Этиология и патоморфология спаечной болезни брюшной полости

Патофизиология образования адгезии остается плохо определенной, и единого эффективного метода предотвращения адгезии не существует [44, р-295, 92]. Но очевидным остается одно, что развитие перитонеальные спайки являются результатом нарушенной репарации перитонеальной травмы (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Этиопатогенез развития спаечного процесса брюшной полости.

В процессе восстановления повреждения тканей развитие коагуляции, воспаления, фибринолиза и другие события оказывают важное влияние на образование спаек [93, 94]. Условно, процессы в брюшине, происходящие во время оперативного вмешательства, можно представить схематично: повреждение брюшины, ишемия, гипоксия клеток, воспалительная реакция ткани, образование фибриновых сращений, фибринолиз (достаточный фибринолиз – спайки нет, недостаточный – образование спайки) [95]. Серозные поверхности поддерживаются мезотелиальными клетками [96].

Мезотелиальные клетки вырабатывают поверхностно-активное вещество на основе фосфолипидов, которое обеспечивает смазку для скользящих внутренних органов, обладают фибринолитической активностью, которая защищает от спаек и тромбозов, а также выделяет цитокины, которые играют активную роль в восстановлении тканей [97, 98]. Определение высокого потенциала брюшины к регенерации, также дополняется с участием различных категорий клеток в регенерации травмированной брюшины [99].

После повреждения серозной оболочки в результате физических, химических, биохимических или биологических воздействий заживление ран происходит в течение 5-10 дней при помощи различных цитокинов и медиаторных веществ [44, p-297]. Сразу же после повреждения брюшины, запускается каскад воспалительных и коагуляционных процессов [100]. Также выявляется экссудация плотного слоя фибрина, который затем инфильтрируется полиморфноядерными гранулоцитами в течение первых 12 часов [101, 102]. После начала процесса коагуляции, молекулы тромбиногена активируются в тромбин. В то время как молекулы фибриногена активируются в фибрин тромбином, который впоследствии коагулирует с тромбоцитами, образуя сгустки [103, 104]. Цитокины, выделяемые тромбоцитами, вместе с продуктами распада сгустков привлекают дополнительные макрофаги, нейтрофилы, моноциты, Т-клетки, тучные клетки и мезотелиальные клетки [105]. Моноциты в свою очередь могут секретировать большое количество цитокинов, таких как TNF- α и IL-1, которые напрямую связаны со степенью адгезии [106]. Далее моноциты трансформируются в макрофаги и через 24-36 ч в основном клеточном компоненте преобладают многочисленные макрофаги [106, p-1231].

Существует два распространенных типа макрофагов: M1 и M2. M1, также известные как классические макрофаги, могут секретировать многие виды провоспалительных факторов, таких как IL-1 α , IL-1 β и TNF α [107, 108]. Также, перитонеальные макрофаги могут непосредственно секретировать активатор плазминогена (tPA) для участия в процессе фибринолиза [109, 110]. В то же время происходит увеличение экспрессии ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), который подавляет активность системы перитонеального фибринолиза [111]. Однако из-за активации фибринолитической системы любые внутрибрюшные отложения фибрина должны быть лизированы [112]. Серозные поверхности поддерживаются мезотелиальными клетками, которые плохо соединены между собой через очень рыхлые межклеточные перемычки, поверхность брюшины очень восприимчива к травмам [113, 114]. Мезотелиальные клетки вырабатывают поверхностно-активное вещество на основе фосфолипидов, которое обеспечивает смазку для внутренних органов, обладают фибринолитической активностью, которая защищает от спаек и тромбозов, и секретируют цитокины, которые играют активную роль в восстановлении тканей и обновлении внеклеточного матрикса [16, p-1510]. После повреждения нормальных мезотелиальных клеток указанные вазоактивные вещества (гистамины и кинины), высвобождаются при

разрушении стромальных тучных клеток, увеличивая проницаемость сосудов, что способствует накоплению богатого фибрином экссудата, который покрывает поврежденную область [16, p-1512]. Два процесса происходят, по существу, одновременно, такие как взаимодействие полимеров фибрина с фибронектином в этом экссудате, образуя матрицу из фибринового геля, которая, следовательно, образует полосы фибрина между поврежденными участками, а также начало фибринолиза [115]. Фибринолиз доминирует в местах, где заживление происходит без спаек. Напротив, если фибринолиз нарушен, этот дисбаланс может привести к сохранению фибринозной массы [80, p-549]. В последствии пролиферирующие фибробласты вторгаются в эту область и начинают откладываться коллаген, который способствует образованию адгезии [1, p-9]. После выявления факторов ангиогенеза, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), пролиферация эндотелиальных клеток инициирует развитие сосудистой структуры внутри адгезивной ткани. Таким образом, различные механические этапы регулируют процесс заживления, и дисбаланс в любом из них потенциально способствует развитию адгезии [116]. Кроме того, вероятно, что эти активности более выражены в местах с предшествующим фиброзом, таких как те, кто проходит адгезиолизис [117]. Тканевой активатор плазминогена (tPA) и ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) представляют собой внутриклеточные ферменты, обнаруженные в мезенхимальных клетках брюшины [118]. Они представляют собой внутреннюю защитную фибринолитическую активность фибробластов. Было показано, что соотношение tPA/PAI-1 на 80% выше в нормальных перитонеальных фибробластах, чем в адгезивных фибробластах. В условиях гипоксии это соотношение значительно снижается в нормальных фибробластах (90%), при этом еще более преувеличенное наблюдается снижение адгезии фибробластов (98%) [119, 120]. Как нормальные перитонеальные, так и адгезивные фибробласты, экспрессируют IL-6 и TNF- α . Адгезивные фибробласты демонстрируют значительное более высокие уровни мРНК IL-6 и TNF- α по сравнению с нормальными перитонеальными фибробластами. Уровни мРНК IL-6 и TNF- α повышаются в ответ на гипоксию как в нормальных перитонеальных, так и в адгезивных фибробластах [121, 122]. Гипоксия запускает критические адаптации, которые обеспечивают выживание клеток, включая подавление апоптоза, изменение метаболизма глюкозы и ангиогенный фенотип, которые в совокупности вызывают развитие фенотипа адгезии [118, p-1513]. Тромбин образуется в результате активированного комплемента и каскадов коагуляции и расщепляет фибриноген до фибрина, который затем соединяется с фибронектином из соединительной ткани брюшины, образуя временное раневое ложе, в которое мигрируют клетки брюшины и фибробласты [117, p-241]. В течение следующих 72 часов начинается локальный мезотелиальный фибринолиз [123]. Эта физиологическая фибринолитическая активность основана на синтезе урокиназоподобных активатор плазминогена (u-PA) и тканевой активатор плазминогена (t-PA), под действием которых плазминоген активируется в плазмин [118, p-1508].

Плазмин разрушает полимеры фибрина, компоненты внеклеточного матрикса и базальной мембраны, и активирует другие протеазы, например матриксные металлопротеиназы [124]. Это истощение отложений фибрина затем приводит к полному заживлению [125]. Молекулярные пути, участвующие в ингибировании фибринолиза, воспалении и тканевой гипоксии, создают перекрестные помехи и усиливают эффект каждого из них [126]. Основные молекулярные нарушения в эти перекрестные помехи включены снижение активности тканевого активатора плазминогена (tPA) и повышенная регуляция TGF- β 1 и HIF-1 α [118, p-1515].

1.3 Принципы профилактики спаечного процесса в брюшной полости

Учитывая, что лечение абдоминальных спаек имеет плохой прогноз, что подчеркивает необходимость совершенствования методов профилактики [127, 128]. Основными целями предотвращения образования спаек являются сведение к минимуму воспаления брюшины и серозной оболочки, поддержание или усиление фибринолиза брюшины, механическое разделение потенциально адгезионных поверхностей и стимуляция адекватной перистальтики кишечника [129]. Стратегии профилактики развития спаечного процесса состоят из следующих пунктов (Рисунок 4): соблюдение некоторых хирургических процедур (ограничение поступления инородных материалов, минимальная инвазивная хирургия, гемостаз), борьба с воспалительной реакцией (таргетная терапия, ингибирование хемокинов, системная терапия, такая как применение нестероидных и стероидных противовоспалительных средств), борьба с отложением фибрина (фибринолитическая терапия, ингибирование фибробластов, снижение накопления фибрина), а также применение механических барьеров [22, p-115]. Таким образом, для увеличения шансов предотвращения развития спаечного процесса эффективность хорошей хирургической техники бесспорно должна быть дополнена использованием специализированных адьювантов против адгезии [23, p-290]. Применение препарата внутривнутрибрюшно во время операции позволяет обойти трудности терапии и свести к минимуму возможные системные побочные эффекты. Однако, необходимо помнить, что временной интервал для успешного вмешательства относительно невелик и составляет в среднем от 3 до 5 дней [1, p-10].



Рисунок 4 – Принципы профилактики спаечного процесса в брюшной полости.

1.3.1 Фармакологические методы профилактики спаечной болезни брюшины

Сообщения в литературе описывают эффективное использование большого количества фармакологических агентов в экспериментальных исследованиях на животных [130, 131]. Однако лишь немногие препараты проходят клинические испытания, и нет возможности применять в клинике [132,133].

На сегодняшний день существует несколько групп средств против развития послеоперационных перитонеальных спаек [24, p-87]. Роль первой группы средств может варьироваться в активации фибринолиза [24, p-90], препятствии свертыванию крови, уменьшении воспалительной реакции [25, p-730], действующие на другие факторы. Адьювантная терапия, направленная на профилактику развития спаечной болезни, делится на две основные категории: лекарственные средства и барьеры [134].

Среди лекарственных средств, противовоспалительные препараты (НПВП), такие как нестероидные противовоспалительные препараты или

дексаметазон, также были рекомендованы для предотвращения послеоперационных спаек путем блокирования выработки тромбоксанов и простагландинов, которые, участвуют в биохимических путях, ведущих к образованию спаек [135]. Ингибируя синтез простагландинов и тромбоксанов, они снижают проницаемость сосудов, ингибируют плазмин, агрегацию тромбоцитов и коагуляцию, а также улучшают функцию макрофагов [136]. Однако, не все эксперименты на животной модели с применением НПВП модулировали ряд аспектов воспаления и уменьшали образование перитонеальной адгезии, а также не были применимы в клинической практике [80, p-220, 137].

Другой группой препаратов, применяемых для профилактики адгезии, являются антикоагулянты. Было исследовано, что кристаллоидное изотоническое орошение сульфатом гепарина, уменьшает образование внутрибрюшных спаек, препятствуя свертыванию фибрина [83, p-43].

Несмотря на то, что введение фибринолитических средств показало достаточную эффективность в снижении образования адгезии при исследовании на животной модели [138], необходимы дальнейшие исследования для установления безопасности и эффективности применения рекомбинантного rtPA у людей. Также, такое применение гепарина было связано с кровоизлияниями и задержкой заживления ран. А низкие дозы внутрибрюшинного орошения гепарином не показали никакой пользы в снижении адгезии [139]. Как обсуждалось ранее, считается, что снижение активности активатора плазминогена является возможным патогенным фактором в развитии спаек [118, p-200]. В экспериментальных моделях к снижению данной активности влияло присутствие термической или механической травмы, ишемии и факторов воспаления, которые, как известно, приводят к образованию адгезии [140]. Данные клинических испытаний и испытаний на животных свидетельствуют о том, что все эти подходы имели лишь ограниченный успех, чему препятствовали недостаточная безопасность, эффективность и множество побочных эффектов ингибиторов фибринолиза, без устранения проблемы образования послеоперационных спаек [45, p-294, 141].

В дополнении, в некоторых случаях антибиотики широкого спектра действия также используются для профилактики послеоперационных инфекций и образования спаек [142]. Однако, было выяснено то, что антибиотики, содержащиеся во внутрибрюшной ирригационной жидкости, могут вызывать образование спаек [139, p-690].

1.3.2 Барьерные методы профилактики спаечной болезни брюшины

В последние годы антиадгезивные барьеры продемонстрировали высокий прогресс в предотвращении послеоперационных спаек [143]. Как известно, антиадгезионные барьеры подразделяются на две основные группы, такие как высокомолекулярные растворы и механические барьеры [144]. Среди препаратов наибольшее распространение получило применение временного

«барьера», который вводится в брюшную полость во время операции [145]. Антиадгезионные барьеры применяются в основном в открытой хирургии, но могут также найти применение при лапароскопических операциях [146]. Использование барьерных материалов, которые могут физически изолировать поврежденные ткани/органы, включая полимерные растворы, гидрогель и твердые листы, во время заживления ран широко исследовалось и часто применялось в клинических областях [147]. Основным характеристикам предъявляемым барьерным средствам можно отнести удобство в применении, активное действие в присутствии крови, полноценное биологическое разложение, отсутствие отрицательного влияния на процесс заживления, и не вызывать инфицирования [98, p-63]. Эффективность, время применения и побочные эффекты в первую очередь зависят от используемого материала, а не от формы, в которой он применяется [148].

Жидкие барьеры представляют собой идеальное барьерное средство, поскольку их действие не ограничивается местом нанесения. Их функция обеспечивается гидрофлотацией внутрибрюшинных структур в жидкости, которая вводится в брюшную полость в конце хирургической процедуры (45, p-299). К группе средств относящимся к жидким барьерам некоторые относят кристаллоиды, 32% декстран 70, гиалуроновую кислоту, HA-PBS/Sepracoat, карбоксиметилцеллюлозу, Adept® и др [149]. Несмотря на то, что кристаллоиды могут применяться с целью, предотвращения адгезивного процесса, некоторые исследования показали, что при инстиляции кристаллоидами скорость возобновления спайкообразования составляет примерно 80% у пациентов, получавших данное средство [77, p-243]. Также в экспериментальных исследованиях было определено, что применение данного типа жидкости может увеличить показатели бактериальной контаминации брюшной полости [150]. В дополнении, по имеющимся данным, стоит отметить, что применение кристаллоидов, по-видимому, не приводит к снижению образования адгезии, и они обычно используются, но не одобрены для использования в качестве антиадгезивных средств. А к примеру применение Раствора Рингера лактата, несмотря на приемлемость в экономическом плане, а также эффективности в профилактике развития адгезии, из-за быстрой всасываемости не может быть применена в клинической практике [150, p-34].

При применении 32% декстрана 70 (Hyskon; Pharmacia, Piscataway, New Jersey, USA) за счет разбавления уменьшает локальную концентрацию фибрина, сохраняет локальные активаторы пламиногена и взаимодействует с полиморфноядерными нейтрофилами, и в отличие от других жидких барьеров абсорбция протекает медленнее [151]. Однако, проведенные исследования не выявили высокую эффективность 32% декстрана 70 (Hyskon®) против формирования адгезии [151, p-399].

Гиалуроновая кислота благодаря своей биосовместимости, неиммуногенности, нетоксичности и естественной биоабсорбируемости также имеет необходимые свойства для применения в качестве противоспаечного

средства [49, p-680, 152]. Таким образом раствор гиалуроновой кислоты может покрывать поверхности серозных оболочек и обеспечивать определенную степень защиты от высыхания серозных оболочек и других видов травматизации [133, p-98]. Гиалуроновая кислота обладает высокой способностью связывать воду и образует вязкий гель после впитывания воды, а неизменная гиалуроновая кислота подвергается быстрому разложению и удаляется с места введения в течение нескольких часов [153]. Однако его применение после повреждения тканей становится неэффективным [154].

Adept® (4% икодекстрин, Shire Pharmaceuticals, UK) представляет собой невязкий изотонический раствор, совместимый для применения при лапароскопической операции. Коллоид икодекстрина всасывается медленно, что приводит к задержке жидкого барьера в брюшной полости более 4 дней. Раствор уменьшает спайки с помощью процесса гидрофлотации, удерживая органы и ткани брюшины отделенными друг от друга в критический послеоперационный период, когда пациент подвергается наибольшему риску образования спаек [155]. Одно рандомизированное контролируемое исследование на людях поддерживает использование по сравнению с раствором лактата Рингера 4% икодекстрин уменьшал количество висцеральных спаек, но не уменьшал степень и тяжесть спаек [156].

Твердые барьеры предназначены для предотвращения образования адгезии путем создания физического барьера между двумя тканями, и данные средства прикладываются между двумя тканями, которые могут склеиться, перед закрытием точки хирургического входа [157]. К твердым барьерам можем отнести аутологичный перитонеальный трансплантат, ПТФЭ (Gore-Tex®), окисленно-регенерированная целлюлоза (Interceed), а также НА-СМС (Seprafilm®) [158]. Seprafilm® и Interceed®, оба твердых барьера, являются единственными двумя продуктами для предотвращения адгезии, одобренными FDA в США [159].

Аутологичный перитонеальный трансплантат при экспериментальном применении продемонстрировал возможность предотвращения образования тяжелых спаек, хотя необходимы дальнейшие исследования в данном направлении [160].

Твердый барьер Gore-Tex® (сетка из политетрафторэтилена, W.L. Gore & Associates, Inc., Medical Products Division, Flagstaff, AZ, USA) является неактивной, антитромбогенной, нетоксичной синтетической тканью с мелкими порами, которые препятствуют клеточной трансмиграции и прилипанию тканей [161]. Данный барьер уменьшает образование адгезии тканей при наложении на поврежденную поверхность [162]. Однако, его использование при минимально инвазивных операциях является весьма затруднительным, и требует определенной техники закрепления на месте расположения, и к тому же данный барьер не рассасывается [163]. ПТФЭ является одним из полимеров который практически не вызывает морфологических изменений прилегающей брюшины и сопротивляется химической и биологической деградации даже после нескольких лет

применения [164]. Однако долгосрочные последствия оставления ПТФЭ в брюшной полости остаются неизвестными, необходимость удаления значительно ограничивает его использование [164, p-1024]. Также, его можно будет удалить только хирургическим путем, и во время удаления, из-за травматизации близлежащих тканей может возникнуть локальное небольшое кровотечение [165].

Твердый барьер Interceed® (окисленная регенерированная целлюлоза) зарекомендовал свои противоспаечные свойства благодаря применению на необработанных поверхности брюшины, предотвращая развитие адгезии между этими поверхностями [166]. Данный барьер при нанесении на необработанную поверхность брюшины в течение 8 часов превращается в гель, а также без всяких технических сложностей может быть наложен при лапароскопической операции, повторяя контур органа и без наложения дополнительных швов [167]. Однако, до его применения и размещения на поверхность брюшины, является крайне важным достижение полного гемостаза, поскольку наличие внутрибрюшинной крови сводит на нет любой положительный эффект данного твердого барьера [168]. Это связано с тем, что даже при небольшом кровотечении во время нанесения окисленной регенерированной целлюлозы приводит к проникновению крови сквозь ткань материала, и росту фибробластов вдоль нитей свернувшейся крови с последующим отложением коллагена и пролиферацией сосудов, которые приведут к появлению спаек несмотря на использование адгезионного барьера [169]. В дополнении, в клинических исследованиях после применения Interceed® хотя и наблюдалось снижение адгезии, однако статистической значимости по сравнению с контрольной группой обнаружено не было [170].

Seprafilm® (гиалуронат натрия и карбоксиметилцеллюлоза, Deerfield, IL, USA) является нетоксичным, неиммуногенным, биосовместимым противоспаечным барьером. Seprafilm® выпускается в различных формах: в виде фольги и в виде порошка, и состоит из биоразлагаемой карбоксиметилцеллюлозы и гиалуроновой кислоты, разработан таким образом, чтобы быть эффективным при однократном нанесении [143, p-225]. При применении Seprafilm®, при переходе от твердого вещества к гелю объем барьера увеличивается, но его давление набухания уменьшается с 6,4 атм до 0. Кроме того, прочность Seprafilm на разрыв снижается на 90% в течение 30 минут. Набухание мембраны не влияет на брюшную ткань или функцию органа. Барьер рассасывается с места нанесения в течение 7 дней и, следовательно, не требует повторной операции для удаления. Радиоактивно меченные исследования Seprafilm® показали, что он полностью выводится из организма в течение 28 дней после имплантации. Seprafilm® выводится главным образом через почки. Быстрая деградация Seprafilm® снижает риск реакции тканей на инородное тело [171]. Через 24 часа с момента применения и размещения данный барьер имеет свойства превращаться в гидрофильный гель и обеспечивает защитное покрытие вокруг травмированной ткани на срок до 7 дней [172]. Также, в отличие от Interceed®, данный барьер может применяться и

сохранить свои свойства и при наличии крови в брюшной полости [75, p-1313]. Согласно имеющимся данным, в сравнении с Interceed®, который снижает вероятность образования адгезии на 20%, Seprafilm® уменьшил частоту послеоперационных адгезий к линии разреза более чем на 50%, также в сравнении с пациентами, перенесшими лапаротомию [173,174].

Однако, несмотря на достаточно высокую эффективность, есть данные, что применение Seprafilm® может быть связано с высокой частотой развития легочных эмболий и образования внутрибрюшинного абсцесса у пациентов [175]. Также, несколько исследований показали, что Seprafilm® может уменьшать тяжесть адгезии, но в отношении частоты ее возникновения в клинической практике достаточно неэффективен [176].

Гидрогели представляют собой разновидность полимерных материалов с высоким содержанием воды с трехмерной сетчатой структурой. Они могут быть изготовлены путем добавления части гидрофобных групп и гидрофильных остатков вшитые структуры, образованные водорастворимым полимером [177]. В системах такого типа гидрофильные остатки соединяются с водородом, который оборачивается внутри сетчатой структуры, и гидрофобные группы набухают при столкновении с водой. Между тем, гидрогели обладают способностью регулировать клеточную дифференцировку путем самоконтроля своих механических свойств [178]. Противоспаечные жидкие гидрогели привлекли больше внимания из-за их более длительного времени удерживания, чем растворы, и лучшего покрытия, чем мембраны, что может привести к более высокой эффективности, чем две другие формы. Желатиновые гидрогели и адгезивные гидрогели являются наиболее часто исследуемыми формами из-за их простоты использования и способности наносить на рану в узком пространстве. Обычно эти материалы образуют гидрогели в нескольких форматах. Высоковязкие полимеры могут желатинизироваться за счет слабых физических поперечных связей за счет гидрофобных взаимодействий и водородных связей, а также химического сшивания *in situ* с помощью ковалентных связей мостиков ионов металлов. Некоторые биомакромолекулы, такие как фибриноген, могут образовывать гели после ферментативной активации. Кроме того, в результате прямой химической реакции на поврежденных тканях был образован ковалентно привитый полимерный молекулярный слой. В последние годы распыляемые гидрогели привлекли значительное внимание благодаря своей способности уменьшать количество материала и полностью покрывают место раны после превращения в гель [179].

1.4 Факторы, способствующие развитию спаечной болезни брюшной полости

Процесс формирования послеоперационной адгезии начинается во время операции, и, хотя тяжесть и степень могут меняться в течение недель и месяцев, частота возникновения адгезии, т.е. развивается ли она вообще, определяется в течение первого 5 дней после травмы брюшины [180]. Фибринозный экссудат образуется в течение 3 ч после травмы и является

результатом снижения фибринолитической активности. Если быстро не устранить абсорбцию или фибринолиз, вскоре последует инвазия фибробластов и кровеносных сосудов. Большинство фибриновых экссудатов являются преходящими и разрушаются в течение нескольких дней, но вызванное травмой локальное подавление перитонеального фибринолиза предрасполагает к их организации в адгезию. В послеоперационном образовании спаек также существенная роль воспалительные клетки, преимущественно макрофагов, которые появляются через 24 часа после травмы [120, p-592]. После 7-го дня послеоперационного периода нового образования спаек не происходит [158, p-5]. Теоретически, оптимальное предотвращение образования спаек требует вмешательства в течение критического 7-дневного периода заживления брюшины. Две поврежденные поверхности брюшины, соприкасающиеся при покрытии фибриновой гелевой матрицей, могут образовывать адгезию не только во время хирургической травмы, но и в течение следующих 3-5 дней [181]. Согласно имеющимся данным, эффективность многих средств для предотвращения адгезии связаны с временем применения на месте повреждения [182]. Связи с этим, меры по недопущению формирования и развития спаечной болезни должны быть иницированы, как и в интраоперационном периоде, так и должны быть первоочередной задачей в первые дни в раннем послеоперационном периоде.

1.5 Факторы, способствующие ослаблению развития когезивной послеоперационной адгезии

Физиологические изменения у пациентов в раннем послеоперационном периоде, включая высвобождение медиаторов воспаления, повышенную утомляемость и снижение массы тела, а также снижение функции легких, происходящее после абдоминальной операции, часто усиливаются постельным режимом и неподвижностью [183]. Строгий постельный режим, однако, не всегда приносит пациенту терапевтическую пользу, поскольку подвергает пациента риску других осложнений, связанных с неподвижностью после операции [184]. Только к 1940-м годам среди хирургов ранняя мобилизация стала общепринятой частью реабилитации, поскольку ряд наблюдательных исследований показал, что эта практика не наносит вреда пациенту [185]. К вопросу ранней активации пациентов с точки зрения реабилитации в послеоперационном периоде уделяется особое внимание, также по причине сокращения времени пребывания в стационаре [36, p-49].

У пациентов нарушение послеоперационной моторики кишечника считается нормальным, длящимся в среднем 1-2 дня для тонкой кишки и 2-3 дня для толстой кишки [37, p-155]. Возможно, что этот застой способствует развитию спаек, поскольку ключевой период для образования спаек приходится на первые 3 послеоперационных дня [158, p-8].

И в этой связи, механическое разделение поверхностей брюшины на период, достаточный для заживления брюшины, особенно важно, поскольку позволяет локализовать предотвращение спаек [7, p-156]. Физическая

активность влияет на перистальтику кишечника, ранняя стимуляция является одной из форм физической активности, которая может помочь повысить тонус желудочно-кишечного тракта и брюшной стенки и стимулировать перистальтику, стимулируя симпатические нервы к мышцам кишечника, что приводит к волне перистальтики кишечника, при этом увеличение парасимпатической работы кишечника вызовет высвобождение ацетилхолина приводит к увеличению проводимости проводящих волн по всему кишечнику, что может улучшить перистальтику кишечника [186].

Попытки стимулировать перистальтику и, таким образом, предотвратить образование спаек в тонкой кишке также предпринимались с использованием таких препаратов, как цизаприд [39, p-531], хотя трудно найти убедительные доказательства пользы этих методов. Некоторые экспериментальные исследования в области абдоминальной хирургии показывают, что мануальная терапия может быть полезна для предотвращения спаек после операции [40, p-15]. Однако, качественные данные исследований о вмешательствах мануальной терапии при абдоминальных спаечных процессах ограничены [187]. По мнению авторов, лечение не препятствовало заживлению и не вызывало нежелательных осложнений, и это было связано с тем, что сохраняемые движения поврежденных структур в ближайшем послеоперационном периоде потенциально могут служить эффективной профилактикой ослабления развития когезивной послеоперационной адгезии, так как движение органов разрушает первоначально образовавшиеся спайки отложившегося фибрина, предотвращая их расселение [40, p-8].

Ранее было опубликовано, что механический массаж, проводимый в брюшную полость с помощью ручного устройства сразу после абдоминальной операции, был признан безопасным в применении и эффективным в уменьшении послеоперационной непроходимости кишечника [41, p-44]. Движения между органами и брюшной стенкой необходимы для адаптации к перистальтике и сильно изменяющемуся объему кишечника, и в экспериментах висцеральная мобилизация, направленная на повышение подвижности между органами, снижала показатели образования спаек и, что более важно, предотвращала их образование [42, p-80]. В данном случае, также стоит обратить внимание на роль, двигательных эффектов, которые могут быть вызваны соматовисцеральным рефлексом, вызванным дерматомальной стимуляцией [41, p-46]. Ведь, как известно из ранее опубликованных исследований, соматическая стимуляция может оказать влияние на висцеральную функцию посредством автономных рефлексов [188].

1.6 Резюме

Несмотря на многочисленные достижения в области хирургических наук, абдоминальные спайки продолжают беспокоить даже самого опытного хирурга и сильно влияют на результаты операций и качество жизни пациентов.

С момента начала истории развития хирургии и по сей день предпринимаются и совершенствуются стратегии по минимизации риска развития спаечного процесса на интраоперационном этапе (применение

минимально инвазивных методов лечения, щадящая хирургическая техника в отношении травматизации брюшины, тщательный гемостаз, недопущение попадания инородных материалов в брюшную полость и др.).

По началу, казалось, что лапароскопия, как современный метод с достаточным количеством преимуществ в сравнении с открытым хирургическим доступом может считаться эффективной превентивной техникой по профилактике формирования спаечного процесса брюшной полости.

К сожалению, статистика распространенности спаечной болезни в области абдоминальной хирургии показывает, что даже малоинвазивный доступ не может обеспечить полную превенцию спаечного процесса, а временами может быть и триггером для создания условия развития адгезии (связанные с осушением и применением инсуффляционного газа).

Отсутствие полноценного эффективного метода профилактики развития спаек можно так же связать со сложной патофизиологией спаечного процесса, состоящих из последовательных явлений, таких как травматизация брюшины, ишемия, гипоксия клеток, с последующим вовлечением в процесс медиаторов воспаления, фибринолиза, и его снижения, пролиферация фибробластов с организацией фибринового матрикса уже в раннем послеоперационном периоде.

По данной причине, кроме соблюдения щадящей хирургической техники, обращают внимание на применение разных групп противоспаечных средств, таких как противовоспалительные средства, фибринолитики, антикоагулянты, и антиадгезивные барьеры (жидкие, твердые, гидрогели) или их комбинация.

Однако, некоторые проведенные ранее доклинические и клинические исследования безопасности и эффективности противоспаечных средств демонстрируют наличие некоторых осложнений или отсутствие эффективности после их применения, связанные с риском инфицирования, локальным кровоизлиянием, задержкой заживления ран, технической сложностью применения или с безэффективностью.

Учитывая, что предпосылки, а также основные процессы по формированию спаек развиваются с интраоперационного периода и завершаются в среднем в течение первых 3-5 дней после оперативного вмешательства, меры по превенции спаечной болезни должны быть предприняты интраоперационно, и быть первоочередной задачей в раннем послеоперационном периоде.

Одним из нежелательных последствий раннего послеоперационного периода можно назвать нарушение послеоперационной моторики кишечника, длящимся в среднем 1-2 дня, связанного с временным ограничением двигательной активности пациентов, что также может быть причиной к созданию условий для формирования перитонеальных спаек из-за нарушенной перистальтики.

Необходимо отметить, важность ранней активации пациентов, хотя зачастую после проведенного оперативного вмешательства выполнять двигательную активность физически не представляется возможным.

В этой связи, принятие иных вспомогательных решений для улучшения локальной мышечной активности в области передней брюшной стенки может стать ключевым методом по профилактике формирования спаек брюшной полости.

Однако, учитывая, что в раннем послеоперационном периоде усиление двигательной активности естественным путем является затруднительным, возникает необходимость оценки эффективности применения локальной стимуляции мышц передней брюшной стенки путем электростимуляции без какой-либо инвазии.

Таким образом, это исследование было направлено на проверку эффективности трансдермальной электрической миостимуляции мышц брюшной стенки в профилактике послеоперационных спаек (на животной модели).

2 ГЛАВА. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Исследование проводилось в Лаборатории экспериментальной медицины научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной медицины им. Б. Атчабарова, НАО Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (Протокол заседания ЛЭК от № 79 от 07.02.2019г).

Содержание животных и проведение эксперимента осуществлено в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011), а также с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006).

В исследовании использовалось 392 кроликов, породы «шиншилла», массой от 3500 до 4500 г, полученные из вивария Научно-исследовательского фундаментальной и прикладной медицины им. Б. Атчабарова (Алматы, Казахстан) со стандартным рационом питания и ухода.

Исследование состояло из двух блоков:

I блок - оценка безопасности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки, (n - 264);

II блок - оценка эффективности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки, (n- 128);

2.2 Оценка безопасности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки

Оценка безопасности трансдермальной миостимуляции передней брюшной стенки была проведена на 132 лабораторных животных (кроликов). Животным были присвоены идентификационные номера (ID), далее путем применения генератора истинно случайных чисел <https://www.random.org/> животные рандомизировано были распределены на 4 группы:

Животные рандомизированно были распределены на 4 группы. Животные 2 и 4 группа поделены на 3 серии.

Группа I: контрольная группа (CGS): без какой-либо интервенции (n=18).

Группа II: группа сравнения (TGS): Применение трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки (n=54).

- Серия 1 – Параметры электрического тока (частота – 0,1-0,5 кГц, сила тока 5-10 мА) (n=18).

- Серия 2 - Параметры электрического тока (частота – 1-2 кГц, сила тока 10-15 мА) (n=18).

- Серия 3 - Параметры электрического тока (частота – 2-3 кГц, сила тока 15-20 мА) (n=18).

Группа III: группа сравнения (AGS): Резекция участка кишки, формирование кишечного анастомоза (n=48).

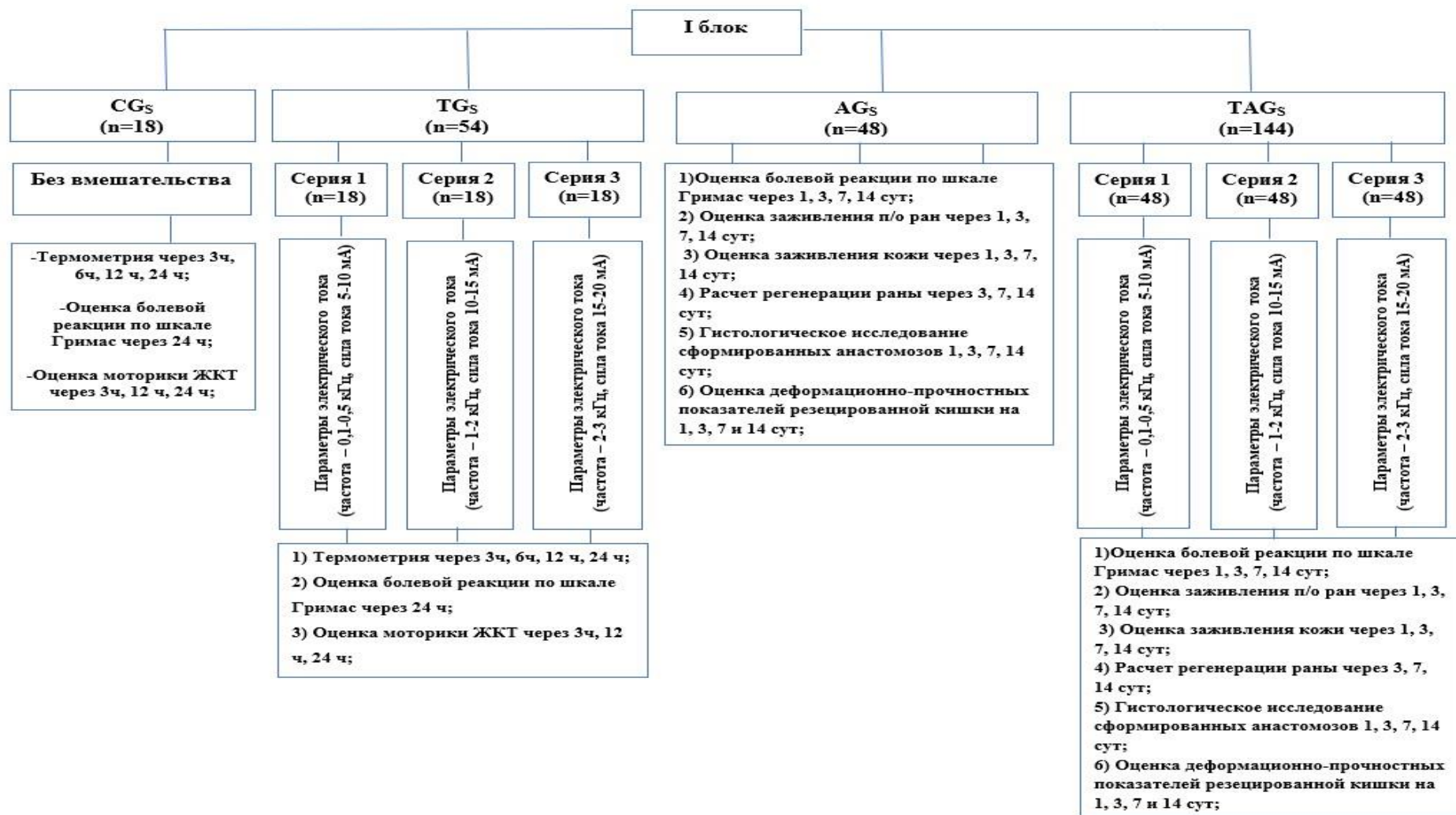
Группа IV: группа опытная (TAGS): Резекция участка кишки, формирование кишечного анастомоза + применение трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки (n=144).

- Серия 1 – Параметры электрического тока (частота – 0,1-0,5 кГц, сила тока 5-10 мА) (n=48).

- Серия 2 - Параметры электрического тока (частота – 1-2 кГц, сила тока 10-15 мА) (n=48).

- Серия 3 - Параметры электрического тока (частота – 2-3 кГц, сила тока 15-20 мА) (n=48) (Блок схема 1).

Блок схема 1- Распределение лабораторных животных I блока по оценке безопасности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки.



2.2.1 Трансдермальная электрическая миостимуляция передней брюшной стенки

Для выполнения данной манипуляции лабораторных животных помещали в фиксатор PLAS-LABS (США) на 24 ч. Трансдермальная электрическая миостимуляция передней брюшной стенки проводилась согласно разработанному нами методу [189].

Методология инновационного метода включает использование одноразовых пластинчатых электродов (Zoll, США) наложенных непосредственно на область передней брюшной стенки при заданных параметрах электрического тока - (синусоидальный ток с тремя различными параметрами электрического тока) (рисунок 5).

Для оценки безопасности и технической эффективности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки в трех различных сериях применялись следующие параметры электрического тока: частота – 0,1-0,5 кГц, сила тока 5-10 мА; частота – 1-2 кГц, сила тока 10-15 мА; частота – 2-3 кГц, сила тока 15-20 мА).

Использование трех разных параметров электрического тока было направлено на изучение влияния различных параметров электрического тока трансдермальной миостимуляции мышц брюшной стенки на моторику желудочно кишечного тракта в эксперименте

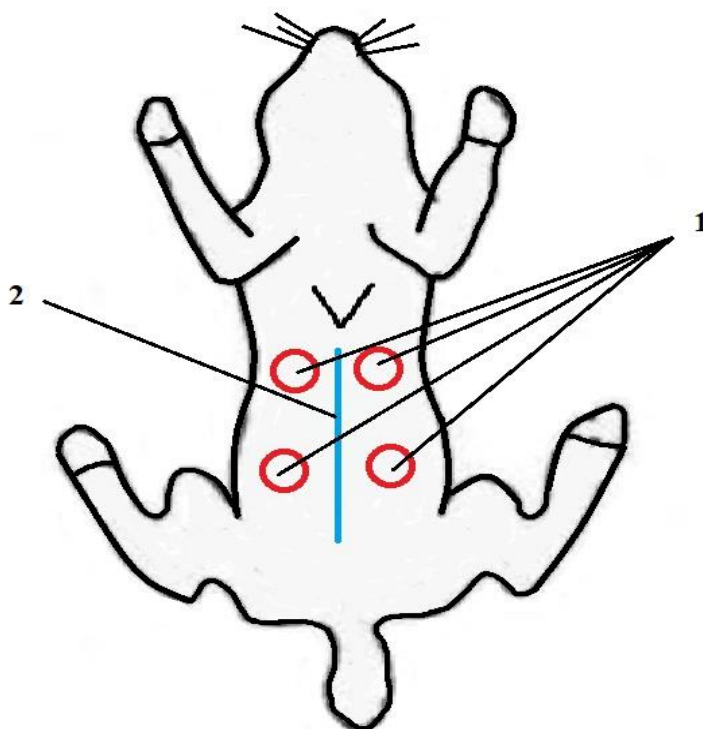


Рисунок 5 - Схема наложения пластинчатых электродов для проведения трансдермальной миостимуляции передней брюшной стенки.

где, 1- пластинчатые электроды, 2 – операционная рана.

Генерации электрического сигнала производилась при помощи аппарата - Biolift4 668P Michelle Gezatone (GEZANNE I.T.C. /Жезанн, Франция) с функцией миостимуляции.

Трансдермальная электрическая миостимуляция выполнялась до тех пор, пока мышечное сокращение не стало визуально наблюдаться вдоль поверхности передней брюшной стенки (Рисунок 6).

Таким образом, трансдермальная электрическая миостимуляция мышц живота выполнялась в течение 24 ч.

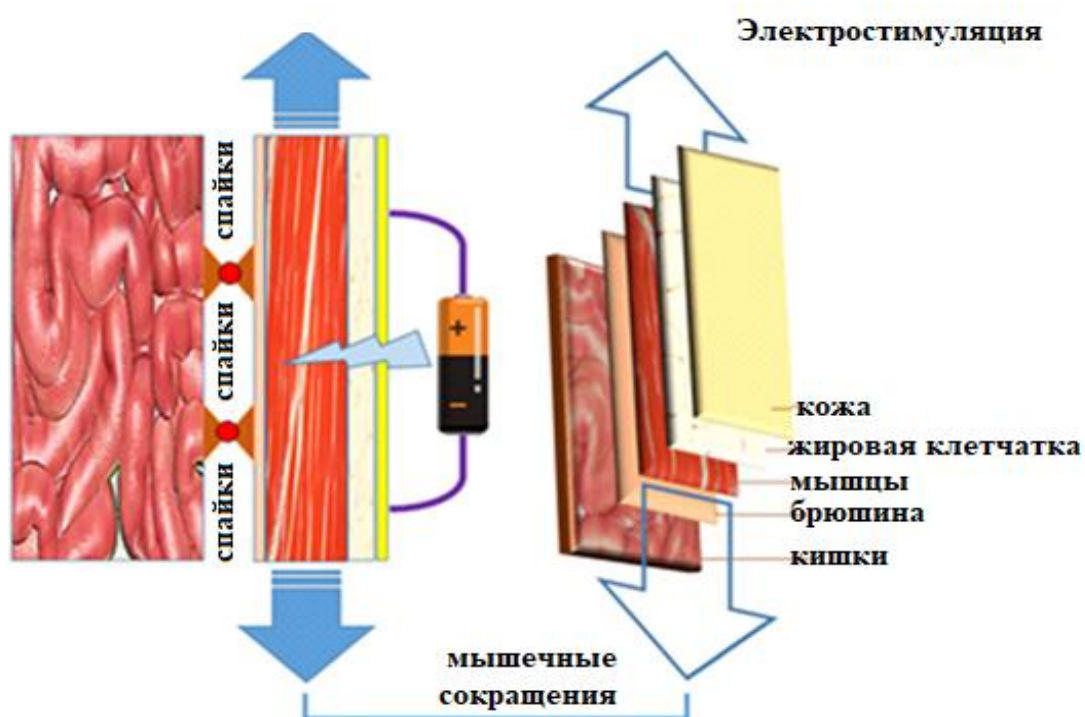


Рисунок 6 – Схема работы трансдермальной электрической миостимуляции.

В рамках проведённого исследования продолжительность периода стимуляции составляла 15 минут с продолжительностью периода релаксации 45 минут на протяжении 24 часов. Данный рабочий цикл был выбран с целью уменьшения процесса анаэробного гликолиза и ресинтеза АТФ в мышцах [190].

2.2.2 Резекция участка кишки, формирование кишечного анастомоза

Для выполнения данной манипуляции животных с предварительно выбритым операционным полем под общей анестезией (Калипсол — 10 мг/кг; Листенон — 1,0 мг/кг; Пропофол — 1% 1,5–2,5 мг/кг; доза и время введения веществ отмечались в журнале эксперимента) фиксировали на станке в положении лежа на спине.

В краевую вену уха устанавливали периферический катетер, к грудной клетке прикрепляли датчики для электрокардиографии, пульсоксиметрический датчик для контроля насыщения периферической крови кислородом фиксировали на языке. На следующем этапе животным внутривенно вводили

миорелаксант (Ардуан — 0,05 мг/кг) и выполняли интубацию трахеи по методу Д.И. Вачнадзе [191], для чего использовали изогнутый клинок типа Macintosh, эндотрахеальную трубку диаметром 2 мм.

Перед постановкой трубки при проведении прямой ларингоскопии выполняли орошение голосовой щели лидокаином, трубки смазывали лубрикантом.

После интубации трахеи проверяли адекватность положения трубки аускультативным способом. Потенцирование действия пропофола и анальгетиков осуществляли с помощью препарата Дроперидол в дозе 0,3 мг/кг массы тела каждые 45 мин с помощью автоматического шприцевого насоса Perfusor Compact (B. Braun, Германия). Животное подключали к аппарату искусственной вентиляции легких Вентилятор №128 (Россия).

Кожные покровы брюшной стенки обрабатывали 70% спиртовым раствором хлоргексидина. Верхнесрединным доступом вскрывали брюшную полость. После ревизии органов брюшной полости с целью профилактики гнойных осложнений всем лабораторным животным внутриперитонеально вводили 80 мг гентамицина (2 мл 4% раствора).

В рану выводили петлю тонкой кишки, отступив 5 см от илеоцекального угла, и изолировали ее марлевыми салфетками (рисунок 7). На середине выведенной петли производили резекцию проксимально на протяжении 4х см.



Рисунок 7 - Наложение анастомоза по типу «конец в конец» непрерывным косым экстрамукозным швом после произведение резекции тонкой кишки

Наложение анастомоза проводили по типу «конец в конец» разработанным нами непрерывным косым экстрамукозным швом [192].

С целью четкой визуализации слоев кишечной стенки использовали бинокляр стоматологический 2,5X (Рабочее расстояние и область зрения: 350-420 мм, увеличение: 2,5 X, рабочее расстояние: 420 мм, Диаметр обзора: 80 мм, Ямарда Китай).

Применение бинокляра, пинцета Хоскина, микрохирургического иглодержателя фирмы «H. Geuder», микрокаутера конструкции А. С. Смеловского дало возможность использовать микрохирургическую технику для наложения данного вида кишечного шва.

На фоне резецированного участка тонкой кишки наложение анастомоза производили, начиная с задней губы анастомоза. Со стороны брыжеечного края, находящегося на противоположной стороне от хирурга, наложение шва проведено «на себя» [192].

Вкол иглы на приводящей кишки осуществляли в пограничную линию между подслизистым и мышечным слоем кишечной стенки. Затем проводили иглу в косом направлении по отношению к поперечной оси кишки параллельно боковым ветвям внутристеночных кишечных сосудов, глубина проникновения в толщу подслизистого слоя составляла 3-4 мм.

На границе подслизистого и слизистого слоя производили выкол иглы. Осуществляли постоянную тракцию за свободный конец нити, не допуская ослабления уже наложенных швов.

Затем произвели вкол иглы на отводящей кишки, на границе подслизистого и слизистого слоя, иглу проводя в косом направлении по отношению к поперечной оси кишки. Выкол иглы производили в пограничной линии между подслизистым и мышечным слоем кишечной стенки.

Следующие стежки наложили аналогично по направлению к противобрыжеечному краю. Наложение стежков на переднюю губу анастомоза от противобрыжеечного края до брыжеечного осуществляли в обратной последовательности.

Формирование анастомоза завершилось, когда концы используемой нити связали между собой. В итоге сформировалась сплошная линия косоугольного непрерывного экстрамукозного шва с максимально сохраненным внутристеночным кишечным кровотоком.

Проверив герметичность и проходимость кишки в области швов, проводили обработку линии швов раствором хлоргексидина и петлю погружали в брюшную полость.

На заключительном этапе оперативного вмешательства брюшную полость санировали водным раствором хлоргексидина, осушивали марлевыми шариками и ушивали послойно наглухо.

Лабораторных животных выводили из наркоза путем прекращения введения анестезиологических препаратов. После появления стабильного спонтанного дыхания проводили экстубацию, затем переводили животное в Виварий НИИФМ им.Б. Атчабарова.

Метод обезболивания в послеоперационном периоде - Кетонал – 20 мг/кг, в течение первых суток. В ходе эксперимента лабораторные животные

содержались в виварии НИИФМ им. Б.Атчабарова согласно СОПам содержания и ухода послеоперационных животных.

Опытная группа лабораторных животных (TAG_S), после проведения хирургической процедуры была помещена в фиксатор PLAS-LABS (США) на 24 часа для проведения трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки описанной ранее с тремя разными параметрами электрического тока в зависимости от серии экспериментальной группы (TAG_{S1} , TAG_{S2} , TAG_{S3}).

2.3 Оценка эффективности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки

Оценка эффективности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки была проведена на 128 лабораторных животных (кроликов).

Животным были присвоены идентификационные номера (ID), далее путем применения генератора истинно случайных чисел <https://www.random.org/> животные рандомизировано были распределены на 4 группы:

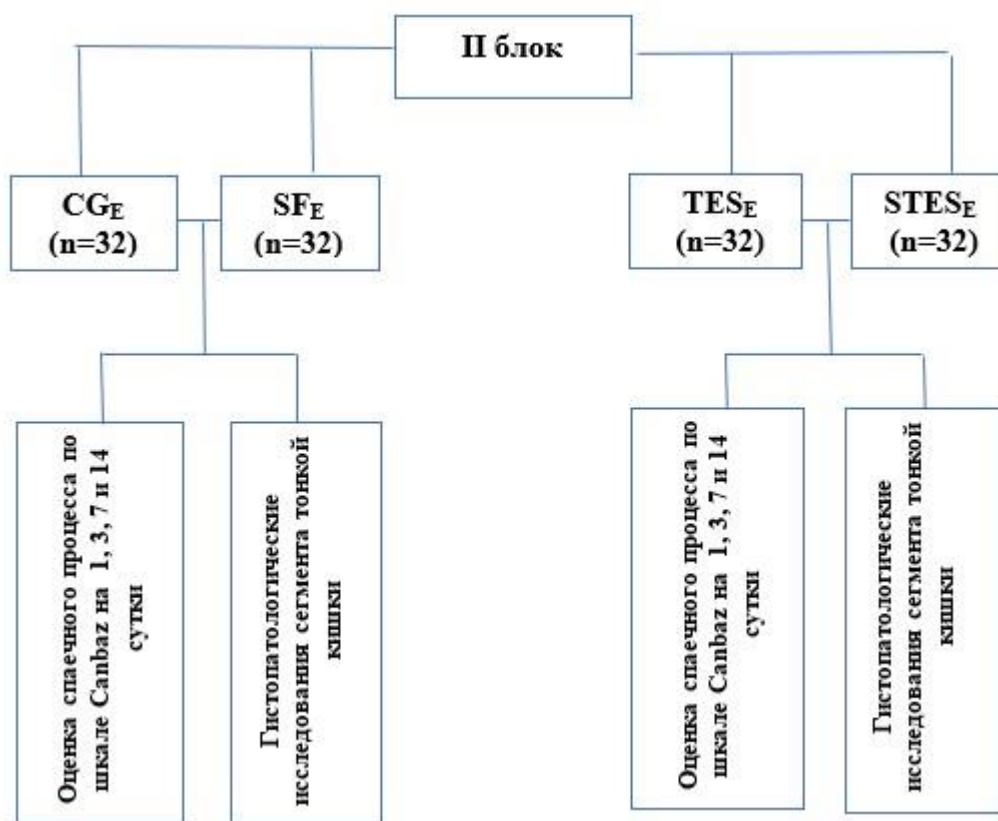
Группа I: Контрольная группа (CG_E): моделирование спаечного процесса брюшной полости (n=32).

Группа II: Группа сравнения (SF_E): Моделирование спаечного процесса брюшной полости с последующим применением противоспаечного барьера Seprafilm® (n=32).

Группа III: Группа сравнения (TES_E): Моделирование спаечного процесса брюшной полости с последующим применением трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки (n=32).

Группа IV: Группа сравнения ($STES_E$): Моделирование спаечного процесса брюшной полости с последующим применением трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки в комбинации со противоспаечным барьером Seprafilm® (n=32) (Блок-схема 2).

Блок схема 2- Распределение лабораторных животных I блока по оценке безопасности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки



2.3.1 Моделирование спаечного процесса брюшной полости

Для выполнения моделирования спаечного процесса брюшной полости по ранее запатентованному нами методу на лабораторных животных [193], последние, были подвержены применению анестезиологического пособия по описанному выше методу.

Далее в асептических условиях по средней линии живота делали разрез длиной 5 см для обнажения тонкого кишечника. После выполнения доступа тонкий кишечник осторожно извлекали из полости и обкладывали влажными салфетками.

Для формирования спаечного процесса применяли скарификацию передней поверхности тонкой кишки при умеренном давлении с помощью зубной щетки с нейлоновой щетиной, образуя субсерозную экхимотическую зону размером 3 на 2 см.

Затем тонкий кишечник помещали обратно в брюшную полость в исходное положение. Parietalная брюшина и мышечно-фасциальный слой ушивались послойно с помощью рассасывающегося шовного материала 3/0 (Vicryl, Johnson & Johnson).

В группе II (SF_E) после моделирования спаечного процесса брюшной полости по вышеуказанной технике в качестве профилактики развития спаек по стандартной методике перед закрытием операционной раны на тонкий кишечник наносили антиадгезионный препарат Seprafilm®. Восстановление целостности кожного покрова выполняли прерывистым шелковым швом 3/0.

В группе III (TES_E) лабораторным животным после моделирования спаечного процесса брюшной полости по вышеуказанной технике произведено восстановление целостности кожного покрова прерывистым шелковым швом 3/0. В последующем была применена трансдермальная электрическая миостимуляция передней брюшной стенки по ранее описанной технике.

Лабораторные животные выводились из наркоза путем прекращения введения анестетиков. В периоперационный период, антибиотики и антимикробные средства не использовались.

2.3.2 Техника применения антиадгезионного препарата Seprafilm®

После моделирования спаечного процесса брюшной полости по вышеуказанной технике у животных группы II (SF_E), а также группы IV (STES_E) в качестве профилактики развития спаек по стандартной методике перед закрытием операционной раны на тонкий кишечник установили антиадгезионный барьер Seprafilm® размером 1 × 0,3 см (Рисунок 8).

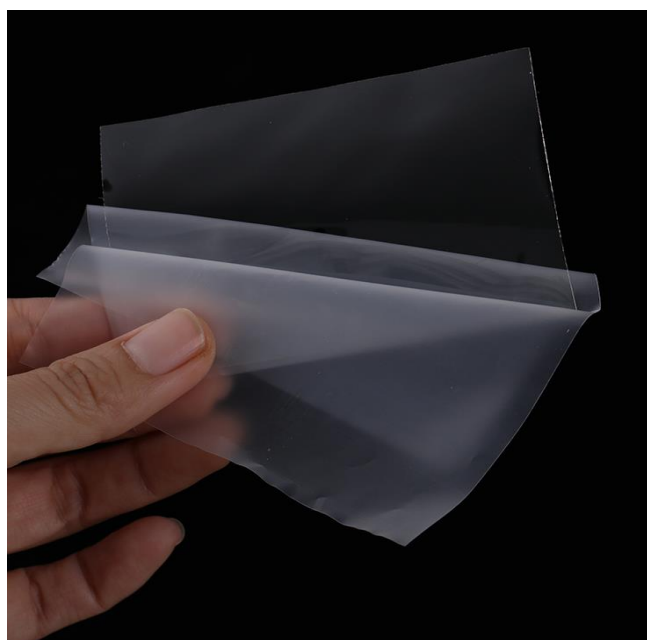


Рисунок 8 - Антиадгезионный барьер Seprafilm®

Восстановление целостности кожного покрова выполняли прерывистым шелковым швом 3/0. Seprafilm® является биоабсорбируемой мембраной, основанной на химически модифицированной форме гиалуроновой кислоты, которая является природным гликозаминогликаном, и карбоксиметилцеллюлозы, производной целлюлозы [194].

В группе животных IV (STES_E) после применения антиадгезивного препарата Seprafilm® для профилактики формирования спаек брюшинной полости в соответствии с вышеуказанной техникой в комбинации была применена трансдермальная электрическая миостимуляция передней брюшной стенки.

2.4 Визуальные, инструментальные и морфологические методы исследования

Для оценки безопасности и эффективности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки также были применены визуальные, инструментальные и морфологические методы исследования (термометрия области передней брюшной стенки, оценка болевой реакции по шкале Гримас, мониторинг двигательной активности, оценка перистальтики кишечника, измерение деформационно-прочностных показателей анастомоза, оценка заживления послеоперационной раны гистологическое исследование образцов тонкой кишки).

2.4.1 Термометрия кожных покровов передней брюшной стенки

Для определения степени влияния трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки на изменения температуры брюшной полости использовали медицинский электронный инфракрасный термометр Veuger FT55 (Германия), позволяющий бесконтактно регистрировать температуру поверхностей предметов, в том числе биологических объектов, за 1–2 секунды с точностью измерения до $\pm 0,2$ С. Для измерения температуры ректальным путем применяли ветеринарный ртутный термометр.

Температуру кожи в области передней брюшной стенки производили в контрольной группе (CG_S) ($n=18$) и трех сериях сравнения (TG_{S1}) ($n=6$), (TG_{S2}) ($n=6$), (TG_{S3}) ($n=6$). Измерение температуры производили до начала интервенции, через 3, 6, 12, 24 часа. Измерения производили трижды с расчётом средней величины, с вычислением температурного градиента, то есть разницы между двумя показателями [195].

Для измерения температуры тела лабораторных животных ректальным путем после предварительного обнуления столбика кончик ветеринарного термометра смазывали вазелином и, приподняв хвост, мягко вводили в ректальный проход, на 1,5–2 см вглубь. Через 3 минуты полученные показатели ртутного термометра фиксировали в карте.

2.4.2. Оценка болевой реакции по шкале Гримас

Для оценки наличия симптомов боли у лабораторных животных в группах CG_S , TG_S , AG_S и TAG_S была использована Шкала Гримас (для кроликов) [196].

Сравнительная оценка болевой реакции по шкале Гримас была проведена у животных группы CG_S и трех серии TG_{S1} , TG_{S2} , TG_{S3} после 24 часового применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки.

Также сравнительная внутригрупповая и межгрупповая оценка болевой реакции по шкале Гримас была проведена у животных группы CG_S и трех серии TAG_{S1} , TAG_{S2} , TAG_{S3} на 1,3,7 и 14 сутки после формирования кишечного анастомоза.

В зависимости от уровня наличия боли, баллы оценивались следующим образом: 0- нормальное состояние (отсутствие какой-либо болевой реакции); 1- средняя степень болевой реакции; 2-тяжелая степень болевой реакции (Рисунок 9);

Нормальное состояние (0) оценивалось по следующим признакам: - уши настороже; глаза широкие; усы имеют пологий нисходящий изгиб; щеки пухлые, не втянутые и не уплощенные; нос, кажется, расслабленным, и ноздри образуют U-образную форму;

Признаки средней степени болевой реакции (1) отмечались при нижеуказанных признаках: -уши висят при виде спереди и ориентированы каудально под углом 60° при виде в профиль; глаза слегка сужены (орбитальная подтяжка); усы прижаты к щекам или ориентированы каудально; щеки слегка приплюснуты, и между щеками и носом меньше четкости; ноздри образуют V-образную форму;

Тяжелая степень болевой реакции (2) определялась по следующим признакам: -уши уплощены как в анфас, так и в профиль; глаза явно подтянуты или закрыты; усы и щеки заметно плоские; Нос опущен к подбородку; голова прижата к груди.

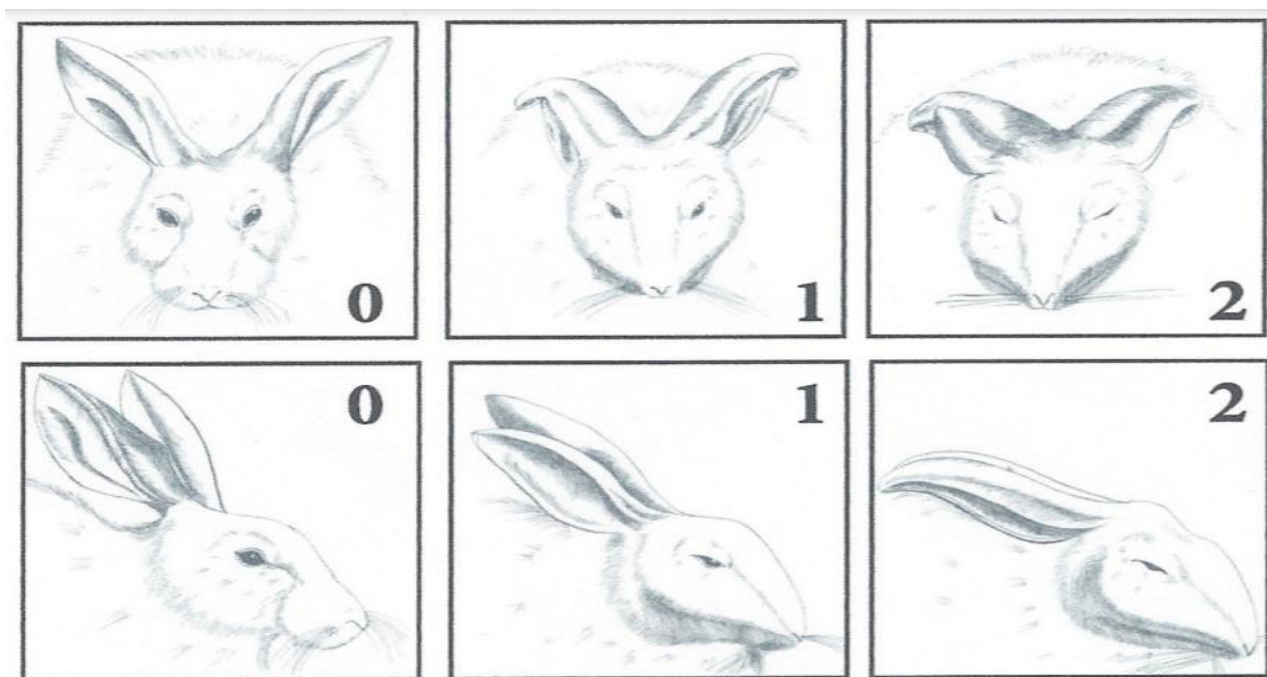


Рисунок 9 - Специализированная шкала гримас, применяемая у кроликов

где, баллы по шкале гримас: 0- нормальное состояние (отсутствие какой-либо болевой реакции); 1- средняя степень болевой реакции; 2-тяжелая степень болевой реакции;

2.4.3 Оценка моторики желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных

Измерение моторики желудочно-кишечного тракта проводили путем использования метода «стеклянных шариков». Перед проведением исследования лабораторные животные не получали пищу за 18 часов до проведения исследования. За час до проведения исследования всем группам лабораторных животных по оценке безопасности вводили внутривентриально 5 зеленых стеклянных шариков (диаметром 0,4–0,5 мм) вместе с 5 мл подслащённого физиологического раствора через канюлю.

Оценка моторики желудочно-кишечного тракта была проведена в контрольной группе (n-18) (CG_S) - без какой-либо интервенции и в трех сериях опытной группы сравнения TG_{S1} (n-6), TG_{S2} (n-6), TG_{S3} (n-6), -через 3 часа, 12 часов и 24 часа после применения транскдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки.

Животные были выведены из эксперимента через 3, 12 и 24 часа ранее разработанным методом [197] по (n-2) в каждый промежуток времени. Данный способ выведения из эксперимента животных включает быстрое введение животному внутривенно летальных доз растворов тиопентала натрия или гексенала, в частности 5 % раствор из расчета 2,5 мл на 1 кг массы, затем сразу, не извлекая иглы из вены, другим шприцом мгновенно инъецируют насыщенный раствор хлористого калия из расчета 0,7 мл на 1 кг массы.

Предложенный способ вызывает почти одновременную остановку дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы, что исключает морфофункциональные нарушения в клетках и тканях животного, искажающие картину эксперимента.

Далее желудочно-кишечный тракт резецировали и делили на разные сегменты: желудок, 5 сегментов тонкой кишки, слепую кишку, 2 сегмента толстой кишки. Количество шариков в каждом сегменте подсчитывали под стереомикроскопом.

Далее определяли процент опорожнения желудка (ОЖ) по следующим формулам согласно методике Сирдена [198]:

Формула 1 - Процент опорожнения желудка

$$\frac{\text{Кол-во шариков (тонкая кишка 1-5 + слепая кишка + толстая кишка 1-2)}}{\text{общие количество шариков}} \times 100 \quad (1)$$

Моторика желудочно-кишечного тракта выражалась в процентном эквиваленте.

В дополнении была изучена корреляция температуры кожных покровов передней брюшной стенки и показателей моторики кишечника через 24 часа.

2.4.4 Измерение деформационно-прочностных показателей сформированного анастомоза

Для измерения деформационно-прочностных показателей однорядного непрерывного косога экстрамукозного шва производилась оценка деформационно-прочностных показателей, сформированных анастомозов в группе сравнения (AG_s) (n-6) - резекция участка кишки, формирование кишечного анастомоза и группе сравнения (TAG_s) (n-6) - резекция участка кишки, формирование кишечного анастомоза + применение трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки) (Рисунок 10).



Рисунок 10 - Резецированный участок кишки с сформированным анастомозом.

Для этих целей использовалась универсальная испытательная машина МРС-2 (Россия), с электронной силоизмерительной ячейкой на базе жесткого тензометрического датчика силы (рисунок 11). Технические характеристики испытательной машина «МРС-2» представлены в Таблице 1.



Рисунок 11 – Испытательная машина «МРС-2»

Таблица 1 – Технические характеристики испытательной машиной «МРС-2»

Наименование параметра	Значение
Частота деформации, цикл/мин. <i>(Устанавливается с помощью частотного регулирования).</i>	10...510
Ход нижнего зажима, (возвратно-поступательный), мм.	0 - 140
Диапазон перемещения верхнего зажима, мм.	0 - 150
Количество одновременно испытываемых образцов на растяжение, шт.	14
Электродвигатель АИР80А6	У3 0,75 кВт 1000 об/мин

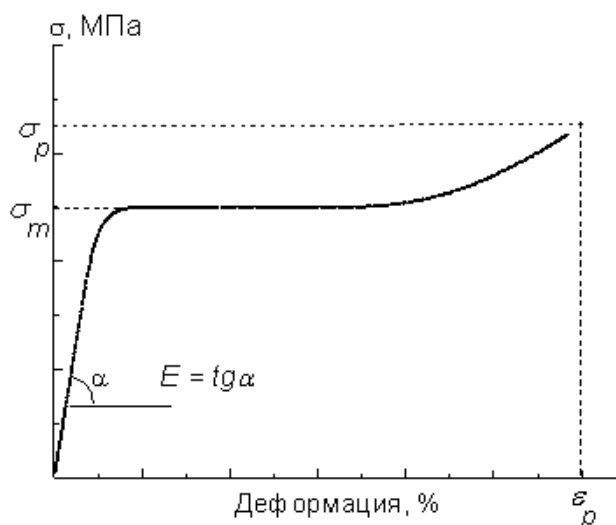
Для механических испытаний лабораторных животных выводили из эксперимента на 3,7 и 14 сутки (n-2) после проведения операции по формированию анастомоза ранее разработанным методом [197].

Резецированный участок кишки промывали струей проточной воды от кишечного содержимого до чистых промывных вод. Подготовленный образец кишки закрепляли в пневматические зажимы испытательной машины.

Между клеммой зажима и образцом устанавливали прокладку из тонкого картона. Ширина фрагментов составляла 10 ± 0.3 мм. База растяжения 0 - 25 мм. Скорость растяжения (V_e) равнялась 50 мм/мин и была постоянна. Толщина стенки тонкой кишки в среднем составила 759 ± 84 мкм.

Результаты испытаний, были отражены в диаграмме, следующим образом (диаграмма 1).

Диаграмма 1 – Оценка измерения деформационно-прочностных показателей сформированных анастомозов в эксперименте



Результаты испытаний отражены в диаграммах, следующем образом.

Ось «У» - Напряжение, МПа - единица измерения давления (механического напряжения) в Международной системе единиц (СИ) т.е. это мера внутренних сил, возникающих в деформируемом теле под влиянием различных факторов.

Механическое напряжение в точке тела определяется как отношение внутренней силы к единице площади в данной точке рассматриваемого сечения.

Ось «Х» - Деформация, % - изменение взаимного положения частиц тела, связанное с их перемещением, друг относительно друга.

Однако, как показали экспериментальные исследования, закон Гука для «живых» систем не соответствует линейной зависимости даже на начальной стадии деформирования.

Поведение биологических систем (тканей организма и растений) характеризуется законом запаздывания (Гюнтер В.Э.,1998). Он гласит, что между величиной напряжения и деформации в условиях нагрузки и разгрузки существует гистерезисная зависимость, которая выражается в сверхэластичном поведении и возврате деформации в исходное состояние.

Причем переход в новое равновесное состояние происходит не мгновенно, а за определенный промежуток времени

Поэтому для изучения эластичности анастомоза был применен метод, основанный на расчете величины остаточной деформации, где на выделенный сегмент кишки, один конец кишечной полоски фиксировали неподвижно, второй к браншам динамометра.

Далее растягивали испытуемый образец со скоростью 10мм/мин до напряжения в тканях. Напряжение в тканях (относительная деформация) установлена эмпирически, для того чтобы узнать силу напряжения кишечной

стенки, после снятия которой длина кишечной полоски полностью восстановится до исходного размера. Отношение абсолютного удлинения (L1) к первоначальной длине (L0) характеризует относительную деформацию G. Относительная остаточная деформация вычислялась по формуле №1.

Формула 2 - Относительная остаточная деформация

$$G = L1 / (L0+L2) \quad (2)$$

где L2 - длина испытуемой кишечной полоски после снятия нагрузки. Из формулы видно, что чем больше относительная остаточная деформация, тем анастомоз эластичнее или прочнее.

2.4.5 Оценка заживления послеоперационной раны

Для оценки заживления послеоперационной раны, была проведена планиметрия послеоперационной раны и послеоперационного рубца в динамике заживления – измерение ширины послеоперационной раны, а затем и послеоперационного рубца с помощью микрометра проводилась на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е сутки послеоперативного периода у животных групп AG_S и трех серии группы TAG_S (TAG_{S1}, TAG_{S2}, TAG_{S3}). При проведении планиметрии бранши микрометра располагали в области видимых краев послеоперационной раны.

Показатели заживления послеоперационных ран у животных групп AG_S и трех серии группы TAG_S (TAG_{S1}, TAG_{S2}, TAG_{S3}) оценивались с помощью матричного анализа (морфометрического анализа) по следующим признакам:

- болевая чувствительность (0 – отсутствует, 1 – присутствует: считается присутствующим при одном или нескольких изменениях в поведении животных проявлялись беспокойство, возбуждение, вокализация или поворот головы с намерением укусить после контакта с раневой областью);
- окраска раны (1 – розоватая, 2 – желтоватая, 3 – бледная, 4 – цианотичный); отек; гиперемия;
- экссудат; корочки и грануляции ткань (0 – отсутствует, 1 – присутствует);
- характеристики экссудата (1 – серозный, 2 – кровянистый, 3 – гнойный) [199].

Для оценки регенерации раны, был произведен расчет в группах AG_S и трех серии группы TAG_S (TAG_{S1}, TAG_{S2}, TAG_{S3}) на 3, 7 и 14 сутки по специализированной формуле.

Расчет процента регенерации (Pr) раны выражали по формуле:

Формула 3 - Процент регенерации (Pr) раны

$$Pr = \frac{(x-y)}{y} * 100 \quad (3)$$

где Y = начальная площадь раны и X = конечная площадь раны

Для оценки регенерации послеоперационной раны было проведено гистологическое исследование.

В последний 14 день эксперимента после выведения животных групп AG_S и животных трех серии из опытной группы TAG_{S1}, TAG_{S2}, TAG_{S3} из эксперимента, для проведения гистологического исследования были изъяты образцы кожи, охватывающую центральную область и края раны, с использованием перфоратора для проведения биопсии DERMO-PUNCH® (Италия), диаметром 6 мм.

Фрагменты кожи фиксировали в 10% растворе формалина в течение 24 часов и парафинировали. Кусочки ткани были вырезаны по 5 мкм и окрашены с использованием гематоксилин-эозина и окраской по Массону.

Были определены следующие показатели: по степени выраженности воспалительной реакции (0 – отсутствие воспаления, 1 – легкая интенсивность, 2 – умеренная интенсивность, 3 – тяжелая интенсивность); тип воспалительной клетки (1 – нейтрофил, 2 – лимфоцит, 3 – смешанный); концентрация макрофагов (0 – отсутствует, 1 – дискретный, 2 – умеренный, 3 – интенсивный); и повторная эпителизация (0 – отсутствует, 1 – частичная, 2 – полная) [199].

2.4.6 Оценка спаечного процесса брюшной полости

Оценка спаечного процесса брюшной полости выполнялась у животных всех групп II блока исследований, и проводились на 1, 3, 7 и 14 сутки от начала эксперимента.

Согласно этим срокам лабораторные животные во всех группах выводились из эксперимента. Для вывода из эксперимента применялись летальные дозы тиопентала натрия, вводимые внутривенно, и насыщенный раствор хлорида калия.

При аутопсии проводили обескровливание, которое выполнялось вскрытием грудной клетки и последующим прокалыванием сердца, чтобы предотвратить попадание крови во время оценки спаечного процесса.

Процедура вскрытия каждого животного записывалась с помощью цифровой видеокамеры (Canon PowerShot G1 X Mark III, Япония). Вскрывали брюшную полость, начиная с мечевидного отростка с широким овальным вырезом по краю брюшной стенки с обнажением области моделирования спаечного процесса.

Затем выполнялся систематический осмотр брюшной полости, обнаружение и разрушение образовавшихся спаек.

Интервал каждого видео варьировался от 2,5 до 4 мин. Всего были сняты 128 видео файлов для оценки распространенности и характеристики адгезивного процесса.

Отснятые видеофайлы были продемонстрированы 25 хирургам-исследователям, не принимавших участие в исследовании и которые не были проинформированы о дизайне исследования, однако прошли обучение правильной оценке спаечного процесса.

Внутрибрюшинные спайки оценивались от 0 (отсутствие) до 4 (тяжелый процесс) в соответствии со шкалой оценки тяжести спаечного процесса Canbaz (CSS) [200] (таблица 2).

Таблица 2 - Шкала оценки тяжести спаечного процесса Canbaz (CSS)

Балл	Описание
0	Спаечный процесс отсутствует
1	1 спайка, сосудов нет, легко отслаивается
2	2 тонкие спайки, сосудов нет, легко отслаиваются
3	3 тонкие спайки, нет сосудов, легко отслаиваются
4	Более 3 спаек, легко отделяемые, без сосудов, либо разряженные спайки с сосудами

Спайки 0 - 1 баллов считались как отсутствие или слабый спаечный процесс, степень спаивания 2 степени - умеренная, степень спаек 3 и 4 степени как тяжелые спайки.

2.4.7 Гистологическое исследование

В целях гистологической оценки спаечного процесса в экспериментальных группах 2 блока, после визуальной оценки состояния брюшной полости иссекали кусочек десерозированного участка кишки. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина.

После промывания и дегидратации его заливали в парафин. Из полученных таким образом парафиновых блоков, методом микротомирования готовили срезы толщиной 5-10 мм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

Изучали качественный клеточный ткани, уровень воспалительных изменений, скорость регенераторных процессов и характер заживления через 1, 3, 7 и 14 суток после оперативного вмешательства.

В каждый из изучаемых сроков было исследовано срезов: через 1 сутки - 52, через 3-е - 52, через 7 — 52, через 52.

Для гистологического исследования производился забор участка кишечника с образовавшимися спайками и фиксация в 10% забуференном растворе формальдегида.

Все образцы дегидрировали, заливали в парафин и разрезали на микропрепараты толщиной 4 мкм согласно стандартной методике.

Гистопатологические микропрепараты были окрашены гематоксилин-эозином (H&E) и обследованы двумя патологоанатомами, которые не были знакомы с дизайном текущего исследования. Для оценки адгезии применялись три параметра:

- 1) фиброз (0 - нет фиброза; 1 - минимальный рыхлый фиброз; 2 - умеренный фиброз; 3 - плотный фиброз);

- 2) воспаление (0 – нет воспаления; 1 - наличие гигантских клеток, случайных лимфоцитов и плазматические клетки; 2 - наличие гигантских клеток, плазматические клетки, эозинофилов и нейтрофилов; 3 – наличием многих воспалительных клеток, микроабсцессов и сосудов);
- 3) Васкулярная пролиферация (0 - сосудистая пролиферация отсутствует; 1 - легкое разрастание сосудов; 2 - умеренное пролиф-эрация; 3 - интенсивность ивового роста сосудов).

Для анализа использовался бинокулярный световой микроскоп Leica DM 2000 (Leica Microsystems, Вецлар, Германия) и цифровое программное обеспечение (Image-Pro plus 6.0; Media Cybernetics)

Утилизация животного материала и биологического материала осуществлялась в соответствии с порядком утилизации и уничтожения биологических отходов согласно пп. пункт 46-11 статьи 8 Закона Республики Казахстан от 10 июля 2002 г. «О ветеринарии».

2.5 Статистическая обработка полученных результатов исследования

Методы статистической обработки основывались на использовании пакета статистических программ R 3.4.4 для Windows с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики.

Также в рамках работы для анализа данных и формирование графиков была использована статистическая программа SPSS 22.0 для Windows.

Для расчета размера выборки использовалось программное обеспечение G * Power.

Так как основной переменной результата была адгезия, по 4-х балльной шкале, для мощности исследования 80% с ошибкой 5%, размер групповой выборки из восьми кроликов был рассчитан как минимум, необходимый для выявления значимых различий между группами в серии по оценки эффективности.

Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA был выбран в качестве одного из статистического теста. Это можно объяснить тем, что образцы групп были независимыми и для проверки гипотезы, можно использовать дисперсионный анализ с F-распределением.

В таком случае данные полученные в ходе исследования соответствуют всем требованиям статистического теста, где: зависимая переменная является количественной, тогда как независимая переменная является качественной и имеет три категории; образцы случайным образом делятся на группы; однородность дисперсий - дисперсии примерно равны во всех группах; в нем нет неординарных значений; проводится сравнительный анализ данных; в исследовании используются четыре группы.

Результаты для количественных показателей были выражены в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая выборки, а m – стандартное отклонение. При сравнении средних значений использовался двусторонний t-критерий Стьюдента. Качественные переменные описаны абсолютными (n), и относительными (%) значениями. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для сравнения номинальных переменных двух выборок использовался критерий Хи квадрат. Метод Уилсона использовался для расчета доверительных интервалов для долей и частот. U-критерий Манна-Уитни (критерий Уилкоксона) был выполнен для оценки деформационно-прочностных показателей анастомоза.

Описательная статистика (%) использовали для описания оценочных показателей у экспериментальных животных для операций различного характера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (*). Согласованность среди экспертных мнений измеряли с помощью коэффициента вариации и коэффициента конкордации (коэффициент Кендалла).

3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Результаты I блока исследований по оценке безопасности применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки

3.1.1 Результаты визуальных, инструментальных и морфологических методов исследования

3.1.1.1 Результаты термометрии кожных покровов передней брюшной стенки

Зафиксированные показатели температуры кожных покровов передней брюшной стенки групп CG_S и групп серии TG_{S1} , TG_{S2} , и TG_{S3} представлены в Таблице 3.

Результаты термометрии кожи в области передней брюшной стенки при измерении за 1 час до начала исследования показала отсутствие статистически значимой разницы между группой контроля CG_S ($33.4 \pm 1.2^\circ C$) и сериями опытных групп TG_{S1} ($33.7 \pm 0.3^\circ C$), TG_{S2} ($33.9 \pm 0.4^\circ C$), и TG_{S3} ($33.9 \pm 0.4^\circ C$), $p=0.211$.

Спустя 3 часа от момента начала интервенции температура кожи передней брюшной стенки у лабораторных животных 2 серии (TG_{S2}) ($34.4 \pm 1.3^\circ C$) и 3 серии (TG_{S3}) ($34.4 \pm 1.3^\circ C$) групп применения трансдермальной миостимуляции передней брюшной стенки (TG_S) показала сравнительно высокое статистически значимое увеличение локальной температуры в отличие от показателей контрольной группы животных (CG_S) равного $32.9 \pm 0.4^\circ C$, что расценивалось как статистически значимое различие ($p=0.012$).

По истечению 6 часов в группе CG_S температура кожи в области передней брюшной стенки с показателями равными $33.1 \pm 0.6^\circ C$ была ниже в сравнение с сериями животных опытных групп TG_{S1} ($33.4 \pm 0.8^\circ C$), TG_{S2} ($35.2 \pm 1.5^\circ C$), и TG_{S3} ($35.1 \pm 1.1^\circ C$), со статистически значимым различием ($p=0.001$).

Через 12 часов от начала исследования также отмечалась тенденция сравнительного повышения локальной температуры в области передней брюшной стенки в группах животных TG_{S1} ($34.2 \pm 0.7^\circ C$), TG_{S2} ($36.1 \pm 1.4^\circ C$), и TG_{S3} ($36.0 \pm 1.5^\circ C$), в отличие от показателей локальной термометрии животных группы CG_S , где указанный показатель был равен $33.5 \pm 0.7^\circ C$, со статистически значимым различием ($p=0.001$).

Спустя 24 часа температура тела животных серии TG_{S2} и TG_{S3} , была равна $36.1 \pm 1.7^\circ C$ и $36.3 \pm 0.8^\circ C$, соответственно, что статистически значимо было выше показателей термометрии контрольной группы, равного $32.8 \pm 1.1^\circ C$, $p=0.001$.

Внутригрупповое сравнение показателей температуры передней брюшной стенки животных групп CG_S ($p=0.968$), серии TG_{S1} ($p=0.08$) и TG_{S3} ($p=0.0968$) не выявили статистически значимых различий.

В то время как, внутригруппой показатель изменчивости температуры кожного покрова передней брюшной стенки животных серии TG_{S2} показал сравнительное статистически значимое повышение показателей термометрии

через 12 часов ($36.1 \pm 1.4^{\circ}\text{C}$) и 24 часа ($36.2 \pm 1.7^{\circ}\text{C}$) после интервенции в отличие от температуры кожного покрова передней брюшной стенки до 1 часа до интервенции ($33.9 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$), ($p=0.001$).

Таблица 3 - Показатели термометрии кожных покровов передней брюшной стенки

Сроки наблюдения	Уровень температуры, $^{\circ}\text{C}$				р-значимость
	Контрольная группа CG _S	Опытная группа TG _S			
		TG _{S1} Серия	TG _{S2} Серия	TG _{S3} Серия	
До интервенции (час)	33.4 ± 1.2	33.7 ± 0.3	33.9 ± 0.4	33.8 ± 0.9	0.211
Через 3 часа	32.9 ± 0.4	32.4 ± 1.1	34.4 ± 1.3	34.5 ± 0.7	0,012*
Через 6 часов	33.1 ± 0.6	33.4 ± 0.8	35.2 ± 1.5	35.1 ± 1.1	0,001*
Через 12 часов	33.5 ± 0.7	34.2 ± 0.7	36.1 ± 1.4	36.0 ± 1.5	0,001*
Через 24 часа	32.8 ± 1.1	33.1 ± 0.9	36.2 ± 1.7	36.3 ± 0.8	0,001*
р-значимость	0.968	0,08	0.001*	0,75	

* Т- критерий Стьюдента

Результаты термометрии ректальной температуры указаны на Таблице 4.

В процессе мониторинга ректальной температуры за 1 час вперед до начала исследования, между показателями ректальной температуры между группой контроля CG_S ($37.2 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$) и сериями TG_{S1} ($33.1 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$), TG_{S2} ($37.2 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$), и TG_{S3} ($37.1 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$) существенной статистически значимой разницы обнаружено не было ($p=0.542$).

Однако, спустя 3 часа от начала применения трансдермальной миостимуляции передней брюшной стенки в экспериментальных сериях TG_{S2} ($38.5 \pm 1.1^{\circ}\text{C}$), и TG_{S3} ($38.3 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$) отмечалось повышение ректальной температуры в сравнении с указанными показателями термометрии животных контрольной группы ($36.8 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$), что расценивалось статистически значимым различием ($p=0.035$).

В группах животных серии TG_{S2} и TG_{S3} через 6 часов от начала интервенции наблюдалось увеличение температуры тела при ректальном измерении до $39.4 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ и $39.1 \pm 1.4^{\circ}\text{C}$, соответственно, что было статистически значимо выше температуры тела животных контрольной группы, равного $37.6 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ ($p=0.011$).

Через 12 часов от начала проведения трансдермальной миостимуляции передней брюшной стенки у животных серии TG_{S2} ($39.1 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$) и TG_{S3} ($39.3 \pm 1.1^{\circ}\text{C}$) также наблюдалось статистическое значимое повышение температуры

тела при ректальном ее измерении ($p=0.001$), которое спустя 24 часов от начала интервенции также было выше в группах животных серии TG_{S2} ($39.8 \pm 1.2^{\circ}\text{C}$) и TG_{S3} ($39.7 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$) в отличие от показателей ректальной термометрии животных контрольной группы ($p=0.001$).

Внутригрупповое сравнение показателей ректальной температуры тела животных группы CG_S, серии TG_{S1} ($p=0.452$) и TG_{S3} ($p=0.587$) не выявили статистически значимых различий.

В то время как, внутригруппой показатель изменчивости температуры тела животных серии TG_{S2} показал сравнительное статистически значимое повышение показателей термометрии через 12 и 24 часа после интервенции в отличие от температуры кожного покрова передней брюшной стенки до 1 часа до интервенции ($p=0.043$).

Таблица 4 - Показатели термометрии тела при ректальном измерений

Сроки наблюдения	Уровень температуры, °C				р-значимость
	Контрольная группа CG _S	Опытная группа TG _S			
		TG _{S1} Серия	TG _{S2} Серия	TG _{S3} Серия	
До интервенции (час)	37.2 ± 0.7	37.1 ± 1.0	37.2 ± 0.5	37.1 ± 0.8	0,542
Через 3 часа	36.8 ± 0.3	36.9 ± 0.6	38.5 ± 1.1	38.3 ± 0.9	0,035*
Через 6 часов	37.6 ± 0.2	37.8 ± 0.5	39.4 ± 0.9	39.1 ± 1.4	0,011*
Через 12 часов	36.4 ± 0.3	36.7 ± 0.7	39.1 ± 0.8	39.3 ± 1.1	0,001*
Через 24 часа	37.5 ± 0.4	37.7 ± 0.9	39.8 ± 1.2	39.7 ± 0.9	0,001*
р-значимость		0,452	0.043*	0,587	

*Т-критерий Стьюдента

3.1.1.2 Результаты оценки болевой реакции по шкале Гримас

Результаты оценки болевой реакции по шкале Гримас показаны на Рисунке 12 и на Таблице 5.

В периоде 24 часов после интервенции баллы по шкале Гримас в группах животных серии TG_{S1} (0.39 ± 0.3), TG_{S2} (0.4 ± 0.38), и TG_{S3} (0.83 ± 0.05) были выше в сравнении с контрольной группой CG_S (0.06 ± 0.01), со статистически достоверной разницей ($p=0.001$).

В сравнении с группой CG_S баллы по шкале Гримас были статистически значимо выше у животных серии TG_{S1} ($p=0.05$). Также, была определена

статистически значимая разница в более высоких показателях по шкале Гримас в группе животных серии TG_{S3} в сравнении с животными серии TG_{S2} (p=0.05).

Однако, не была обнаружена статистически достоверная разница между показателями болевой реакции по шкале Гримас между животными серии TG_{S2} и TG_{S3}, p=0.204. В дополнении, в группе животных серии TG_{S3} баллы по шкале Гримас были статистически значимо выше в сравнении с животными группы CG_S (p=0.001).

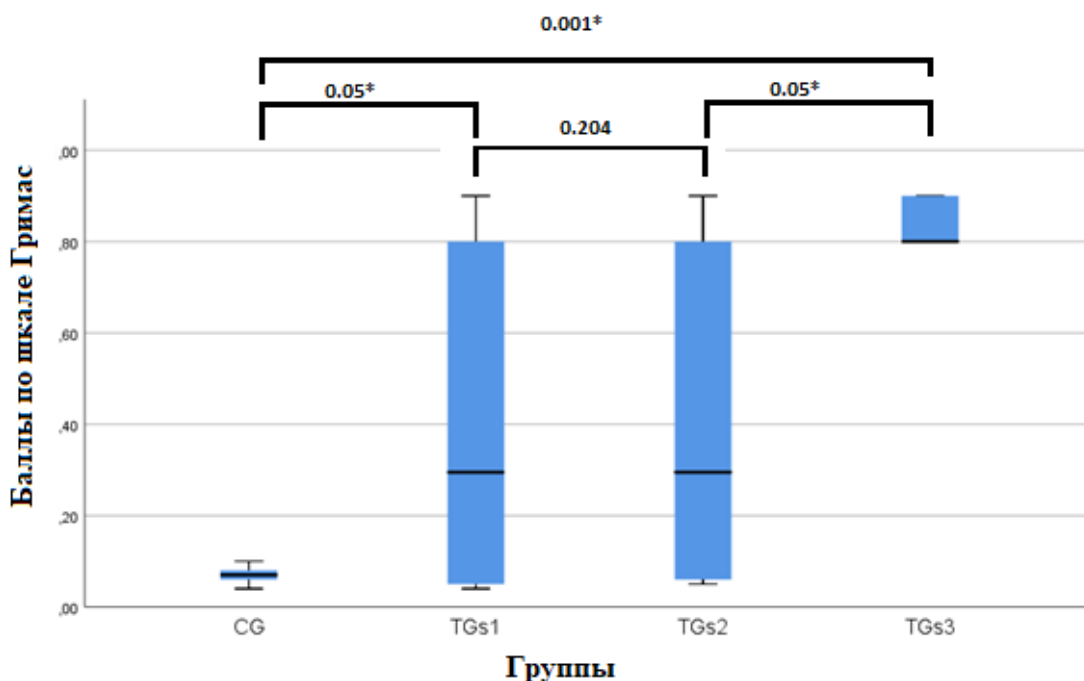


Рисунок 12 - Оценка болевой реакции по шкале Гримас в группах исследования

Таблица 5 - Оценка болевой реакции по шкале Гримас в группах исследования

Показатель	Контрольная группа CG _S	Опытная группа TG _S			p-значимость
		TG _S 1 Серия	TG _S 2 Серия	TG _S 3 Серия	
Бал по шкале Гримас	0.06±0.01	0.39±0.3	0.4±0.38	0.83±0.05	0.001*
p-значимость		0.05*	0.05*	0.001*	

3.1.1.3 Показатели болевой реакции по шкале Гримас на 1,3,7 и 14 сутки после формирования анастомоза

Результаты болевой реакции по шкале Гримас на 1,3,7 и 14 сутки после формирования анастомоза у животных групп AG_S и групп животных серии TAG_{S1}, TAG_{S2}, TAG_{S3} представлены на Рисунке 13.

На 1 сутки после формирования анастомоза не было определено статистических значимых различий AG_S (1.57±0,74) и TAG_{S1}(1.40±0,75), TAG_{S2} (1.1±0,6) , TAG_{S3} (1.42±0,51).

На 3 сутки после формирования анастомоза также не было определено статистических значимых различий AG_S (1.43±0,6) и TAG_{S1} (0.87±0,75), TAG_{S2} (1.1±0,6) , TAG_{S3} (1.42±0,51).

Спустя 7 суток после формирования анастомоза статистически значимых различий в степени болевой реакции по шкале Гримас у животных групп AG_S (1.18±0,41) и TAG_{S1}(0.8±0,757), TAG_{S2} (0.97±0,45) , TAG_{S3} (1.1±0,53).

По истечению 14 суток между группами AG_S (0.4±0,21) и TAG_{S1} (0.48±0,17), TAG_{S2} (0.4±0,21) , TAG_{S3} (0.47±0,15) не были выявлены статистически достоверные отличия в проявлении боли после формирования анастомоза.

Таким образом, полученные результаты показывают, что по показателям болевой реакции по шкале Гримас на 1,3,7 и 14 сутки после формирования анастомоза не выявило значительных различий (p=0.086), что доказывает безопасность применения трансдермальной электрической миостимуляции в эксперименте.

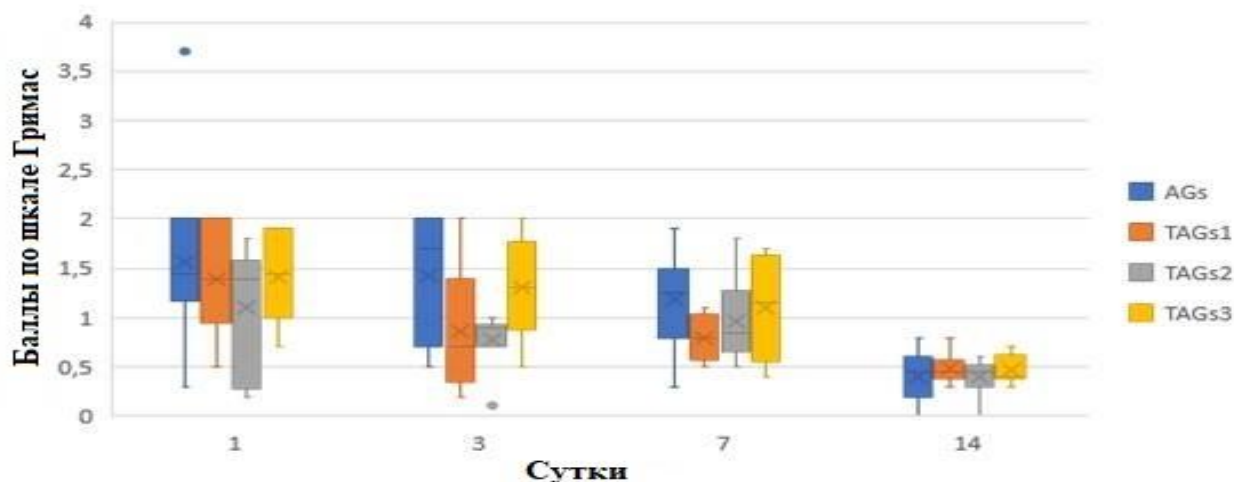


Рисунок 13 - Показатели болевой реакции по шкале Гримас на 1,3,7 и 14 сутки после формирования анастомоза

3.1.1.4 Результаты оценки моторики желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных

Результаты оценки моторики желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных представлены в Таблице 6.

Через 3 часа после начала исследования в показателях опорожнения желудка между группами CG_S (21.4 ± 5.8%) и групп животных серии TG_{S1} (21.1 ± 4.2), TG_{S2} (24.3 ± 7.9), и TG_{S3} (23.9 ± 6.4) существенной статистически значимой разницы обнаружено не было (p=0.087).

По истечению 12 часов от начала исследования показатели опорожнения желудка животных группы TG_{S2} и TG_{S3} были равны 48.7 ± 10.4 и 48.1 ± 12.2, что было статистически значимо выше в сравнении с моторикой желудочно-кишечного тракта животных контрольной группы CG_S (39.9 ± 4.5), p=0,001.

Спустя 24 часа от начала оценки моторики желудочно-кишечного тракта показатели опорожнения желудка у лабораторных групп животных серии TG_{S2} (84.3 ± 7.47), TG_{S3} (89.3 ± 7.47) CG_S 71.1 ± 12.4% были выше в сравнении с группой CG_S (67.6 ± 11.4%), что было статистически значимым различием (p=0,001).

Таблица 6 - Оценка моторики желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных

Сроки наблюдения	Показатель моторики, %				р-значимость
	Контрольная группа CG _S (%)	Опытная группа TG _S (%)			
		TGs 1 Серия	TGs 2 Серия	TGs 3 Серия	
Через 3 часа	21.4 ± 5.8	21.1 ± 4.2	24.3 ± 7.9	23.9 ± 6.4	0,087
Через 12 часов	39.9 ± 4.5	40.2 ± 3.7	48.7 ± 10.4	48.1 ± 12.2	0,001*
Через 24 часа	67.6 ± 11.4	66.3 ± 8.8	84.3 ± 7,47	89.3 ± 8.2	0,001*

Оценка корреляции между температурой кожных покровов передней брюшной стенки и показателем моторики кишечника выявила корреляцию средней силы, со статистически значимой разницей (r= 0,503; p = 0,001) представлены на Рисунке 14.

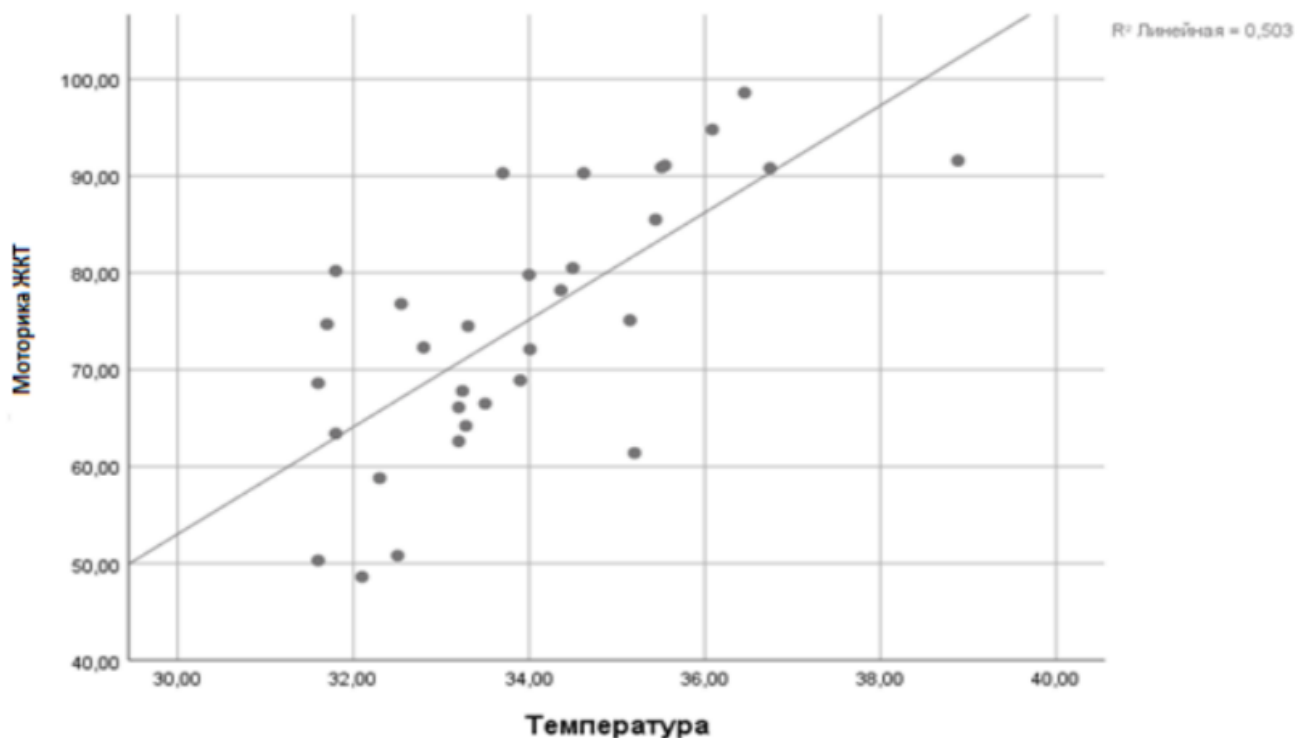


Рисунок 14 - Показатели корреляции температуры кожных покровов передней брюшной стенки и показателей моторики кишечника (24 часа)

3.1.1.5 Результаты по оценке процесса заживления послеоперационной раны

Смену повязок и лечение проводили в день формирования раны, через 3 дня, 7 дней и 10 дней. Первоначально очаги промывали стерильной марлей и раствором хлорида натрия 0,9% (r).

Все раны были защищены стерильной повязкой.

В послеоперационном периоде все животные исследуемых групп были клинически стабильны, процесс восстановления протекал без особенности.

Результаты оценки заживления послеоперационных ран у животных групп AG_S и TAG_S на 1 сутки представлены на таблице 7.

На 1 сутки в исследуемых группах AG_S и групп животных серии TG_{S1}, TG_{S2}, и TG_{S3} существенной статистически значимой разницы в болевой реакции обнаружено не было ($p > 0.05$).

По общей окраске раны в исследуемых группах преобладали розовая и желтая окраска, в отличие от бледной и цианотичной, однако не было обнаружено статистически значимых различий в данных показателях между исследуемыми группами.

Также отсутствовали статистически значимые различия между группами TG_{S1}, TG_{S2}, и TG_{S3} в таких показателях заживления раны, как отек, гиперемия, наличие экссудата, корочек и грануляционной ткани.

По характеристике экссудата на 1 сутки в ране животных всех исследуемых групп превалировало наличие серозного экссудата, а кровянистый экссудат был определен в n=1 случаях у животных групп AGs и TAGs₃, однако без статистически достоверной разницы (p>0.05).

Таблица 7 - Оценка заживления послеоперационных ран у животных групп AGs и серии группы TAGs на 1 сутки

1 сутки, n (%)				
Показатели (%)	Группа AGs	Группа TAGs		
		TAGs 1 серия	TAGs 2 серия	TAGs 3 серия
Болевая чувствительность	18 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Окраска раны				
розовая	11 (61,1)	2 (33,3)	3 (50)	3 (50)
желтоватая	4 (22,2)	4 (66,6)	3 (50)	3 (50)
бледная	1 (5,5)	-	-	-
цианотичный	1 (5,5)	-	-	-
Отек	14 (77,7)	4 (66,6)	5 (83,3)	5 (83,3)
Гиперемия	14 (77,7)	4 (66,6)	5 (83,3)	5 (83,3)
Экссудат	3 (16,6)	4 (66,6)	5 (83,3)	5 (83,3)
Корочки и грануляции ткань	1 (5,5)	1 (16,6)	1 (16,6)	1 (16,6)
Характеристика экссудата				
серозный	2 (11,1)	4 (66,6)	4 (66,6)	4 (66,6)
кровянистый	1 (5,5)	-	-	1 (16,6)
гнойный	-	-	-	-

Результаты оценки заживления послеоперационных ран у животных групп AGs и TAGs на 3 сутки представлены на таблице 8

На 3 сутки после проведения эксперимента по наложению анастомоза болевая чувствительность была наиболее характерна для животных групп TAGs₃ (66,6%) в сравнении с животными серии TAGs₁ (50%) и TAGs₂ (50%), без статистически значимой разницы (p>0.05).

По окраске раны во всех группах сравнения чаще наблюдалось наличие розовой окраски, и не было обнаружено статистически значимых различий по типу окраски (p>0.05).

Также отсутствовали значимые различия по наличию отека, гиперемии, экссудата, корочек и грануляции раны в сравниваемых группах (p>0.05). Во всех исследуемых группах на 3 сутки после вмешательства обнаруживался серозный экссудат, хотя без статически значимых межгрупповых различий.

Таблица 8 - Оценка заживления послеоперационных ран у животных групп AG_s и серии группы TAG_s на 3 сутки

3 сутки, n (%)				
Показатели (%)	Группа AGs	Группа TAGs		
		TAGs 1 серия	TAGs 2 серия	TAGs 3 серия
Болевая чувствительность	8 (44,4)	3 (50)	3 (50)	4 (66,6)
Окраска раны				
розовая	14 (77,7)	4 (66,6)	3 (50)	4 (66,6)
желтоватая	4 (22,2)	1 (16,6)	3 (50)	2 (33,3)
бледная	-	-	-	-
цианотичный	-	1 (16,6)	-	-
Отек	6 (33,3)	3 (50)	2 (33,3)	2 (33,3)
Гиперемия	4 (22,2)	3 (50)	3 (50)	2 (33,3)
Экссудат	2 (11,1)	3 (50)	3 (50)	2 (33,3)
Корочки и грануляции ткань	18 (100)	3 (50)	4 (66,6)	3 (50)
Характеристика экссудата				
серозный	2 (11,1)	3 (50)	3 (50)	2 (33,3)
кровянистый	-	-	-	-
гнойный	-	-	-	-

Результаты оценки заживления послеоперационных ран у животных групп AG_s и TAG_s на 7 сутки представлены на таблице 9.

На 7 сутки среди исследуемых групп, только у n=1 (11.1%) животных группы AG_s было определено наличие болевой реакции по ходу раны (p>0.05). По общей окраске раны в исследуемых группах рана характеризовалась розовой и желтой окраской, и не было обнаружено статистически значимых различий в данных показателях между исследуемыми группами. Также отсутствовали статистически значимые различия между группами TG_{s1}, TG_{s2}, и TG_{s3} в таких показателях заживления раны, как отек, гиперемия, наличие экссудата, корочек и грануляционной ткани. По характеристике экссудата на 7 сутки только в ране n=1 (5.5%) животных группы AG_s был обнаружен серозный экссудат (p>0.05).

Таблица 9 - Оценка заживления послеоперационных ран у животных групп AG_s и TAG_s на 7 сутки

7 сутки, n (%)				
Показатели (%)	Группа AGs	Группа TAGs		
		TAGs 1 серия	TAGs 1 серия	TAGs 1 серия
Болевая реакция	2 (11,1)	-	-	-

Продолжение таблицы 9

Окраска раны				
розовая	15 (83,3)	5 (83,3)	5 (83,3)	5 (83,3)
желтоватая	1 (5,5)	-	1 (16,6)	1 (16,6)
бледная	-	1 (16,6)	-	-
цианотичный	-	-	-	-
Отек	2(11,1)	-	1 (16,6)	2 (33,3)
Гиперемия	1 (5,5)	-	-	-
Экссудат	1 (5,5)	-	-	-
Корочки и грануляции ткань	18	6 (100)	5 (83,3)	6 (100)
Характеристика экссудата				
серозный	1 (5,5)	-	-	-
кровянистый	-	-	-	-
гнойный	-	-	-	-

Результаты оценки заживления послеоперационных ран у животных групп AG_s и TAG_s на 14 сутки представлены на таблице 10.

На 14 сутки после проведения эксперимента по наложению анастомоза только у n=1 (5.5%) животных группы AG_s было определено наличие болевой реакции вдоль раневой поверхности (p>0.05). По окраске раны во всех сериях групп TAG_s наблюдалось наличие розовой окраски, а в группе животных AG_s розовая окраска раневой поверхности была определена в n=17 (94.9%) случаях, однако без статистически значимых различий (p>0.05). Также на 14 сутки во всех группах сравнения отсутствовали признаки отека, экссудата раны, а гиперемия была характерна для n=1 (5.5%) животного группы AG_s. Корочек и грануляции раны присутствовали у всех животных в сравниваемых группах (p>0.05). Во всех исследуемых группах на 14 сутки после вмешательства наличие экссудата определено не было.

Таблица 10 - Оценка заживления послеоперационных ран у животных групп AG_s и TAG_s на 14 сутки

14 сутки, n (%)				
Показатели (%)	Группа AG _s	Группа TAG _s		
		TAG _s 1 серия	TAG _s 2 серия	TAG _s 3 серия
Болевая чувствительность	1 (5,5)	-	-	-
Окраска раны				
розовая	17 (94,9)	6 (100)	6 (100)	6 (100)

Продолжение таблицы 10

желтоватая	1 (5,5)	-	-	-
бледная	-	-	-	-
цианотичный	-	-	-	-
Отек	-	-	-	-
Гиперемия	1 (5,5)	-	-	-
Экссудат	-	-	-	-
Корочки и грануляции ткань	18 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Характеристика экссудата				
серозный	-	-	-	-
кровянистый	-	-	-	-
гнойный	-	-	-	-

Результаты заживления кожной раны в сравниваемых группах AG_S и TAG_S на 14 сутки представлены на Таблице 11.

По выраженности воспалительной реакции во всех раневых областях животных групп исследования на 14 сутки преобладали признаки отсутствия воспаления на коже в раневой области, без статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0.05$). Легкая интенсивность была характерна $n=2$ (11.1%) животных группы AG_S и у $n=1$ (16.6%) животных серии TAG_{S2}, и TAG_{S3} в однако без статистически значимой разницы.

По типу воспалительной клетки в ране животных группы AG_S и у животных серии TAG_{S1}, TAG_{S2}, и TAG_{S3} в $n=1$ случаях определялись нейтрофилы, без статистически достоверной разницы.

По концентрации макрофагов, макрофаги отсутствовали в раневой области животных группы AG_S в $n=14$ (77%) случаях, а у животных серии TAG_{S1}, TAG_{S2}, и TAG_{S3} в $n=3$ (50%) случаях. Также дискретная концентрация макрофагов в ране была определена в $n=3$ случаях в группах AG_S и TAG_{S1}, и в $n=2$ случаях в группах TAG_{S2} и в TAG_{S3}, $p > 0.05$.

На 14 сутки после вмешательства показатели повторной эпителизации характеризовались полной эпителизацией в 94,9% случаях в группе AG_S и в 100 % случаях в группах животных серии TAG_{S1}, TAG_{S2}, и TAG_{S3}, однако без какой-либо статистически достоверной разницы ($p > 0.05$).

Таблица 11- Показатели регенерации кожной раны у животных групп исследования на 14 сутки

Показатели (%)	14 сутки, n (%)			
	Группа AGs	Группа TAGs		
		TAGs1 1 серия	TAGs2 2 серия	TAGs3 s 3 серия
Выраженность воспалительной реакции				

Продолжение таблицы 11

отсутствие воспаления	16 (88,8)	5 (83,3)	5 (83,3)	5 (83,3)
легкая интенсивность	2 (11,1)	1 (16,6)	1 (16,6)	1 (16,6)
умеренная интенсивность	-	-	-	-
тяжелая интенсивность	-	-	-	-
Тип воспалительной клетки				
нейтрофил	1 (5,5)	-	1 (16,6)	1 (16,6)
лимфоцит	-	-	-	-
смешанный	1 (5,5)	1 (16,6)	-	-
Концентрация макрофагов				
отсутствует	14 (77,7)	3 (50)	3 (50)	3 (50)
дискретный	3 (16,6)	3 (50)	2 (33,3)	2 (33,3)
умеренный	1 (5,5)	-	1 (16,6)	-
интенсивный	-	-	-	-
Повторная эпителизация				
отсутствует	-	-	-	-
частичная	-	-	-	-
полная	17 (94,9)	6 (100)	6 (100)	6 (100)

Расчет процента регенерации (Pr) раны представлены на рисунке 15.

На 3 сутки после проведенного вмешательства процент регенераций раны в группах AG_S, и у животных серии TAG_{S1}, TAG_{S2}, и TAG_{S3} не имели статистически значимые межгрупповые различия, $p > 0.05$. Также, по истечению 7 и 14 суток в исследуемых группах процент регенерации раны не имели статистически значимых различий ($p > 0.05$). Таким образом, отсутствие отрицательного влияния трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки показывает безопасность ее применения и в отношении регенерации раневого процесса.

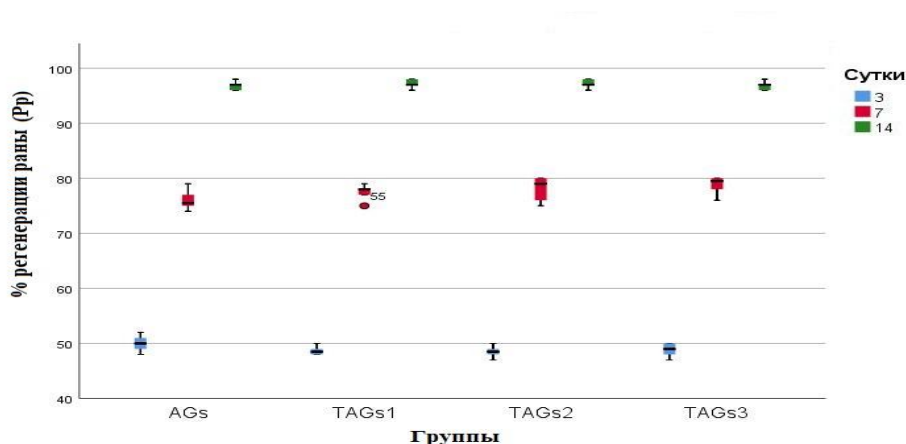


Рисунок 15 - Показатели процента регенерации (Pr) раны на 3, 7 и 14 сутки в группах AG_S и TAG_{S1}

Основные признаки, выявляемые в процессе изучения всех гистопрепаратах или в их большинстве в конкретные сроки, были использованы в качестве критериев оценки течения раневого процесса.

3.1.1.6 Результаты гистологической оценки сформированных анастомозов в группах сравнения

Результаты микроскопической оценки сформированных анастомозов, в двух группах AGs и трех серии групп TAGs на 1 сутки представлены на Таблице 12.

На 1 сутки постоперационного периода показатели эпителизации в группе AGs были равны 2.4 ± 0.3 , а в группах животных серии TAG_{S1}, TAG_{S2}, и TAG_{S3} были равны 2.2 ± 1.1 , 2.3 ± 0.5 и 2.4 ± 0.6 , но статистически значимой разницы обнаружено не было.

За указанный период признаки воспалительного процесса в области сформированных анастомозов у животных группы AGs были равны 4.1 ± 1.5 , что было выше в сравнении группой животных серии TAG_{S1} (3.5 ± 0.7), TAG_{S2} (3.1 ± 0.5), и TAG_{S3} (3.7 ± 1.0), также без статистически значимых различий ($p \geq 0.05$).

Процесс образования коллагена в области сформированных анастомозов в группах AGs и трех серии TAGs, были почти идентичными, составив в среднем 2.2 ± 0.6 и 2.3 ± 0.4 , соответственно, без статистически значимой разницы ($p \geq 0.05$).

Показатели формирования фиброза в области сформированных анастомозов у животных группы AGs были равны 2.1 ± 0.9 , что было ниже данных показателей в группе TAG_{S2} (2.5 ± 0.5) и TAG_{S2} (2.3 ± 1.2), однако, без статистически значимой разницы ($p \geq 0.05$).

Также, не было обнаружено статистически значимой разницы в показателях неоангиогенеза в области сформированных анастомозов, которые в группах AGs (3.0 ± 0.5) и в сериях TAG_{S1} (2.6 ± 0.5), TAG_{S2} (2.9 ± 0.8), и TAG_{S3} (2.7 ± 0.9), $p \geq 0.05$.

Таблица 12 - Микроскопическая оценка сформированных анастомозов, в двух группах на 1 сутки

1 Сутки					
Показатели	Группы исследований				p-значимость
	AGs	TAGs			
		TAGs 1 серия	TAGs 2 серия	TAGs 3 серия	
Эпителизация	2.2 ± 0.3	2.2 ± 1.1	2.3 ± 0.5	2.4 ± 0.6	$p \geq 0.05$
Воспалительный процесс	4.1 ± 1.5	3.5 ± 0.7	3.1 ± 0.5	3.7 ± 1.0	$p \geq 0.05$

Продолжение таблицы 12

Коллаген	2.2±0.6	2.4±1.2	2.2±0.6	2.3±0.4	p≥0.05
Фиброз	2.1±0.9	2.0±0.9	2.5±0.5	2.3±1.2	p≥0.05
Неоангиогенез	3.0±0.5	2.6±0.5	2.9±0.8	2.7±0.9	p≥0.05
р-значимость		p≥0.05	p≥0.05	p≥0.05	

При гистологическом изучении на 1-е сутки в группе AGs лабораторных животных послеоперационного периода в стенке кишечника отмечался выраженный некроз слизистой оболочки с преобладанием значительной воспалительной инфильтрацией вдоль линии шва (Рисунок 16). А гистологическая картина сформированных анастомозов у животных группы TAGs также характеризовалась некрозом слизистой оболочки и воспалительной инфильтрацией (Рисунок 17).

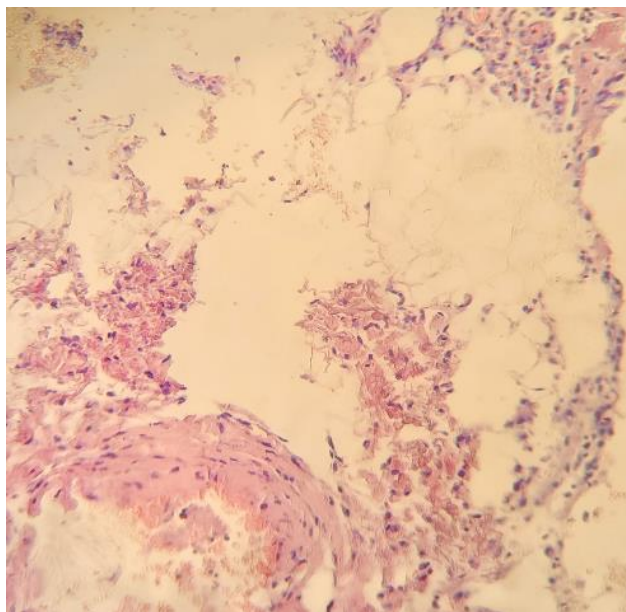


Рисунок 16 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 1 сутки. AGs. Окраска Гематоксилин-эозин ×80

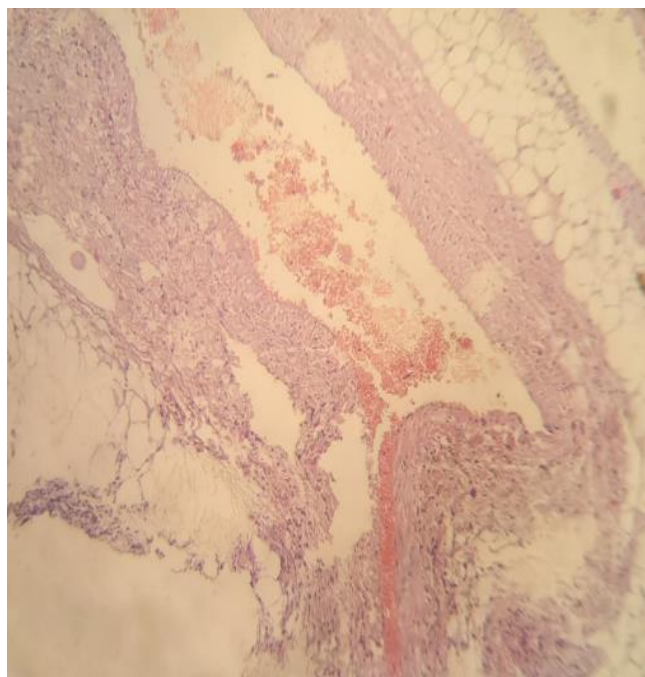


Рисунок 17 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 1 сутки. TAGs. Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Результаты микроскопической оценки сформированных анастомозов, в двух группах AGs и трех серии групп TAGs на 3 сутки представлены в таблице 13.

На 3 сутки постоперационного периода показатели эпителизации в группе AGs были равны 2.4 ± 0.4 , а в сериях TAG_{S1} составили 2.3 ± 1.7 , TAG_{S2} были равны 2.2 ± 0.9 , и TAG_{S3} составили 2.4 ± 0.8 , без статистически значимой разницы ($p \geq 0.05$).

По истечению 3 суток признаки воспалительного процесса в области сформированных анастомозов у животных группы AGs были равны 4.9 ± 0.7 , а в в сериях TAG_{S1} (5.2 ± 0.6), TAG_{S2} (5.0 ± 1.4), и TAG_{S3} (5.2 ± 0.5) данные показатели были сравнительно выше, однако без статистически значимых различий.

Процесс образования коллагена в области сформированных анастомозов в группе AGs (2.3 ± 0.8) был ниже в сравнении с сериями TAG_{S1} (3.8 ± 0.4), TAG_{S2} (4.2 ± 0.7), и TAG_{S3} (3.9 ± 1.1), что расценивалось статистически значимым различием ($p = 0.024$).

Показатели формирования фиброза в области сформированных анастомозов у животных группы AGs были равны 2.2 ± 0.3 , а в серии TAG_{S2} (2.5 ± 0.9) данный показатель был выше, однако без статистически значимых различий.

Однако, в серии TAGS2 (6.2 ± 1.4) была обнаружена статистически значимой высокие показатели неангиогенеза в области сформированных анастомозов, в сравнении с группой AGs, которая составила 3 ± 0.7 , $p = 0.043$.

Таблица 13 - Микроскопическая оценка сформированных анастомозов, в двух группах на 3 сутки

3 Сутки					
Показатели	Группы исследований				р-значимость
	AGs	TAGs			
		TAGs 1 серия	TAGs 2 серия	TAGs 3 серия	
Эпителизация	2.4±0.4	2.3±1.7	2.2±0.9	2.4±0.8	p≥0.05
Воспалительный процесс	4.9±0.7	5.2±0.6	5.0±1.4	5.2±0.5	p≥0.05
Коллаген	2.3±0.8	3.8±0.4	4.2±0.7	3.9±1.1	p=0,024*
Фиброз	2.2±0.3	2.1±0.7	2.5±0.9	2.2±0.4	p≥0.05
Неоангиогенез	3±0.7	5.4±1.4	6.2±1.4	4.7±1.1	p=0.043*
р-значимость		p=0.01*	p=0.01*	p=0.01*	

При гистологическом изучении на 3-е сутки в группе AGs лабораторных животных послеоперационного периода в стенке кишечника сохраняется некроз слизистой оболочки с преобладанием значительной воспалительной инфильтрации вдоль линии шва. Также необходимо отметить наличие клеточного детрита (Рисунок 18) в области швов на всей протяженности кишечного анастомоза.

Наличие воспалительной инфильтрации, а также крупноочаговые кровоизлияния определялись в мышечном и серозном слоях.

На 3-и сутки после проведенной операции в зоне соустья было определено нарушение микро-циркулярного русла и определен воспалительный процесс. Хорошо определялся со стороны слизистой оболочки и воспалительный валик.

Верхняя часть валика характеризовалась наличием язвенного дефекта, распространявшегося до самого мышечного слоя кишки. Так же было определено наличие отека слизистой и подслизистой слоев.

А в гистологической картине сформированных анастомозов у животных группы TAGs в нескорых участках определялись единичные признаки эпителизации слизистой оболочки, а также лейкоцитарная инфильтрация диффузного характера с захватом мышечной и подслизистой оболочек. Вокруг лигатур определялась значительная инфильтрация (Рисунок 19).

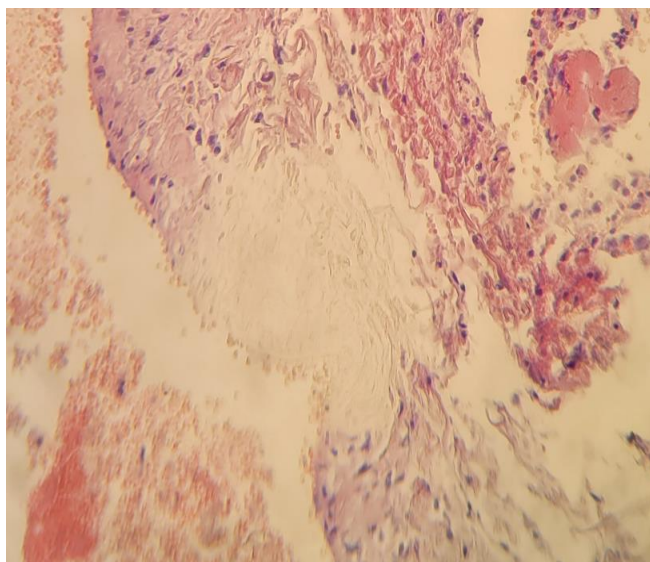


Рисунок 18 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 3 сутки. AGs. Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

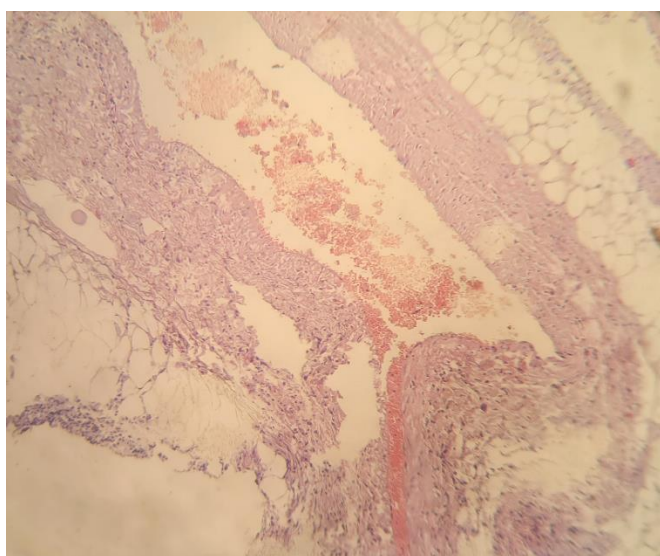


Рисунок 19 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 3 сутки. TAGs. Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$.

Результаты микроскопической оценки сформированных анастомозов, в двух группах AGs и TAGs на 7 сутки представлены в таблице 14. На 7 сутки постоперационного периода показатели эпителизации анастомозов в группе AGs составили 1.9 ± 0.3 и в сериях TAGS1 составили 2.0 ± 0.2 , TAGS2 были равны 1.8 ± 0.8 и TAGS3 составили 2.1 ± 0.7 , без статистически значимой разницы ($p \geq 0.05$). Признаки воспалительного процесса в области сформированных анастомозов у животных группы AGs были равны 3.5 ± 1.1 , что было выше в сравнении с данными показателями в сериях TAGS1 (3.2 ± 0.7), TAGS2 (3.3 ± 1.4), и TAGS3 (3.4 ± 0.5), также без статистически значимых различий ($p \geq 0.05$). Процесс образования коллагена в области сформированных

анастомозов в серии TAGs2 (2.0 ± 0.9), был ниже данного показателя в в группе AGs, который составил 2.2 ± 1.3 , без статистически достоверной разницы.

Показатели формирования фиброза в области сформированных анастомозов у животных группы AGs были равны 2.8 ± 0.9 , что было выше данных показателей в серии TAGs1 (2.3 ± 0.5), TAGs2 (2.6 ± 0.5), однако, без статистически значимой разницы ($p \geq 0.05$).

Также, не было обнаружено статистически значимой разницы в показателях неоангиогенеза в области сформированных анастомозов, которые в группах AGs и в трех сериях группы TAGs, $p \geq 0.05$.

Таблица 14 - Микроскопическая оценка сформированных анастомозов, в двух группах на 7 сутки

7 Сутки					
Показатели	Группы исследований				р-значимость
	AGs	TAGs			
		TAGs 1 серия	TAGs 2 серия	TAGs 3 серия	
Эпителизац ия	$1,9 \pm 0.3$	2.0 ± 0.2	$1,8 \pm 0.8$	$2,1 \pm 0.7$	$p \geq 0.05$
Воспалитель ный процесс	3.5 ± 1.1	3.2 ± 0.7	3.3 ± 1.4	3.4 ± 0.5	$p \geq 0.05$
Коллаген	2.2 ± 1.3	2.4 ± 0.4	2.0 ± 0.9	2.2 ± 1.4	$p \geq 0.05$
Фиброз	2.8 ± 0.9	2.3 ± 0.5	2.6 ± 0.5	2.8 ± 0.5	$p \geq 0.05$
Неоангиоге нез	2.9 ± 0.5	$3,1 \pm 0.4$	2.7 ± 0.9	2.8 ± 1.1	$p \geq 0.05$
Р- значимость	$p \geq 0.05$	$p \geq 0.05$	$p \geq 0.05$	$p \geq 0.05$	

Гистологическая картина сформированных анастомозов на 7-е сутки в группе лабораторных животных AGs (Рисунок 20) и TAGs (Рисунок 21) в стенке кишечника сохранялись признаки отека, однако прорезывания лигатур через стенку ни со стороны серозной ни со стороны слизистой не определялось. Сформированная линия лигатур уже начинала прикрываться фиброзными отложениями.

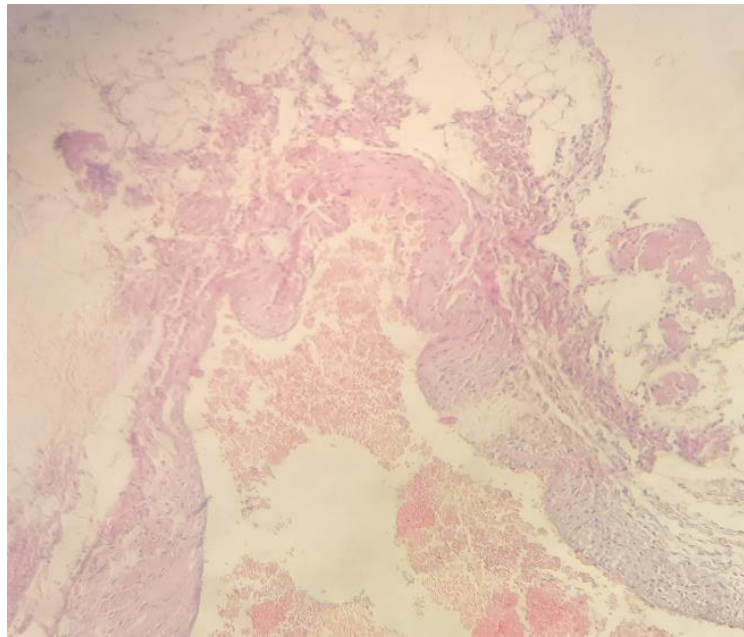


Рисунок 20 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 7 сутки. AGs. Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

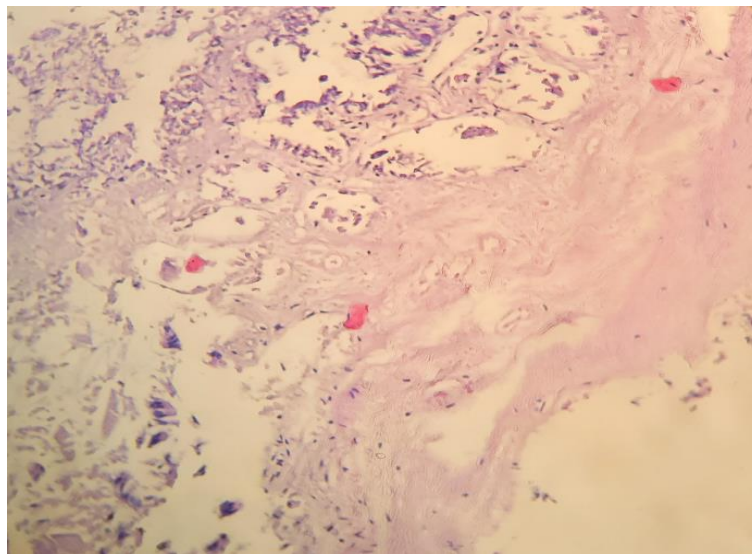


Рисунок 21 - Гистологическая картина сформированного анастомоза на 7 сутки. TAGs. Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Результаты микроскопической оценки сформированных анастомозов, в двух группах AGs и трех серии групп TAGs на 14 сутки представлены на таблице 15.

На 14 сутки постоперационного периода показатели эпителизации в группе AGs были равны 1 ± 0.2 , а в сериях TAG_{S1} составили 1.2 ± 0.4 , TAG_{S2} были равны 0.9 ± 0.7 , и TAG_{S3} составили 0.8 ± 1.1 , без статистически значимой разницы

По истечению 14 суток признаки воспалительного процесса в области сформированных анастомозов у животных группы AGs были равны 3.2 ± 0.5 , а в

в сериях TAG_{S1} (3.0±0.2), TAG_{S2} (3.1±0.3), и TAG_{S3} (3.3±0.7) данные показатели были почти идентичными, однако без статистически значимых различий.

Процесс образования коллагена в области сформированных анастомозов в группе AGs (1.9±0.3) был ниже в сравнении с серией TAG_{S3} (2.1±0.3), однако без статистически значимого различия ($p \geq 0.05$).

Показатели формирования фиброза в области сформированных анастомозов у животных группы AGs были равны 2.0±0.4, а в сериях TAG_{S1} (2.1±0.3) и TAG_{S2} (2.1±0.5) данный показатель был выше, однако без статистически значимых различий.

В дополнении, не было обнаружено статистически значимой разницы в показателях неоангиогенеза в области сформированных анастомозов, которые в группах AGs и в трех сериях группы TAGs, $p \geq 0.05$.

Таблица 15 - Микроскопическая оценка сформированных анастомозов, в двух группах на 14 сутки

14 Сутки					
Показатели	Группы исследований				p-значимость
	AGs	TAGs			
		TAGs 1 серия	TAGs 2 серия	TAGs 3 серия	
Эпителизация	1±0.2	1,2±0.4	0.9±0.7	0.8±1.1	$p \geq 0.05$
Воспалительный процесс	3.2±0.5	3.0±0.2	3.1±0.3	3.3±0.7	$p \geq 0.05$
Коллаген	1.9±0.3	1.7±0.8	1.9±0.6	2,1±0.3	$p \geq 0.05$
Фиброз	2.0±0.4	2.1±0.3	2.1±0.5	1,9±0.4	$p \geq 0.05$
Неоангиогенез	1.7±0.2	1.8±0.3	1.6±0.4	1.3±0.8	$p \geq 0.05$
p-значимость	$p \geq 0.05$	$p \geq 0.05$	$p \geq 0.05$	$p \geq 0.05$	

На 14 сутки у лабораторных животных в группы AGs признаки воспаления в стенке кишки уменьшались. С внутренней стороны (из просвета кишки) на слизистом слое сформировался плотный рубец со значительным воспалительным валом.

Гистологическая картина сформированных анастомозов на 14-е сутки в группе лабораторных животных группы AGs (Рисунок 22) характеризовались тем, что вдоль линии анастомоза определялись фибриновые отложения. Определялось формирование грубого, плотного соединительно-тканного рубца. Признаки эпителизации анастомоза определялись практически во всех случаях и по всей окружности соустья, однако полного восстановления структуры слизистого и подслизистого слоев не определялось.

На 14 сутки у лабораторных животных группы TAGs после перенесенной операции (Рисунок 23) явления воспалительного процесса в практически во всех слоях кишечной стенки все еще сохранялись. Тем самым практически во всех образцах в стенке кишки сохранялись признаки отека. Несмотря на наблюдаемую эпителизацию слизистой оболочки начало формирования соединительнотканного рубца только начинало проявляться.

Подслизистый слой в основном имел расширенное микроциркуляторное русло с признаками значительной отечности в зоне шва. Также, в некоторых участках продолжал формироваться соединительно тканый рубец.

Таким образом, процесс регенерации в области анастомоза происходило по типу первичного натяжения.

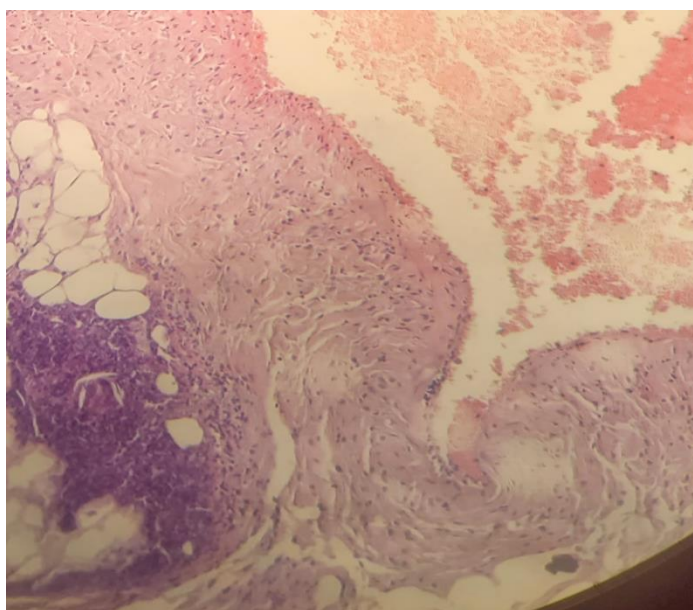


Рисунок 22 - Гистологическая картина сформированного анастомоза в группе животных AGs на 14 сутки. Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

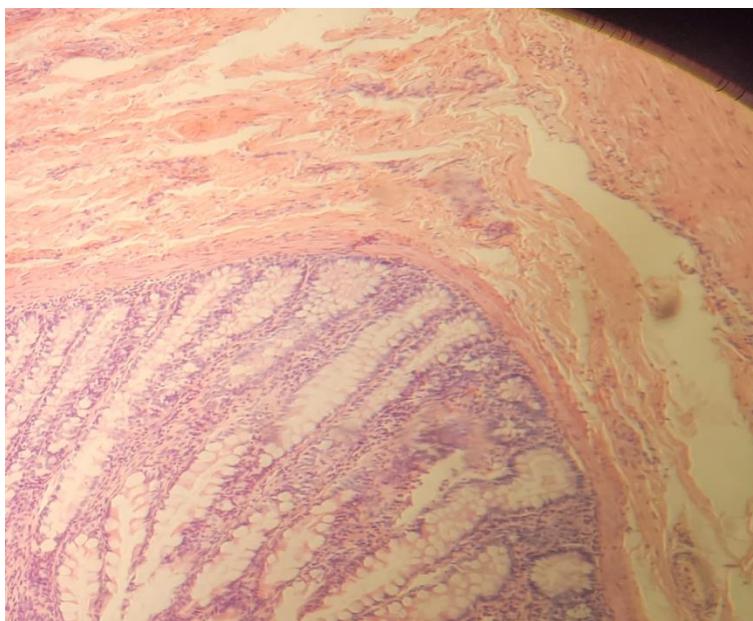


Рисунок 23 – Гистологическая картина сформированного анастомоза в группе животных TAGs на 14 сутки. Окраска Гематоксилин-эозин $\times 80$

Таким образом, результаты гистологической оценки на 3 и 14 сутки показали, что достоверных отличий в воспалительной - инфильтрационной реакции, в образовании коллагена и фиброза между группой AGs, где было проведено формирование анастомоза и группе TAGs, где также была применена трансдермальная миостимуляция передней брюшной стенки определено не было.

3.1.1.7 Характеристика деформационно-прочностных показателей резецированного участка кишки в группах сравнения

После подготовки образцов для проведения оценки деформационно-прочностных показателей (Рисунок 24), была проведена соответствующая ее оценка.



Рисунок 24 - Подготовка образца для проведения оценки деформационно-прочностных показателей

Результаты механических испытаний на растяжения резецированного участка тонкой кишки представлены на Рисунке 25. При уровне механического напряжения равного 0.216 МПа, показатели деформации в группе AG_s и TAG_s были на уровне 60 %, без статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

При уровне деформаций равного 80%, механическое напряжение в группах составило AG_s и TAG_s, 0.256 МПа и 0.327 МПа, соответственно, однако без статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

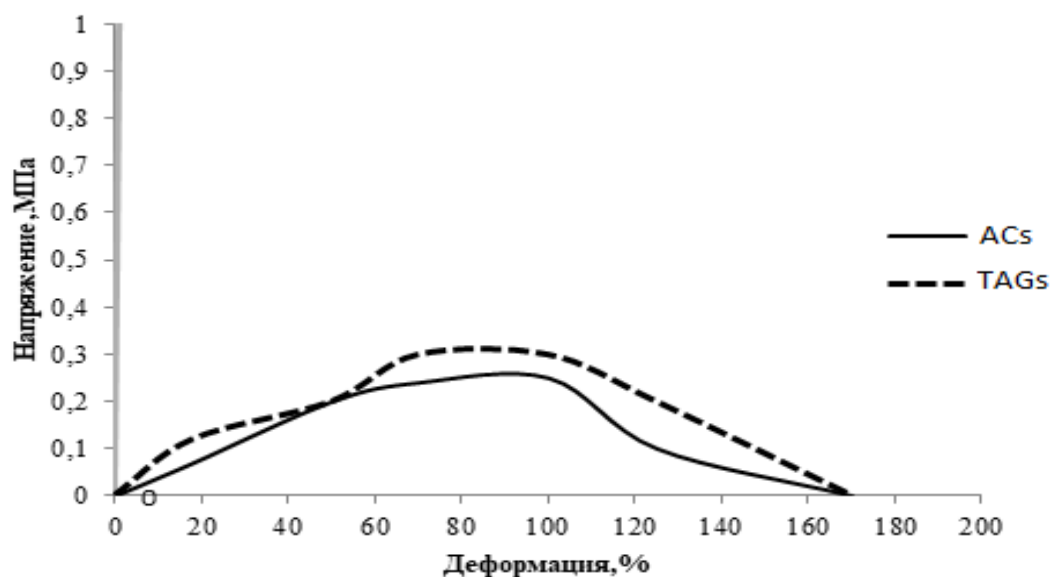


Рисунок 25 - Характеристика деформационно-прочностных показателей резецированного участка тонкой кишки в группах сравнения

3.1.2 Резюме

Оценка безопасности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки проводилась с применением визуальных, инструментальных и морфологических методов исследования (термометрия области передней брюшной стенки, измерение ректальной температуры, оценка болевой реакции по шкале Гримас, оценка перистальтики кишечника, измерение деформационно-прочностных показателей анастомоза, оценка заживления послеоперационной раны, гистологическое исследование образцов тонкой кишки).

При измерении температуры кожных покровов и при термометрии ректальным путем во всех исследуемых временных промежутках после проведения интервенции в сравнении с группой CG_S в группе животных серии TG_{S1} , TG_{S2} , TG_3 , показатели локальной температуры кожных покровов были статистически значимо повышенными. Также в период мониторинга температуры в течении 24 часов, когда была применена трансдермальная электрическая миостимуляция мышц передней брюшной стенки в группе животных серии TG_{S2} , где применялся параметр электрического тока равного частоте – 1-2 кГц, силе тока 10-15 мА), было отмечено ее сравнительно высокое повышение в отличие от других исследуемых групп, также внутри данной группы при увеличении времени проведения миостимуляции отмечалось достоверное увеличение показателей температуры кожных покровов ($p=0.001$).

Данное обстоятельство можно объяснить тем, что проведение трансдермальной электрической миостимуляции с частотой – 1-2 кГц и силой тока 10-15 мА оказывает свою эффективность ввиду повышения локального воздействия на активность мышц передней брюшной стенки. В свою очередь локальное повышение температуры кожных покровов области передней брюшной стенки оказала положительное влияние на увеличение перистальтики кишечника. Как было опубликовано в одной экспериментальной работе, местное прикладывание горячих влажных компрессов, к поясничной области, эффективно использовались для стимулирования перистальтики кишечника [201].

При сравнении болевой реакции у лабораторных животных группы контроля и групп серии где применялась трансдермальная электрическая миостимуляция мышц передней брюшной стенки по шкале Гримас у животных группы TG_S в сравнении с показателями болевой реакции в группе CG_S был отмечен сравнительно высокий уровень болевой реакции, что расценивалось статистически значимым различием ($p \leq 0,001$). Однако, необходимо также отметить, что в сравнении с баллами по шкале Гримас в группе TG_{S3} (частота электрического тока – 2-3 кГц, сила тока 15-20 мА) ощущение болевой реакции при трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки было статистически значимо выше в сравнении с баллами в группе животных TG_{S2} (частота электрического тока – 1-2 кГц, сила тока 10-15 мА), $p=0.05$. Данный факт объясняет, что в

сравнении с более высоким параметром электрического тока (сила тока 15-20 мА) применение трансдермальной электрической миостимуляции в течении 24 часов с силой тока 10-15 мА является безопасным (не вызывает сильной болевой реакции) и оптимальным в техническом плане для воспроизведения активизации.

По истечению 12 и 24 часов от начала оценки моторики желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных групп CG_S и трех серии группы TG_S , у животных группы CG_S показатели моторики желудка были статистически значимо ниже в сравнении с соответствующим показателем в сериях TG_{S1} , TG_{S2} , TG_3 , $p=0.001$. Данный факт показывает отсутствие отрицательного влияния, а к тому же наоборот, положительного эффекта от применения трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки, по причине усиления перистальтики кишечника.

В дополнении, определенная в нашем исследовании корреляция средней силы между температурой кожных покровов передней брюшной стенки и показателем моторики кишечника при применении трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки, со статистически значимой разницей ($r= 0,503$; $p = 0,001$) также указывает на применимость данного метода.

Согласно показателям заживления послеоперационной кожной раны на 14 сутки и сформированных анастомозов на 1, 3, 7 и 14 сутки, показателю регенерации послеоперационной раны в период наблюдения равных 3, 7 и 14 суткам статистически значимой разницы в группах сравнения AG_S и TAG_S не были выявлены. Эти показатели можно объяснить тем, что применение трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки не оказало отрицательного влияния на процесс заживления послеоперационной раны.

В характеристике деформационно-прочностных показателей резецированного участка кишки в группах сравнения AG_S и TAG_S данные показатели были в почти одинаковых промежутках, где статистически достоверных различий обнаружено не было. Этот факт также подтверждает факт отсутствия отрицательного влияния, а также безопасность применения трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки в эксперименте.

Таким образом, полученные результаты нашего экспериментального исследования по безопасности применения трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки с частотой электрического тока – 1-2 кГц и силой тока 10-15 мА показали безопасность и отсутствие нежелательных эффектов от применения данного профилактического метода.

3.2 Результаты II блока исследований по оценке эффективности применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки

Для проведения оценки процесса адгезии применялся метод экспертных оценок. Двадцать пять хирургов из 12 клиник г. Алматы дали свое согласие для участия в исследовании в качестве эксперта. Все хирурги были проинформированы о методе оценки спаечного процесса согласно шкале Canbaz Scoring System (CSS) (Рисунок 25).

Однако, хирурги не были осведомлены о дизайне исследования, что позволило объективизировать исследование.

Все 152 видеофайлов вскрытия были оценены каждым хирургом и занесены в протокол исследования. Всего было проанализировано 3800 протоколов – оценки процесса адгезии в четырех группах.

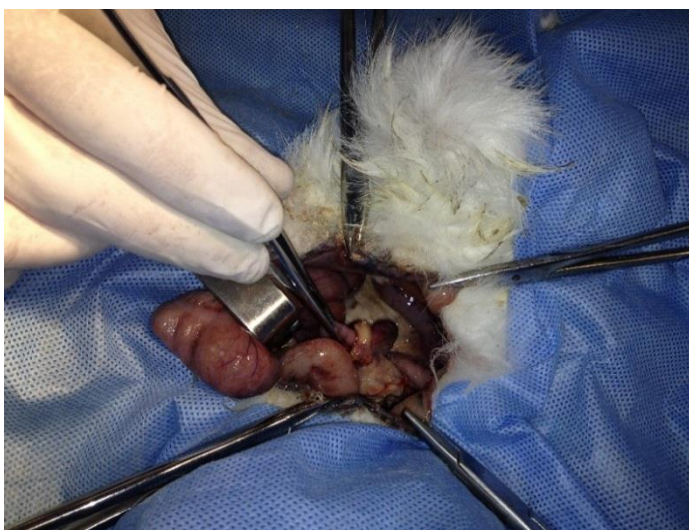


Рисунок 26 - Макроскопическая оценка спаечного процесса по шкале Canbaz

Коэффициент соответствия Кендалла был равен 0.062, значение ХИ-квадрат составил 21.549, что показывает значимость коэффициента и удовлетворительную согласованность (таблица 17).

Таблица 17 - Коэффициент соответствия Кендалла

N	3200
Коэффициент соответствия W Кендалла	0.062
ХИ-квадрат	21.549
Степень свободы	7
p-значимость	0.003

3.2.1 Результаты оценки спаечного процесса в исследуемых группах

В соответствии с баллами по шкале Canbaz в группе контроля СГ_Е, на 1-е сутки баллы были равны $1,6 \pm 0,2$. В группе SF_Е на 1-й день баллы тяжести адгезии по шкале Canbaz составили $0,7 \pm 0,2$.

Однако в соответствии со шкалой оценки тяжести спаечного процесса Canbaz (CSS) было определено, что спустя 1 день после моделирования

спаечного процесса, существенной статистически значимой разницы по баллам между группами SF_E (0,7 ± 0,2) и TES_E (0,89 ± 0,2) не определялось (p = 0,215). В группе животных STES_E индекс адгезии составил 0,2 ± 0,11 на 1-е сутки (Рисунок 27).

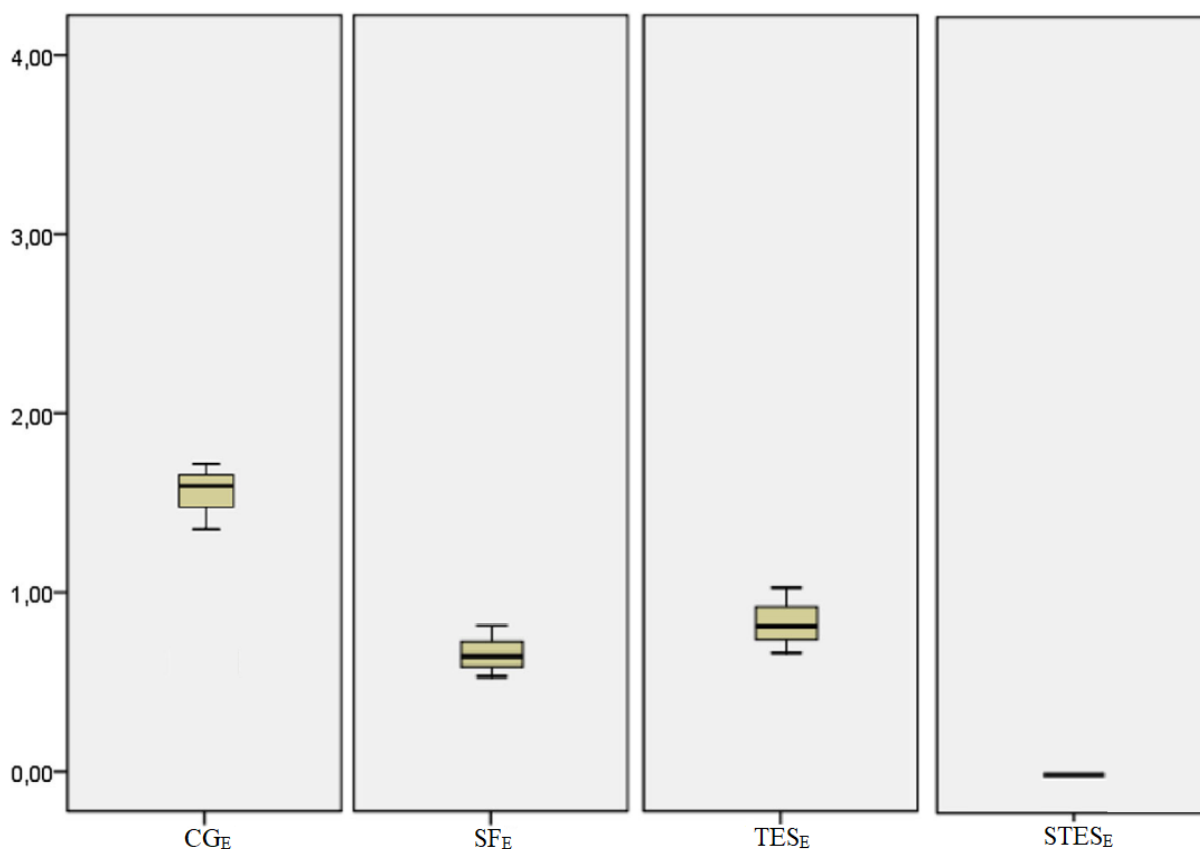


Рисунок 27 - Динамика процесса образования спаек у лабораторных животных группы CG_E, SF_E, TES_E и STES_E на 1-е сутки

Макроскопическая картина брюшной полости у групп CG_E на 1 сутки послеоперационного периода характеризовалась отёчностью окружающих тканей, отмечались единичные межкишечные спайки. В группе животных SF_E спайки представлялись также в виде единичных тяжей. Выраженные признаки спаечного процесса брюшной полости у животных групп TES_E и STES_E на 1 сутки послеоперационного периода отсутствовали (Рисунок 28).

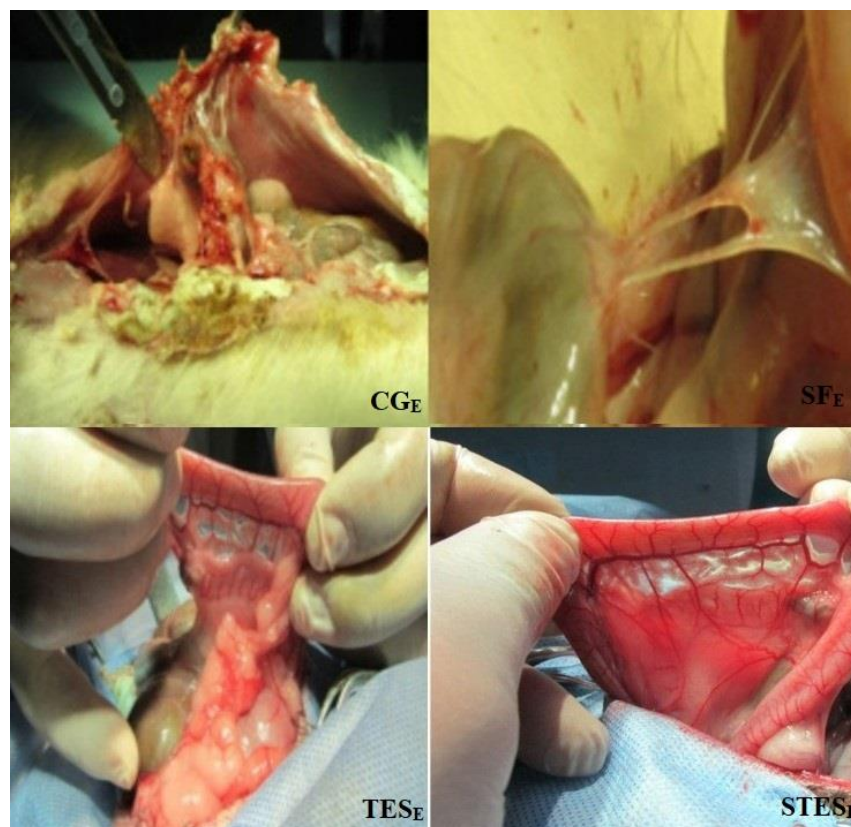


Рисунок 28- Макроскопическая картина спаечного процесса у лабораторных животных группы CG_E , SF_E , TES_E и $STES_E$ на 1-е сутки

На 1 сутки послеоперационного периода гистологическая картина брюшной полости у групп CG_E характеризовалась умеренной лейкоцитарной инфильтрацией (Рисунок 29). Клеточный состав состоял из большого количества фибробластов, макрофагов, а также лейкоцитов. В спайках отмечались явления выраженного отёка, очаговые массивные кровоизлияния, явления неоангиогенеза. В группе животных SF_E образованные спайки отличались наличием умеренного отека, фокальных кровоизлияний, и умеренного фиброза (Рисунок 30). Через 1 сутки после моделирования процесса у животных групп TES_E (Рисунок 31) и $STES_E$ (Рисунок 32) гистологические признаки формирования спаечного процесса брюшной полости не наблюдались.

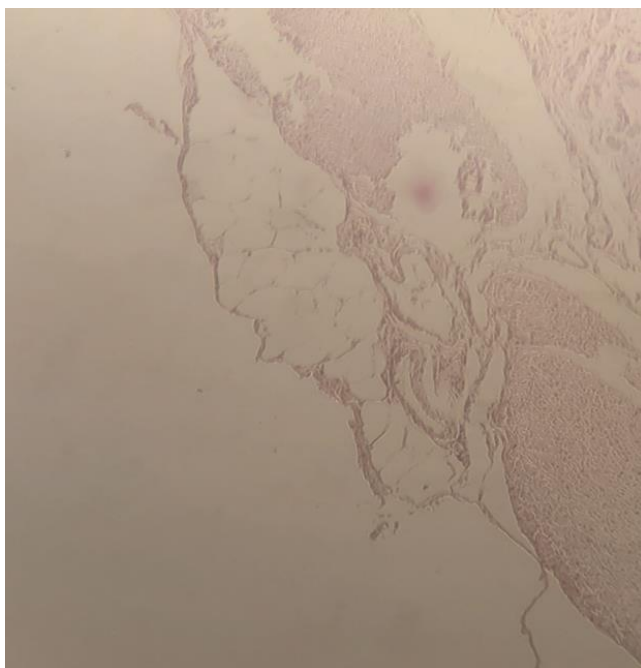


Рисунок 29 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы CG_E на 1-е сутки после моделирования адгезивного процесса



Рисунок 30 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы SF_E на 1-е сутки после моделирования адгезивного процесса

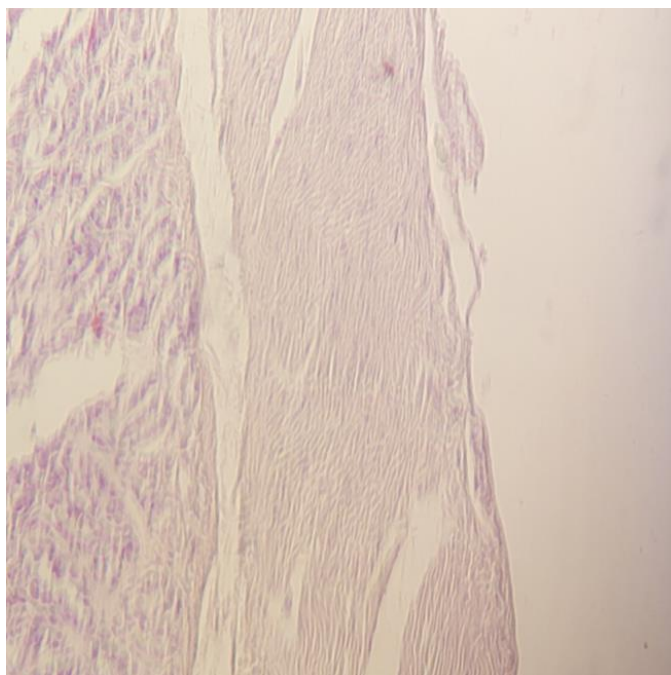


Рисунок 31 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы TES_E на 1-е сутки после моделирования адгезивного процесса



Рисунок 32 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы $STES_E$ на 1-е сутки после моделирования адгезивного процесса.

На 3 сутки в группе CG_E баллы адгезии по шкале Canbaz были равны $2 \pm 0,1$, а в группе SF_E данный показатель был равен $1,25 \pm 0,2$. На 3-й день в группе лабораторных животных TES_E , признаки спаечного процесса определялись ($0,86 \pm 0,2$) в меньшей степени в сравнении с показателями

полученными на 1-е сутки ($0,89 \pm 0,2$), без статистически значимой разницы ($p = 0,314$). На 3 сутки по шкале Canbaz в группе $STES_E$, индекс адгезии был равен $0,256 \pm 0,3$ (Рисунок 33).

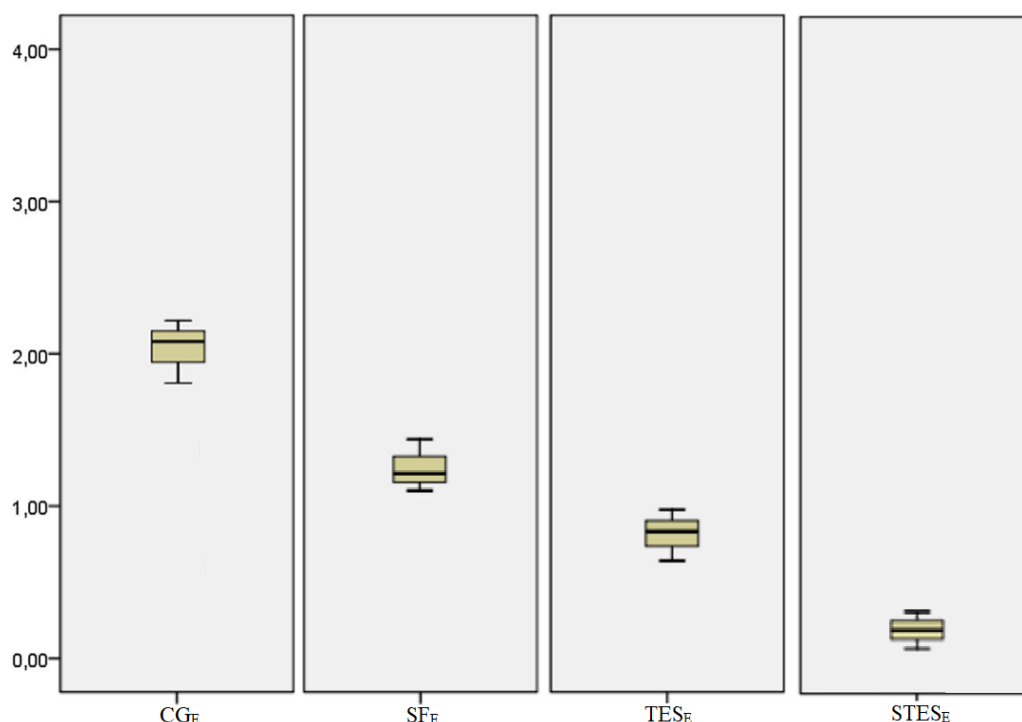


Рисунок 33 - Динамика процесса образования спаек у лабораторных животных группы CG_E , SF_E , TES_E и $STES_E$ на 3-е сутки

Через 3 суток после моделирования спаечного процесса брюшной полости макроскопическая картина окружающей ткани брюшной полости у животных групп CG_E характеризовалась отёчностью окружающих тканей, единичными межкишечными и спайками, ограниченными петлями кишечника и брюшной стенкой, отмечалась богатая васкуляризация и некоторая деформация образованных спаек. Макроскопическая картина брюшной полости у животных группы SF_E состояла из единичных висцеро-висцеральных и висцеро-париетальных спаек, спайки имели рыхлую структуру, без выраженных признаков васкуляризации. В группе животных TES_E на 3 сутки от начала эксперимента были отмечены единичные висцеро-висцеральные спайки, без признаков деформации и васкуляризации. У животных группы $STES_E$ на 3 сутки послеоперационного периода признаки адгезивного процесса полностью отсутствовали (Рисунок 34).

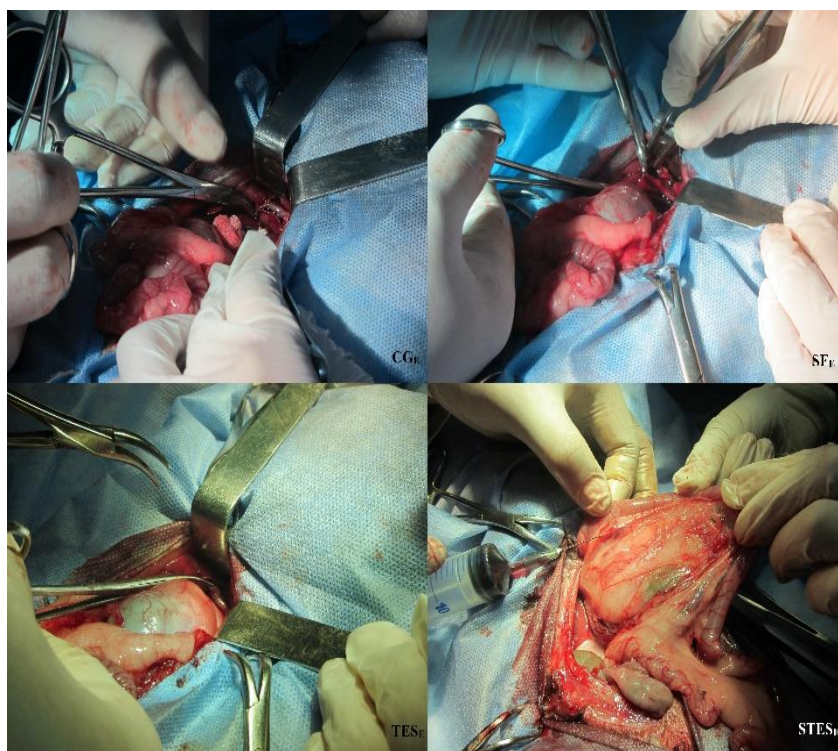


Рисунок 34 - Макроскопическая картина спаечного процесса у лабораторных животных группы CG_E , SF_E , TES_E и $STES_E$ на 3-е сутки

На 3 сутки послеоперационного периода гистологическая картина брюшной полости у групп CG_E характеризовалась выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, с массивным определением фибробластов, макрофагов и лейкоцитов. В спайках отмечались явления выраженного отёка, массивные кровоизлияния, явления неоангиогенеза и фиброза (Рисунок 35).

В группе животных SF_E сформированные спайки отличались наличием умеренного отека, фокальных кровоизлияний, и умеренного фиброза (Рисунок 36). У исследуемых животных группы TES_E в гистологических образцах присутствовала незначительная лейкоцитарная инфильтрация, без признаков неоангиогенеза и фиброза (Рисунок 37). У группы животных $STES_E$ гистологические признаки формирования спаечного процесса брюшной полости также отсутствовали (Рисунок 38).



Рисунок 35 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы CG_E на 3-е сутки после моделирования адгезивного процесса



Рисунок 36- Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы SF_E на 3-е сутки после моделирования адгезивного процесса



Рисунок 37- Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы TES_E на 3-е сутки после моделирования адгезивного процесса

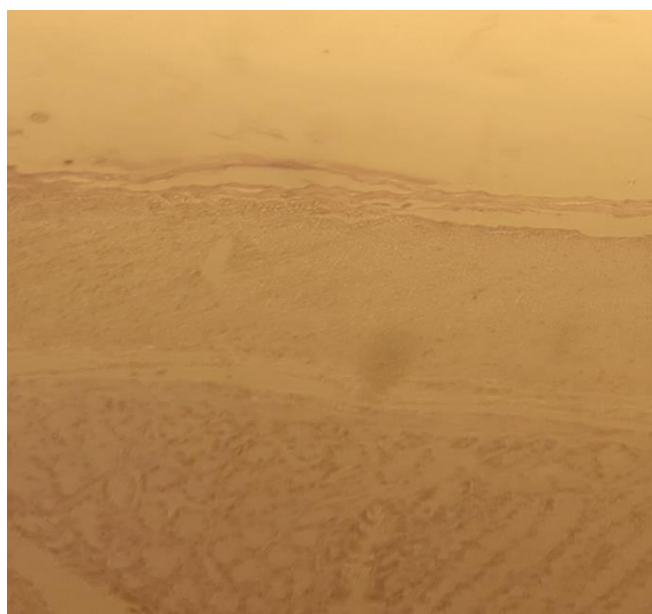


Рисунок 38 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы $STES_E$ на 3-е сутки после моделирования адгезивного процесса

Через 7 суток от момента моделирования спаечного процесса в группе контроля без применения противоспаечных средств показатель тяжести спаечного процесса был равен $2,8 \pm 0,2$, а в группе SF_E степень адгезии по шкале Canbaz составил $2,1 \pm 0,1$. В группах TES_E и $STES_E$ данные показатели были равны $0,97 \pm 0,2$ и $0,14 \pm 0,1$, соответственно (Рисунок 39).

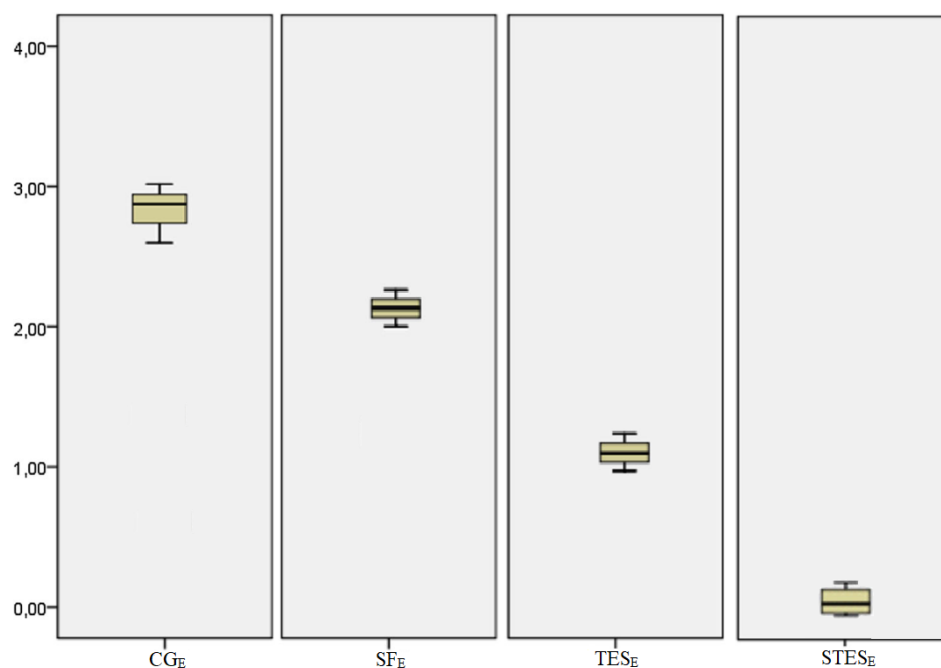


Рисунок 39- Динамика процесса образования спаек у лабораторных животных группы CG_E, SF_E, TE_E и STES_E на 7-е сутки

Спустя 7 суток от момента моделирования спаечного процесса макроскопическая картина брюшной полости животных групп CG_E характеризовалась отёчностью окружающих тканей, определялись обильно васкуляризированные шнуровидные и плоскостные тяжи, связывающие париетальный листок и петли кишечника.

Визуальная характеристика брюшной полости у животных группы SF_E отличалась сохранением единичных висцеро-висцеральных и висцеро-париетальных спаек, рыхлой структурой, с единичными вариантами васкуляризации. На 7 сутки от начала эксперимента в группе животных TE_E, где применялась трансдермальная миостимуляция передней брюшной стенки единичные висцеро-висцеральные спайки были сохранены, однако без признаков деформации и васкуляризации. На 7 сутки послеоперационного периода у животных группы STES_E признаки спаечного процесса также отсутствовали (Рисунок 40).

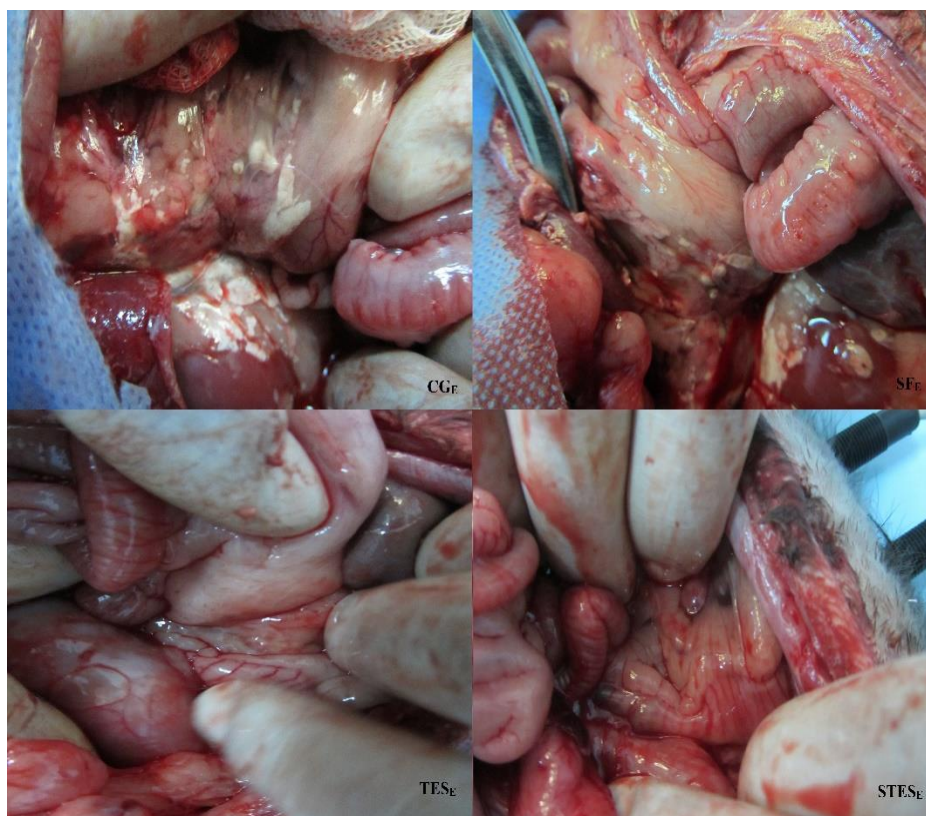


Рисунок 40 – Макроскопическая картина спаечного процесса у лабораторных животных группы CG_E , SF_E , TES_E и $STES_E$ на 7-е сутки

На 7 сутки послеоперационного периода образцы гистологического материала брюшной полости в группе животных CG_E отличались наличием в спайках и околоспаечной области признаков отёка, прогрессированием неоангиогенеза и перивазального кровоизлияния (Рисунок 41).

Основной компонент которых состоял из соединительной ткани, состоящих из тонких пучков коллагеновых волокон, и немногочисленных кровеносные капилляров. В группе животных SF_E сформированные спайки отличались наличием умеренного фиброза (Рисунок 42). У исследуемых животных группы TES_E в гистологических образцах определялись единичные спайки, без признаков неоангиогенеза и фиброза (Рисунок 43). В группе животных $STES_E$ гистологические признаки формирования спаечного процесса брюшной полости также отсутствовали (Рисунок 44).

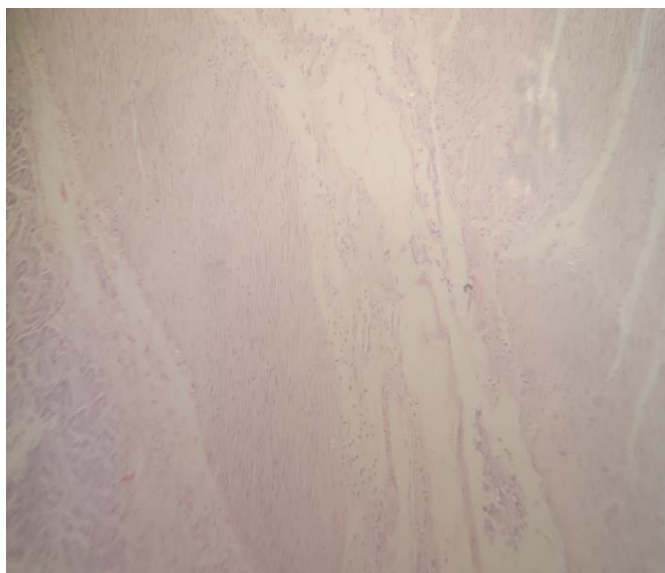


Рисунок 41 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы CG_E на 7-е сутки после моделирования адгезивного процесса

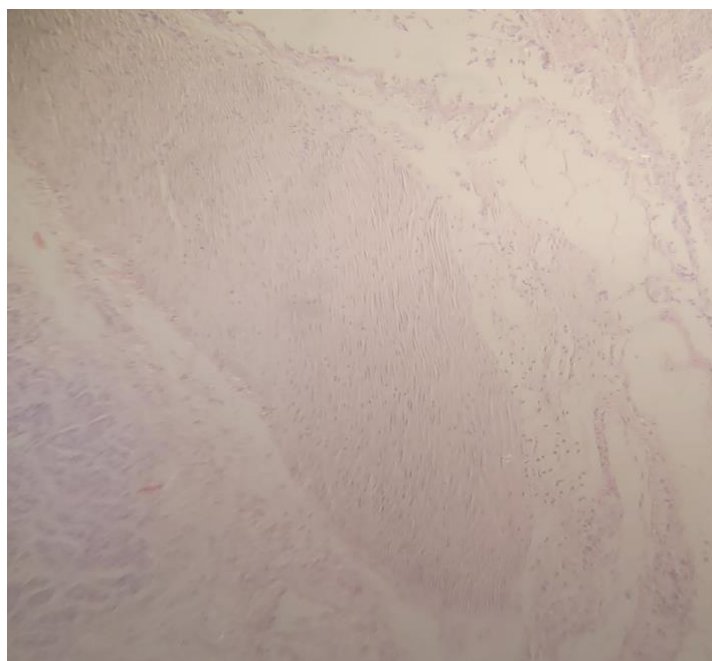


Рисунок 42 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы SF_E на 7-е сутки после моделирования адгезивного процесса

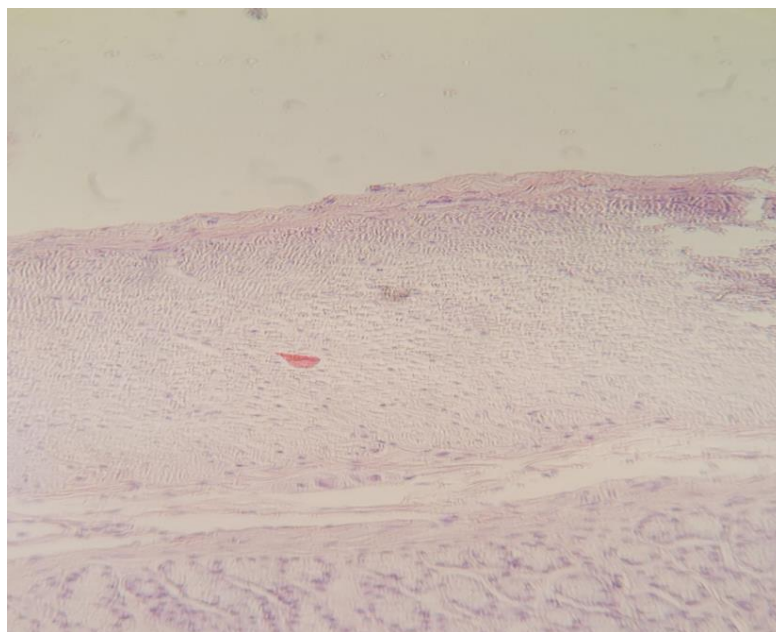


Рисунок 43- Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы TES_E на 7-е сутки после моделирования адгезивного процесса

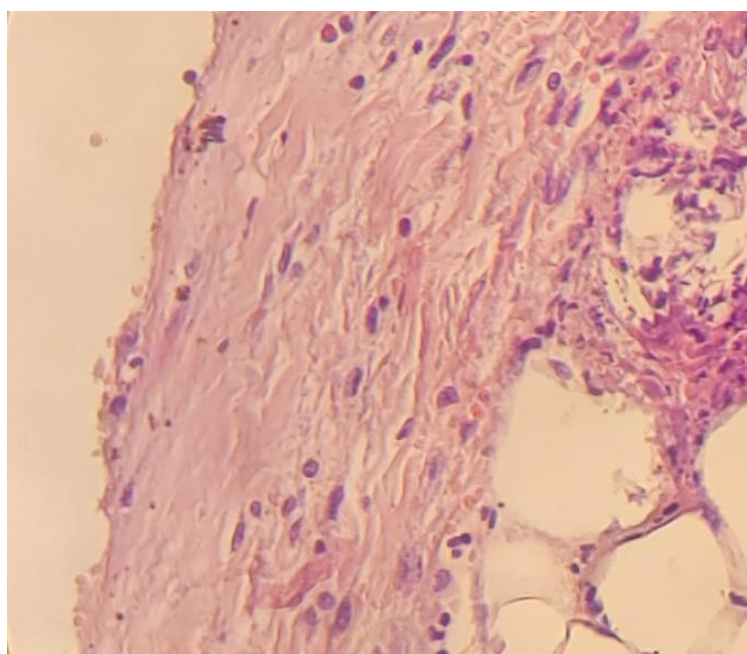


Рисунок 44 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы $STES_E$ на 7-е сутки после моделирования адгезивного процесса.

По истечению 14 суток баллы по шкале Canbaz в группе контроля CG соответствовали $3,6 \pm 0,2$, а в группе SF_E степень адгезии по данной шкале составили $2,2 \pm 0,2$. Характеристика спаечного процесса в группе TES_E на 7-й ($0,97 \pm 0,2$) и 14-й ($0,96 \pm 0,21$) день не имели существенной разницы, а в группе $STES_E$ данный показатель был равен $0,3 \pm 0,135$.

Результаты показали достоверное снижение спаечного процесса у лабораторных животных группы TES_E на 1, 3, 7 и 14 сутки по сравнению с таковыми в группе контроля CG_E ($p = 0,02$) и на 3, 7, 14 сутки по сравнению с SF_E группой лабораторных животных ($p = 0,03$).

Также, было отмечено значительное снижение адгезионного процесса в группе животных $STES_E$ на 1, 3, 7 и 14 сутки в сравнении с лабораторными животными групп CG_E ($p = 0,001$), SF_E ($p = 0,001$) и TES_E ($p = 0,01$) (Рисунок 45).

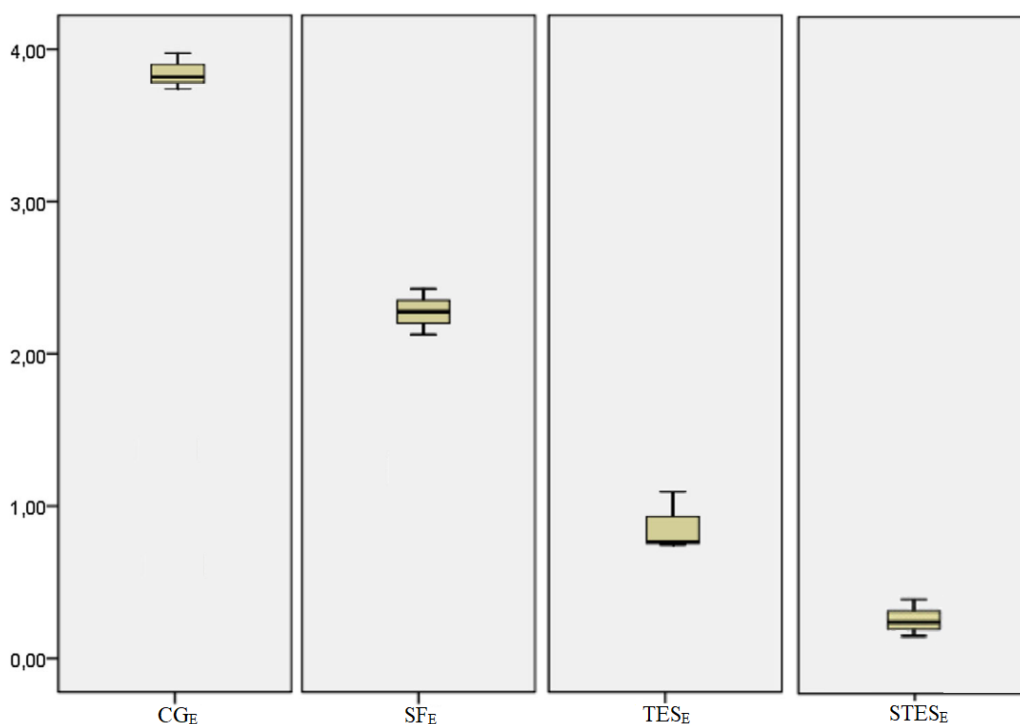


Рисунок 45 - Динамика процесса образования спаек у лабораторных животных группы CG_E , SF_E , TES_E и $STES_E$ на 14-е сутки

Согласно результатам макроскопической оценки спаечного процесса через 14 дней в исследуемых группах, в группе CG_E после 14 дней, спайки становились более массивными.

На 14-й день спаечный процесс был представлен массивными спайками (межкишечными/кишечно-кишечными с брюшной стенкой), спайки были густо васкуляризированы и деформированы. В группа SF_E на 14-е сутки после моделирования спаечного процесса были выявлены единичные спайки в которые были представлены в основном висцеро-висцеральными спайками. Кроме того, мы также наблюдали висцеро-париетальные спайки.

В группе животных TES_E на 14 сутки от начала эксперимента висцеро-висцеральные спайки были редкими и не были деформированными. В группе лабораторных животных $STES_E$, где применялся противовоспалительный препарат Сепрафилм и в комбинации с трансдермальной электростимуляцией мышц

живота показала, что через 14 суток после моделирования адгезивного процесса отмечалось полное отсутствие спаек (Рисунок 46).

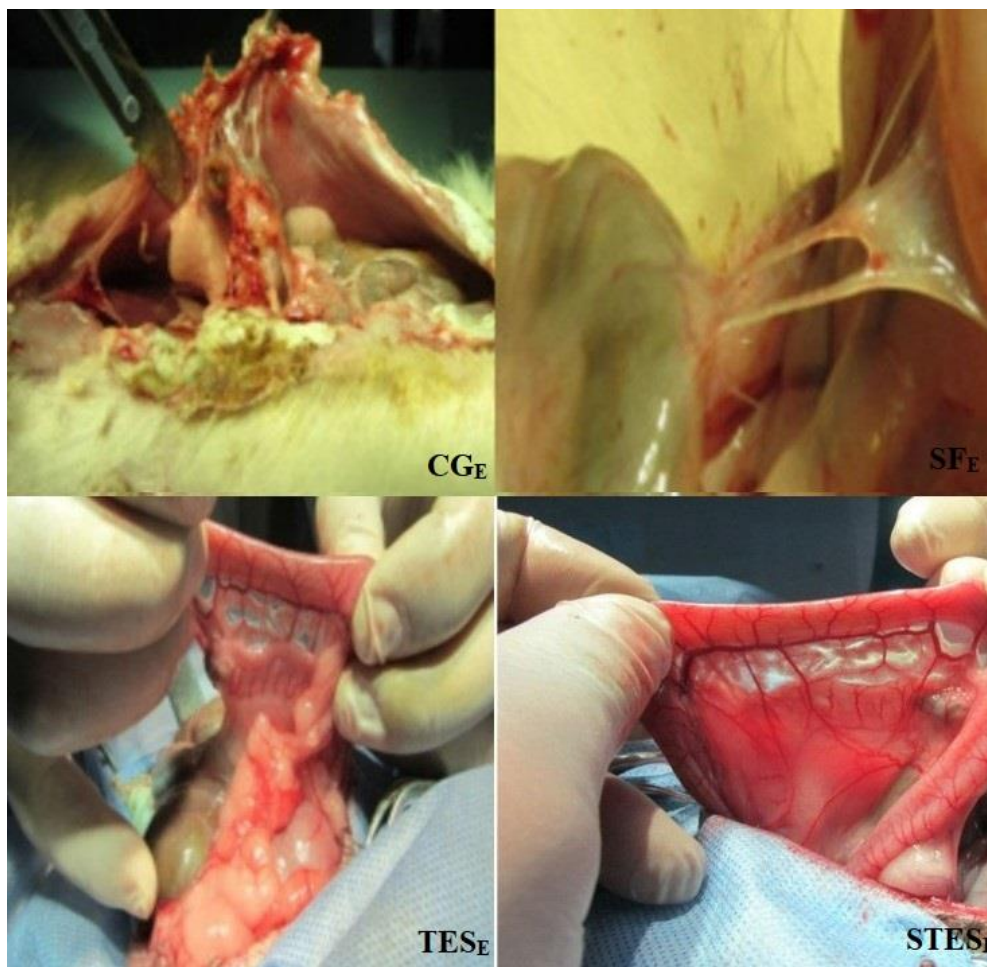


Рисунок 46 - Макроскопическая картина спаечного процесса у лабораторных животных группы CG_E , SF_E , TES_E и $STES_E$ на 14-е сутки

По истечению 14 суток после моделирования спаечного процесса брюшной полости в образцах гистологического материала брюшной полости в группе животных CG_E в спайках определялось большое количество кровеносных сосудов, спайки были представлены волокнистой соединительной тканью со скудным клеточным составом невоспалительного характера, с отсутствием отека. В единичных случаях в париетальной брюшине наблюдалось разрастание рыхлой соединительной ткани (Рисунок 47).

В группе животных SF_E сформированные спайки отличались наличием умеренного фиброза (Рисунок 48). У исследуемых животных группы TES_E в гистологических образцах определялись единичные спайки, без признаков неоангиогенеза и фиброза (Рисунок 49). В группе животных $STES_E$ гистологические признаки формирования спаечного процесса брюшной полости также отсутствовали (Рисунок 50).

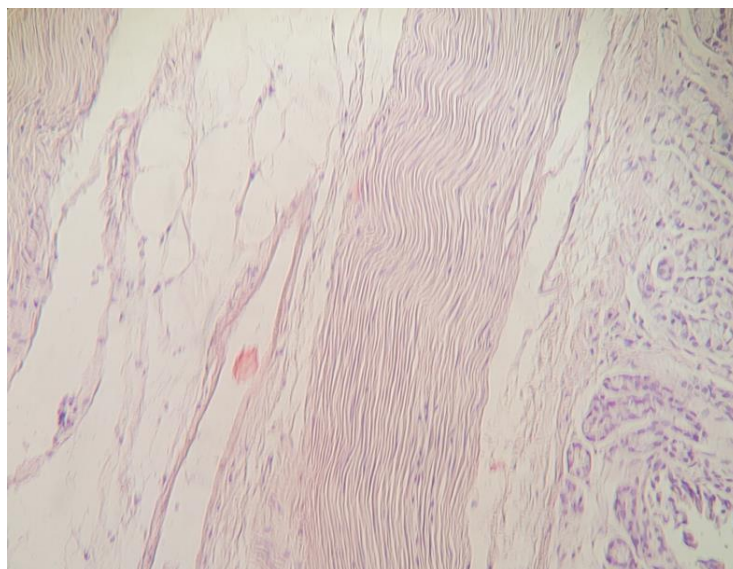


Рисунок 47 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы CG_E на 14-е сутки после моделирования адгезивного процесса

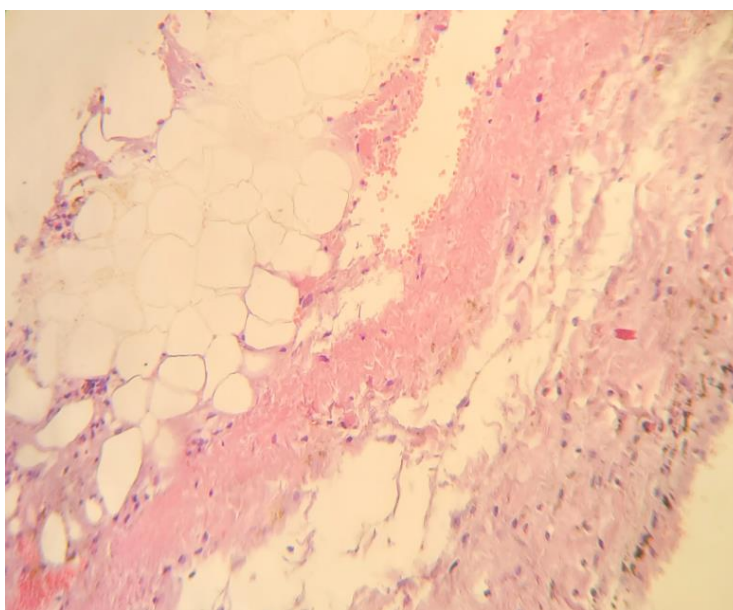


Рисунок 48 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы SF_E на 14-е сутки после моделирования адгезивного процесса

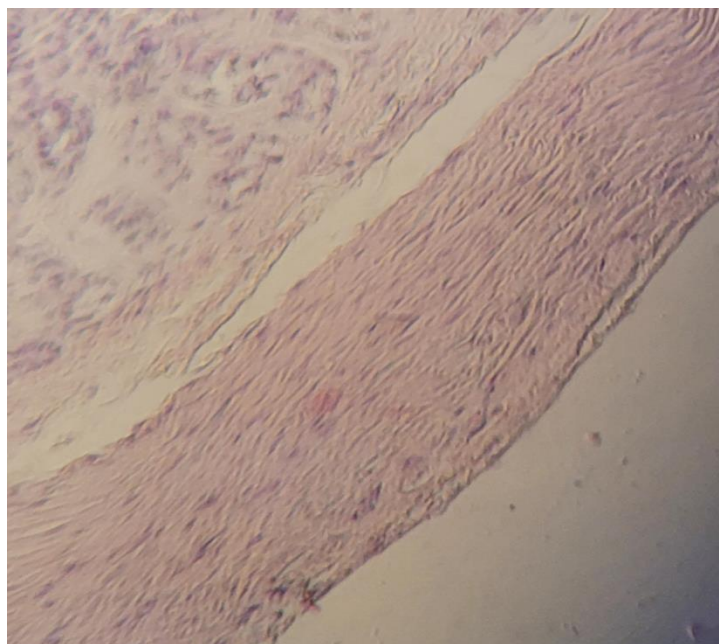


Рисунок 49- Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы TES_E на 14-е сутки после моделирования адгезивного процесса

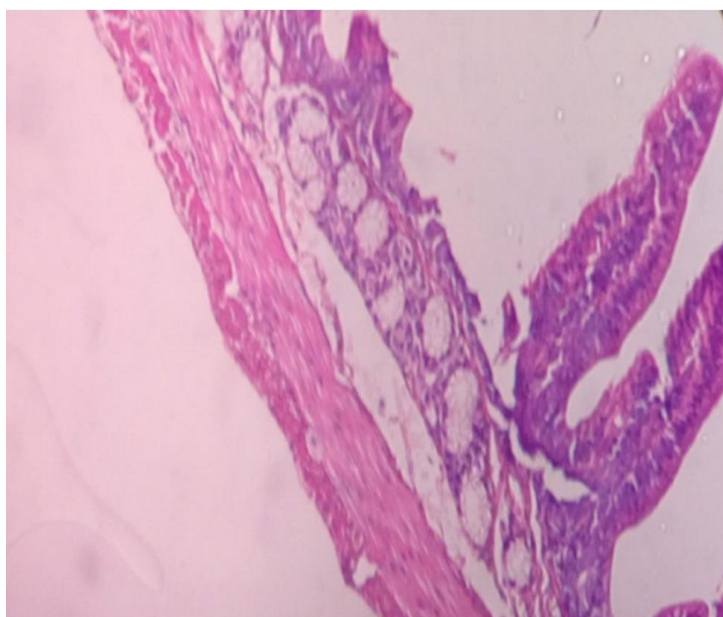


Рисунок 50 - Гистологическая картина брюшной полости у лабораторных животных группы STES_E на 14-е сутки после моделирования адгезивного процесса

3.2.2 Результаты гистопатологического исследования

Для гистологического исследования сегмента тонкой кишки, каждый слой кишки оценивали отдельно по таким показателям как воспаление, фиброз и сосудистая пролиферация.

Результаты гистопатологического исследования образцов на наличие признаков воспаления, фиброза и пролиферации сосудов слизистой оболочки, подслизистой оболочки и серозных оболочек представлены на Рисунке 51.

Между группами лабораторных животных CG_E , SF_E и TES_E была отмечена значительная разница в фиброзе ($p = 0,002$, $p = 0,012$, $p = 0,009$) и воспалении ($p = 0,015$, $p = 0,04$, $p = 0,021$) слизистой, подслизистой и серозной оболочки, соответственно. Однако существенной разницы между этими группами по характеру сосудистой пролиферации слизистой, подслизистой и серозной оболочки обнаружено не было ($p = 0,128$, $p = 0,059$, $p = 0,076$).

Контрольная группа (CG_E) имела самые низкие индексы характеристик фиброза и воспаления слизистой, подслизистой и серозной оболочек, однако у них достоверных различий в сравнении с группой TES_E обнаружено не было ($p = 0,201$).

В группе лабораторных животных TES_E , где применялась только методика чрескожной электромиостимуляции передней брюшной стенки, характер фиброза и воспаления всех оболочек тонкой кишки было достоверно ниже, чем в группах SF_E и $STES_E$ ($p = 0,049$).

Полученные гистологические данные показывают, что четвертая группа ($STES_E$) лабораторных животных не имела существенных различий в характеристиках фиброза, воспаления и пролиферации сосудов слизистой, подслизистой и серозной оболочки в сравнении со второй группой (SF_E) лабораторных животных ($p = 0,154$).

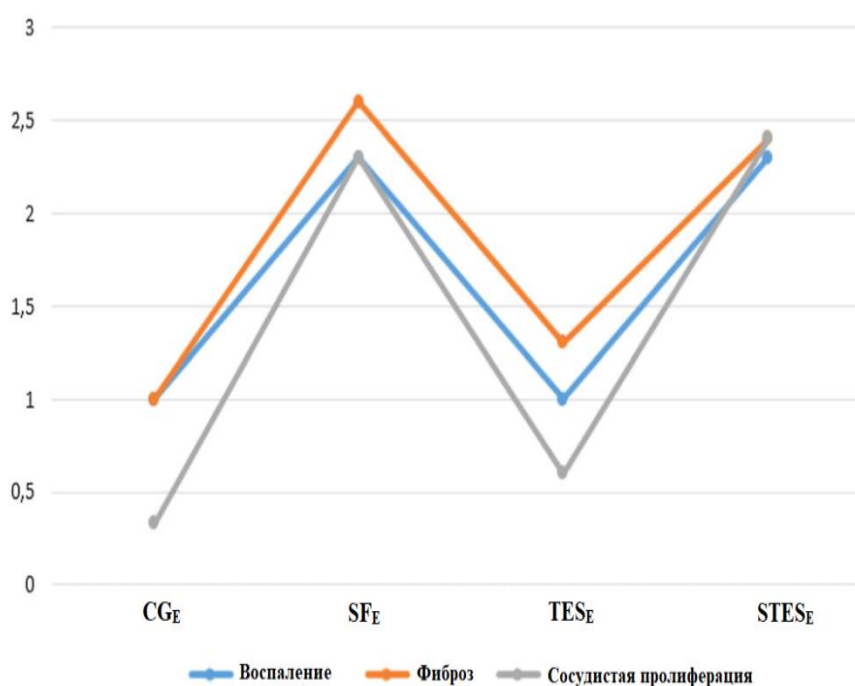


Рисунок 51- Гистопатологическое исследование образцов на наличие признаков воспаления, фиброза и пролиферации сосудов слизистой оболочки, подслизистой оболочки и серозных оболочек

3.3 Резюме

Оценка эффективности трансдермальной электрической миостимуляции передней брюшной стенки проводилась на животной модели и были изучены три метода профилактики спаек, такие как использование противоспаечного барьера Seprafilm®, применение трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки, а также их комбинация.

Все видеофайлы процесса вскрытия брюшной полости животных исследуемых групп были изучены и оценены независимыми хирургами, что говорит об объективности проведенной оценки спаечного процесса.

Анализ динамики спаечного процесса по шкале Canbaz Scoring System (CSS) показал, что в группе лабораторных животных SF_E, применявших антиадгезионное средство Seprafilm®, наблюдалось достоверное снижение спаечного процесса по сравнению с контрольной группой CG_E ($p < 0,01$). Характерно, что через 24 ч после моделирования, адгезионный процесс был незначительным, и даже к 14 суткам оставался умеренным. Оценка спаечного процесса на 7-е сутки не показала достоверной разницы ($p < 0,062$) с 14-ми сутками ($p < 0,062$). Основным фактором, способствующим активизации перистальтики кишечника после абдоминальных операций, является ранняя активизация больного. В тех случаях, когда это невозможно сделать, могут наступить паралич кишечника и атония области операционной раны, а больной может стать предрасположенным к спаечным процессам. Для имитации такого состояния в нашем исследовании всех лабораторных животных сразу после индукции фиксировали на аппарате на 24 ч, тем самым воспроизводя атонию брюшной полости. Применение трансдермальной электрической миостимуляции мышц живота позволило смоделировать раннюю физическую активацию, что продемонстрировало положительную динамику в профилактике спаечного процесса.

Динамика спаечного процесса в группе TES_E лабораторных животных с применением трансдермальной электрической миостимуляции мышц живота показала достоверно сниженные показатели по сравнению с группой SF_E ($p \leq 0,05$), за исключением 1 суток ($p = 0,215$). Возможно, это было связано с тем, что низкая скорость развития спаек в группе TESE является результатом механических движений внутрибрюшного содержимого из-за мышечных движений, вызванных электрической стимуляцией. Непрерывная электрическая миостимуляция могла предотвратить контакт поверхностей друг с другом в раннем послеоперационном периоде (в критическом периоде с высоким риском развития слипаний и формирований спаек). Наши данные показали, что слабые фибриновые спайки, образовавшиеся в течение 24 часов, не разрушались, а скорее не могли эффективно сливаться друг с другом для образования спайки.

Комбинация Seprafilm® и трансдермальной электрической миостимуляции живота (STES_E) в качестве профилактики спаек оказалась очень эффективной в полном предотвращении спаек. Было отмечено значительное снижение адгезионного процесса в группе животных STES_E на 1,

3, 7 и 14 сутки в сравнении с лабораторными животными групп CG_E ($p = 0,001$), SF_E ($p = 0,001$) и TES_E ($p = 0,01$).

Гистопатологическое исследование в группах CG_E и TES_E показало низкие значения фиброза и воспаления по сравнению с группами SF_E и $STES_E$. По-видимому, это связано с применением препарата Seprafilm® в обеих группах, что существенно повлияло на конечные результаты. Группа $STES_E$ не показала достоверных различий в уровне фиброза, воспаления и пролиферации сосудов слизистой, подслизистой и серозной оболочек по сравнению с группой лабораторных животных SF_E ($p = 0,154$). Использование Seprafilm® в комбинированном лечении с трансдермальной электрической миостимуляцией показало эффективность (комбинированное лечение по сравнению с другими группами, $p < 0,039$).

Таким образом, учитывая безопасность и отсутствие побочных эффектов от применения трансдермальной электрической миостимуляции в профилактике спаечного процесса брюшной полости, результаты нашего исследования отмечают высокую эффективность трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки в комбинации с антиадгезивным барьером Seprafilm®.

4 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ МИОСТИМУЛЯЦИИ МЫШЦ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

4.1 Оценка безопасности и эффективности противоспаечных средств

Частота развития спаечной болезни может достигать 20% при открытой хирургии и от 1% до 100% при лапароскопии в зависимости от основного заболевания [202]. Большой сальник вовлечен в 80% случаев послеоперационных внутрибрюшных спаек, кишечник - только примерно в 50% [19, p-770].

Перитонеальные спайки являются основной причиной 32% случаев острой кишечной непроходимости и 65-75% случаев непроходимости тонкой кишки [203]. Это осложнение составляет 2,6—3,3% из всех показаний к лапаротомии [204]. Количество предыдущих операций на брюшной полости увеличивает развитие перитонеальных спаек. Интервал между первоначальной абдоминальной операцией и первым эпизодом острой непроходимости тонкой кишки сильно варьируется от восьми дней до 60 лет со средним интервалом 3,7—8,9 года [205].

Необходимость резекции кишечника во время повторного вмешательства при непроходимости тонкой кишки колеблется от 5,7 до 23,2% [59, p-1244].

Послеоперационная боль из-за спаек является спорным понятием, и ее определение остается неточным и часто не уточняется в многочисленных исследованиях на эту тему [206]. Поэтому его фактическая распространенность неизвестна. Лапароскопия играет как диагностическую, так и терапевтическую роль, поскольку она позволяет распознавать и одновременно лечить причину боли, хотя адгезиолиз может привести к повторному образованию спаек [207]. В любом случае, польза от обширного адгезиолиза при лечении пациентов с хронической болью в животе и диффузными спайками не была доказана [202, p-29, 208].

Также, немаловажным является и экономическая часть применяемых методов или средств составляющих затраты системы здравоохранения [57, p-260]. Масштабы экономических последствий спаек часто игнорируются. В исследованиях изучалось экономическое воздействие спаек и связанных с ними осложнений. Это связано с тем, что длительное пребывание в больнице из-за спаечной непроходимости тонкой кишки, также другие отрицательные последствия увеличивают затраты государственного бюджета [209, 210].

Тремя основными принципами уменьшения спаек на сегодняшний день являются: уменьшение травмы брюшины; медицинские вмешательства в баланс образования / распада фибрина и барьеры, препятствующие соединению органов с другими структурами в брюшной полости и, таким образом, образованию спаек [211]. Способ профилактики спаечного процесса также должен быть нетоксичным, и не оказывать влияние на другие процессы

заживления, такие как заживление ран и анастомозов, ни влияют на иммунные функции брюшины. Учитывая ее предполагаемую эффективность профилактика спаечного процесса также должна быть легко применяемой в необходимой области [212, 213].

С 1930-х годов было опробовано множество видов профилактических средств лишь немногие из них получили клиническое применение. Экспериментальные исследования, предотвращающие адгезию, также отличаются по своему дизайну и оценочным баллам, что затрудняет интерпретацию и сравнение исследований. Кроме того, многие модели имеют высокое стандартное отклонение, что по этой причине ставит под сомнение актуальность результатов с умеренными эффектами.

Фармакологические средства нацелены на модификацию воспалительной реакции (ограничение отложения фибрина), усиление абсорбции фибрина и подавление активности фибробластов [214]. Барьеры используются для предотвращения прикрепления травмированной поверхности брюшины во время процесса заживления, чтобы предотвратить прилипание тканей [215].

Нужно отметить то, что фармакологический подход к профилактике и лечению спаек брюшины все еще находится на экспериментальной стадии [216]. Были предложены и изучен ряд препаратов, антиадгезионных барьеров, но ни один из них не считался эффективным и безопасным средством в полной мере [217].

Противовоспалительная терапия, по-видимому, является важной частью мероприятий против образования спаек [218]. Экспериментально были протестированы противовоспалительные препараты, включая кортикостероиды, антигистаминные препараты, умеренные НПВП, а также новые ингибиторы ЦОГ-2. Были достигнуты некоторые экспериментальные результаты, но проблемы связанные с нарушением заживления ран подняли вопросы о целесообразности использования противовоспалительных препаратов в качестве профилактики спаек в брюшной полости [219].

Усиленное воспаление, в свою очередь, усугубляет окислительный стресс, в конечном итоге вызывая коагуляцию и образование фибрина, которые непосредственно ускоряют образование адгезии [220, 221]. Результаты некоторых исследований показывают, что индуцированная гипоксией экспрессия ЦОГ-2 в перитонеальных фибробластах участвует в образовании внутрибрюшных спаек. Ингибирование ЦОГ-2 предотвращает послеоперационные внутрибрюшные спайки за счет подавления воспалительных цитокинов [222].

Таким образом, ингибитор ЦОГ-2 парекоксиб согласно ранее проведенному исследованию применялся для предотвращения образования послеоперационных спаек [222, p-3092]. Его применение было оправдано тем, что угнетение послеоперационной перистальтики кишечника может привести к увеличению количества спаек [223], и в исследовании особое внимание было уделено перистальтике тонкой кишки и заживлению кишечных анастомозов у экспериментального животного; было обнаружено, что не было никакого

неблагоприятного влияния парекоксиба на послеоперационное восстановление [224]. Экспериментальные результаты хорошие, но доза, необходимая для достижения эффекта, привела к геморрагическому диатезу и замедленному заживлению ран, что также показано у людей с использованием Лактат Рингера и гепарина [225].

Анализ случаев применения низкомолекулярных гепаринов показывают хорошие экспериментальные результаты, хотя никаких клинических исследований не проводилось [226]. Используя окисленную регенерированную целлюлозу (Interceed®) в комбинации с гепарином, профилактический эффект был увеличен, а побочные эффекты уменьшены, но в рандомизированном клиническом исследовании не удалось доказать какую-либо эффективность данной комбинации [170, p-25].

Деградация фибрина - еще одна разумная и теоретически интересная возможность решения проблемы абдоминальных спаек [227]. Были протестированы стрептокиназа, урокиназа и плазмин с некоторыми многообещающими экспериментальными результатами [118, p-208, 228].

Стрептокиназа даже доказала, что уменьшает спайки в клиническом исследовании без нарушения заживления ран [229], но она никогда не применялась в клинической практике.

Кристаллоиды использовались в течение длительного времени и предлагались для работы с помощью гидрофлотации, но оказывают, если вообще оказывают какое-либо влияние, негативное влияние на послеоперационные спайки [230]. Установленный объем поглощается быстро, около 35 мл /ч, и должен быть использован в течение первых 36 ч, т.е. критического периода времени для образования адгезии [182, p-665].

Соединения на основе гиалуроновой кислоты действуют как барьер, но также было показано, что они оказывают противовоспалительное действие, увеличивают скорость пролиферации мезотелиальных клеток и действуют как поглотители АФК [231].

Окисленная регенерированная целлюлоза (ORC) достигла хороших профилактических результатов в экспериментальных и клинических моделях.

Однако в экспериментальных исследованиях сообщалось о плохих результатах в присутствии крови и, вероятно, также при сопутствующей инфекции [232, 233]. Метаанализ показал уменьшение спаек с помощью Interceed [234], но о каких-либо клинических преимуществах не сообщалось, кроме возможной пользы в хирургии бесплодия, и Interceed® сегодня широко не используется в общей хирургии.

Икодекстрин 7.5% (Adept®) раствор использовался в качестве жидкости для перитонеального диализа и экспериментальные эффекты были многообещающими, уменьшая спайки без очевидных побочных эффектов [235]. Сообщалось, что Adept в многоцентровом исследовании был прост и безопасен в использовании [236]. Однако отчет о метаанализе тазовых спаек не может рекомендовать его для профилактики внутрибрюшных спаек [78, p-10].

Полиэтиленгликоль (Spraygel®) представляет собой гидрогель, который образуется путем одновременного распыления двух жидких предшественников. Он образует гель, который покрывает и прилипает к тканям, тем самым предотвращая образование мостиков и адгезии. Spraygel® показал хорошие экспериментальные результаты, а рандомизированные клинические исследования продемонстрировали благоприятный эффект в гинекологической хирургии для предотвращения спаек, хотя никакого эффекта на частоту наступления беременности после лечения отмечено не было [237]. Мета-анализ, однако, не смог продемонстрировать доказательств использования аэрозольного геля для профилактики развития спайки [78, p-15].

В проведенном ранее исследовании применение Рингера лактата показало эффективное уменьшение образования адгезии. А Gore-Tex® уменьшал образование адгезии, но его эффективность уступала эффективности Рингера лактата [238].

Согласно ранее проведенному литературному анализу 13 клинических исследований, пришли к заключению, что Interceed® безопасен и эффективен во всех контролируемых клинических испытаниях на людях, но его применение не устраняло спайки у всех пациентов, а у некоторых не было никакой пользы от применения Interceed®, не обеспечиваемой только хирургическим вмешательством. Эффективность этого рассасывающегося барьера ограничена хирургическими ситуациями, когда рассматриваемая область может быть полностью закрыта. Эффективное применение ограничено техническими трудностями, включая необходимость гемостаза и удаления избытка перитонеальной жидкости [239]. В другом исследовании 4DryField (®) PH-новое устройство, 4DryField (®) PH, которое поставляется в виде порошка и создает свой эффект в виде геля, значительно снизил частоту и тяжесть спаек как в виде предварительно смешанного геля (скорость снижения адгезии: 85,2%), так и в виде геля, изготовленного на месте (скорость снижения адгезии: 100%). Сравнение между этими двумя методами нанесения не показало различий в эффективности. Seprafilm® не снижал частоту, но значительно снижал тяжесть спаек (скорость снижения адгезии: 53,5%). С Interceed® (скорость снижения адгезии: 3,7%) и Adept® (скорость снижения адгезии: 16,1%) не было достигнуто значительного снижения адгезии. За исключением воспалительной реакции с Interceed®, гистопатология показала хорошую тканевую совместимость всех других устройств [240].

О безопасном и эффективном применении Seprafilm® в брюшной полости животных сообщалось в ряде публикаций с использованием различных видов и моделей абдоминальной хирургии [241, 242]. Эффективность Seprafilm® также была продемонстрирована на модели преобразования адгезии. В этом исследовании преобразование адгезии было индуцировано между рогами матки путем создания десяти стандартизированных очагов на рогах матки с использованием биполярной электрокоагуляции с отделением от ткани, лежащей выше и ниже, с помощью Seprafilm®. Адгезиолиз проводили во время процедуры повторного осмотра с рандомизацией в одну из четырех

групп: контроль, только Seprafilm®, только мелатонин (1 мл раствора 2 мг/мл) или комбинация Seprafilm® плюс мелатонин. По результатам, преобразование адгезии было значительно сокращено либо Seprafilm®, либо одним мелатонином по сравнению с контрольными животными, при этом, дальнейшее значительно большее снижение преобразования адгезии было достигнуто с помощью комбинации Seprafilm® плюс мелатонин [243].

В экспериментальном исследовании эффективное снижение адгезии с помощью физического барьера на основе гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы, по-видимому, ограничено местом нанесения. Несмотря на наличие биорезорбируемой мембраны в предполагаемых местах образования спаек в брюшной полости, спайки легко образуются в дистальных незащищенных местах [244]. Также, согласно результатам проведенного ранее систематического обзора, Seprafilm® может уменьшить спайки в брюшной полости после общей операции, что может принести пользу пациентам, но не может уменьшить частоту развития послеоперационной кишечной непроходимости. В то же время Seprafilm увеличивал количество абсцессов брюшной полости и протечек анастомоза [245]. В четырех исследованиях сообщалось о частоте утечки анастомоза после абдоминальной операции.

Использование Seprafilm® значительно увеличивало частоту протечек анастомоза (ОР 95%ДИ 1,18–3,50; $p = 0,01$) [245, p-2129]. В опубликованном ранее обзоре описывается парадоксальная воспалительная реакция на Seprafilm®, вызванная обширным образованием спаек в начале послеоперационного периода. У пациентки развилась непроходимость тонкой кишки сразу после безрезультатной нижней передней резекции по поводу рака прямой кишки с наложением Seprafilm®. Непроходимость не улучшалась при неоперативной терапии. При лапаротомии были отмечены обширные спайки, потребовавшие резекции кишечника и илеостомии. Результаты патологоанатомического исследования показали наличие гигантского клеточного инородного тела как реакция на применения Seprafilm® [29, p-1040].

При сравнении четырех наиболее часто используемых адгезионных барьеров с контрольной группой в клинически значимой модели на крысах, было установлено, что средняя площадь, покрытая адгезией, составила 77% в контрольной группе, 46% у животных, получавших Seprafilm®, 54% у животных, получавших Adept®, 55% у животных, получавших Intercoat, и 68% у животных, получавших Spraygel. Частота случаев отсутствия адгезии составила 20% ($n=6$) поражений, обработанных Seprafilm®, 20% ($n = 6$) поражений, обработанных Intercoat®, 3% поражений, обработанных Spraygel® ($n = 1$), и 0% поражений, обработанных Adept® или контрольной группой [246].

Важно отметить, что, несмотря на все достижения медицинских технологий, появления на рынке инновационных дорогостоящих медицинских препаратов, до сих пор не существует надежного и общепринятого метода валидации и лечения спаечного процесса даже на экспериментальной фазе. Отдельное применение противоспаечных средств местного и общего влияния в

большинстве клинических исследований не привело к удовлетворительным результатам, а некоторые препараты так и не вышли из стадии экспериментальных исследований [247].

В этой связи, если учесть что в плане профилактики пациентов нарушение послеоперационной моторики считается нормальным, длящимся в среднем 1-2 дня для тонкой кишки и 2-3 дня для толстой кишки [37, p-126], этот застой способствует развитию спаек, поскольку ключевой период для образования спаек приходится на первые 3 послеоперационных дня [158, p-11].

По данной причине необходимо отметить иные пути предотвращения развития послеоперационном периоде, с учетом важности механического разделение поверхностей брюшины на период, достаточный для заживления брюшины [7, p-155, 248].

Физическая активность влияет на перистальтику кишечника, ранняя стимуляция является одной из форм физической активности, которая может помочь повысить тонус желудочно-кишечного тракта и брюшной стенки и стимулировать перистальтику, стимулируя симпатические нервы к мышцам кишечника, что приводит к волне перистальтики кишечника, при этом увеличение парасимпатической работы кишечника вызовет высвобождение ацетилхолина приводит к увеличению проводимости проводящих волн по всему кишечнику, что может улучшить перистальтику кишечника [186, p-4].

В нашей работе на животной модели спаечного процесса были проведены исследования направленные на оценку безопасности, а также эффективности применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц брюшной стенки в профилактике послеоперационных спаек.

4.2 Сравнительная оценка результатов безопасности применения трансдермальной электрической стимуляции мышц передней брюшной стенки

В I блоке исследований при оценке безопасности применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц брюшной стенки в профилактике послеоперационных спаек все показатели оценки термометрии (кожи и ректальной), результаты болевой реакции по шкале Гримас, оценка моторики желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных, оценка процесса заживления послеоперационной раны и сформированных анастомозов, деформационно-прочностные показатели резецированного участка кишки в группах сравнения показали применимость и безопасность использования в качестве средства по предотвращению развития спаечного процесса брюшной полости.

Рутинное ежедневное измерение температуры тела после хирургических вмешательств в течение раннего послеоперационного периода для диагностического выявления или исключения инфекции является стандартной процедурой. На практике информация о температуре тела считается необходимой для подтверждения клинического суждения медицинских работников и подтверждения клинических признаков инфекции [249].

При измерении температуры кожных покровов и ректальной температуры во всех исследуемых временных промежутках в сравнении с группой CG_S в группе животных серии TG_{S1} , TG_{S2} , TG_3 , показатели локальной температуры кожных покровов были статистически значимо выше. Также отмеченная прямая корреляция средней силы показывает, что повышение температуры напрямую воздействует к увеличению перистальтической активности кишки.

Применение шкалы Гримас для оценки болевой реакции является достаточно эффективным методом оценки боли лабораторных животных. Это также подтверждается ранее проведенным проспективным слепым перекрестным исследованием, в котором один и тот же исследователь проводил татуировку уха или фиктивную процедуру на кроликах с предварительным нанесением местного анестезирующего крема, содержащего лидокаин и прилокаин, или без него [196, p-259]. Ослепленные наблюдатели просматривали видеозапись выражения лица каждого кролика и присваивали каждому кролику балл по шкале Гримас. Концентрации кортикостерона в сыворотке крови измеряли в образцах крови, регистрировали кровяное давление, частоту сердечных сокращений и поведенческие реакции, такие как вокализация. По сравнению с другими методами лечения, нанесение татуировки без анестезирующего крема привело к более высоким показателям по шкале Гримас, а также к большей борьбе и вокализации, более высокой пиковой частоте сердечных сокращений и более высокому кровяному давлению, которые являются известными физиологическими и поведенческими показателями боли [196, p-260]. При сравнении, разницы по шкале Гримас между показателями болевой реакции у лабораторных животных, в сравнении с полученными данными в группе, где применялась трансдермальная электрическая миостимуляция мышц передней брюшной стенки с частотой электрического тока – 2-3 кГц и силой тока 15-20 мА наличие болевой реакции было статистически значимо выше в сравнении с баллами в группе животных, где для электрической миостимуляции применялась частота электрического тока равная – 1-2 кГц, и сила тока 10-15 мА ($p=0.05$).

Спустя 12 и 24 часа от начала оценки моторики желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных групп CG_S показатели моторики желудочно-кишечного тракта были статистически значимо ниже в сравнении с тремя сериями группы TG_{S1} , TG_{S2} , TG_3 ($p=0,001$). Это обстоятельство демонстрирует эффективное влияние трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки на усиление перистальтики кишечника.

По истечению 14 суток после операции по формированию кишечного анастомоза показатель регенерации послеоперационной раны в группах AGs и TAGs не имели статистически значимой разницы ($p=0.24$).

Также, гистологическое исследование кожной раны в данных группах AGs и TAGs было проведено на 3 и 14 сутки после операции не показали статистически значимой разницы в процессе заживления раны.

4.3 Сравнительная оценка результатов эффективности применения трансдермальной электрической стимуляции мышц передней брюшной стенки

В данном исследовании нами были предложены и апробированы три метода профилактики спаек с использованием лабораторных животных, такие как использование противоспаечного барьера Seprafilm®, применение трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки, а также их комбинация. Использовалась экспериментальная модель спаечного процесса из-за сложности разработки контролируемого рандомизированного проспективного клинического исследования.

Выбор противоспаечного барьера Seprafilm® для применения в данном исследовании был связан с тем, что хотя существуют и другие адгезионные барьеры, ни одно средство для предотвращения адгезии не было клинически оценено в более широкой или большей популяции пациентов, перенесших абдоминальную и тазовую хирургию, чем адгезионный барьер Seprafilm® (Seprafilm®, Genzyme Corp., Кембридж, МА; модифицированная натриевая гиалуроновая кислота и карбоксиметилцеллюлоза). К примеру, два клинических исследований показали, что Seprafilm® значительно снижает частоту и тяжесть образования спаек [173, p-304, 250]. А при сравнении доклинической эффективности 5 коммерческих антиадгезивных средств на животной модели спаечного процесса, Seprafilm® показал сравнительно высокую эффективность [251].

Нами подтверждена эффективность трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки, имитирующей раннюю физическую активность пациента, для профилактики образования послеоперационных спаек брюшной полости.

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором сравнивается и оценивается синергетическая эффективность антиадгезивного барьера Seprafilm® и трансдермальной электрической миостимуляции мышц живота (STES_E). Предложенный метод, направленный на индукцию биофизического процесса, приводящего к формированию интраабдоминального спаечного процесса, в данном исследовании оказался эффективным, так как только у 1 из 38 животных в контрольной группе не удалось воссоздать модель спаечного процесса брюшной полости. Ранее опубликованных исследованиях создавались различные модели спаечного процесса на животных [251, p-1, 252]. Таким образом, наш метод можно рассматривать как хорошую модель адгезивного процесса для будущих исследований. Результаты оценки индуцированного спаечного процесса, основанного на анализе 152 видеофайлов (протоколы вскрытия и их дальнейшая оценка 25 независимыми хирургами), показали, что данный метод является объективным за счет сопоставимых оценок (независимо полученных от экспертов). Анализ динамики спаечного процесса по шкале Canbaz Scoring System (CSS) показал, что в группе лабораторных животных SF_E, применявших антиадгезионное

средство Seprafilm®, наблюдалось достоверное снижение спаечного процесса по сравнению с контрольной группой CG_E ($p < 0,01$). Характерно, что через 24 ч после моделирования, адгезионный процесс был незначительным, и даже к 14 суткам оставался умеренным. Оценка спаечного процесса на 7-е сутки ($2,1 \pm 0,1$) не показала достоверной разницы ($p < 0,062$) с 14-ми сутками ($2,2 \pm 0,2$) ($p < 0,062$).

По-видимому, эти показатели связаны с тем, что Seprafilm® состоит из модифицированной гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы, которая, в свою очередь, действует до 7 дней [253]. Это подтверждалось критическим периодом регенерации тканей и образованием спаек. Динамика спаечного процесса в группе TES_E лабораторных животных с применением трансдермальной электрической миостимуляции мышц живота показала достоверно сниженные показатели по сравнению с группой SF_E ($p \leq 0,05$), за исключением 1 суток ($p = 0,215$). Эти показатели можно объяснить тем, что оценка спаечного процесса у животных (с использованием Seprafilm® через сутки после процедуры индукции спаек) затруднена из-за присутствия барьерного агента, который мог мешать правильной визуализации. Мы полагаем, что низкая скорость развития спаек в группе TES_E является результатом механических движений внутрибрюшного содержимого из-за мышечных движений, вызванных электрической стимуляцией. Непрерывная электрическая миостимуляция могла предотвратить контакт поверхностей друг с другом в критическое время (когда может произойти слипание). Как известно, традиционная электрическая стимуляция мышц применяется локально, так как имеется возможность синхронно активировать несколько групп мышц [254].

Когда мышцы искусственно активизируются, как это происходит во время электрической миостимуляции, это можно использовать для активации быстрых двигательных блоков при относительно низких уровнях усилия. Эта активация может быть полезной в клинических условиях и может рассматриваться как предпочтительная активация [255].

Наши данные показали, что слабые фибриновые спайки, образовавшиеся в течение 24 часов, не разрушались, а скорее не могли эффективно сливаться друг с другом для образования спайки. Сама по себе операционная травма и анестезия могут угнетать нервную активность кишечной стенки, что приводит к параличу кишечника и угнетению функции кишечника. Традиционный подход к послеоперационному периоду требует строгого режима постельного режима, что приводит к замедлению восстановления послеоперационных пациентов.

Общее снижение хирургического стресса является приоритетом ускоренного потока, но смягчение этого ответа является активной областью дальнейших исследований [256]. Также, известно, что ведущую роль в блокаде скоординированной пропульсивной перистальтики тонкой кишки, наблюдаемой после абдоминального хирургического вмешательства, играет повышенная регуляция тормозных влияний, опосредованная активацией адренергических, дофаминергических, а также не адренергических нехолинергических влияний, которая использует оксид азота в качестве основного нейромедиатора [257].

Основным фактором, способствующим активизации перистальтики кишечника после абдоминальных операций, является ранняя активизация больного. В тех случаях, когда это невозможно сделать, могут наступить паралич кишечника и атония области операционной раны, а больной может стать предрасположенным к спаечным процессам. Для имитации такого состояния в нашем исследовании всех лабораторных животных сразу после индукции фиксировали на аппарате на 24 ч, тем самым воспроизводя атонию брюшной полости.

Применение трансдермальной электрической миостимуляции мышц живота позволило смоделировать раннюю физическую активацию, что продемонстрировало положительную динамику в профилактике спаечного процесса. Усиление перистальтики кишечника и значительный антиспаечный эффект трансдермальной электрической миостимуляции мышц живота можно объяснить несколькими факторами.

Считается, что гипоксия и последующий окислительный стресс играют существенную роль в патогенезе послеоперационных спаек [258]. В поддержку этой концепции исследования показали, что острый окислительный стресс в брюшине впоследствии вызывает потерю или дисфункцию мезотелиальных клеток, перитонеальный фиброз и образование внутрибрюшинных спаек [259].

Таким образом, трансдермальная электрическая миостимуляция мышц живота может увеличить приток крови не только к мышцам, но и внутри самой брюшины, что приведет к снижению окислительного стресса. Исследование, проведенное Fintl et al. [260] показали, что частота медленных волн в подвздошной кишке очень чувствительна к температуре, и тот факт, что низкие температуры отрицательно влияют на медленные волны, в связи с чем следует учитывать сократительную активность кишечника. По сути, при любом хирургическом абдоминальном вмешательстве происходит снижение температуры кишечника, за счет чего увеличивается приток крови к брюшной стенке.

Электрическая миостимуляция также может увеличить вероятность обратного направления крови во внутрибрюшные ткани, тем самым повышая температуру кишечника, что может привести к усилению перистальтики. Как упоминалось ранее, активные движения к примеру нижних конечностей в послеоперационном периоде показали улучшение кровотока в нижних конечностях а упражнения верхней части тела показали увеличение венозного кровотока в конечностях. Это показывает важность двигательных действий на увеличение температуры локализованной области, где эти движения соответственно осуществляются [261].

Мы наблюдали более раннее отхождение стула у животных в группе с применением метода трансдермальной электрической миостимуляции мышц живота, который является явным признаком ранней перистальтической активности.

Комбинация Seprafilm® и трансдермальной электрической миостимуляции живота (STES_E) в качестве профилактики спаек оказалась

очень эффективной в полном предотвращении спаек. Хорошо известно, что тяжелое воспаление тканей, фиброз и пролиферация сосудов тесно связаны с формированием спаечного процесса. Гистопатологическое исследование в группах CG_E и TES_E показало низкие значения фиброза и воспаления по сравнению с группами SF_E и $STES_E$. По-видимому, это связано с применением препарата Seprafilm® в обеих группах, что существенно повлияло на конечные результаты. Группа $STES_E$ не показала достоверных различий в уровне фиброза, воспаления и пролиферации сосудов слизистой, подслизистой и серозной оболочек по сравнению с группой лабораторных животных SF_E ($p = 0,154$).

Значительное количество Seprafilm® может вызвать воспалительную реакцию, что подтверждается другими исследованиями [262]. Однако этот фактор не повлиял на развитие спаек, так как характер фиброза и воспаления в группах SF_E и $STES_E$, которые не были тяжелыми. Именно поэтому в группе лабораторных животных TES_E , где применялась только методика трансдермальной электрической миостимуляции, степень фиброза и воспаления всех оболочек тонкой кишки была достоверно ниже, чем в других группах ($p=0,049$), за исключением воспаления слизистой оболочки и подслизистой оболочки.

Опубликованное ранее исследование также показывает согласованность с нашими полученными результатами, так как авторы пришли к выводу, что барьер Seprafilm® с адгезиолизом является эффективным методом предотвращения послеоперационных спаек после операции на веках [263]. Это было связано с тем, что микроскопические исследования показали, что в группе Seprafilm® наблюдалось меньше воспаления и фиброза, чем в контрольной группе. В нашем исследовании мы также наблюдали незначительное воспаление и фиброз в каждом слое сегмента кишечника по сравнению с группой TES_E .

Стоит отметить, что и в предыдущих работах изучалась эффективность применения Seprafilm® в комбинации с различными средствами. К примеру, в экспериментальном исследовании Kaptanoglu et al. оценивалось влияние гепарина в комбинации с Seprafilm® на профилактику развития внутрибрюшных спаек [264]. Согласно результатам, Seprafilm®, по-видимому, был более эффективен в профилактике спаек. А при комбинированном применении Seprafilm® и гепарина, гепарин не оказывал противоспаечного воздействия.

Однако, в другом исследовании, где применялся Seprafilm® в комбинации с легочным сурфактаном, внутрибрюшное применение легочного сурфактанта было значительно эффективным для предотвращения образования спаек без каких-либо побочных эффектов, покрывая весь мезотелий брюшины превосходными скользящими свойствами на модели крысы. В то время как комбинация обоих агентов также эффективна в снижении образования адгезии, однако не превосходило однократное применение легочного сурфактанта [265].

А в еще одном доклиническом исследовании изучались возможные индивидуальные эффекты применения фосфатидилхолина, Seprafilm® II и тканевого активатора плазминогена (t-РА), а также комбинированные эффекты фосфатидилхолина и t-РА на формирование послеоперационной адгезии на хирургической модели крысы. Согласно результатам, все три средства при использовании по отдельности, снижали степень риска развития спаек. И комбинация tРА и фосфатидилхолина была наиболее эффективной в снижении образования адгезии. С другой стороны, использование tРА отдельно или в комбинации может увеличить риск кровотечения [266].

Однако, несмотря на эти гистопатологические данные, которые можно считать потенциально неблагоприятными, использование Seprafilm® в комбинированном лечении с трансдермальной электрической миостимуляцией все еще оказывается полезным (комбинированное лечение по сравнению с другими группами, $p < 0,039$).

Таким образом, учитывая безопасность и отсутствие побочных эффектов от применения трансдермальной электрической миостимуляции в профилактике спаечного процесса брюшной полости, результаты нашего исследования отмечают высокую эффективность трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки в комбинации с антиадгезивным барьером Seprafilm®.

Выводы

1. Ослабление развития когезивной послеоперационной адгезии в раннем послеоперационном периоде (первые сутки) возможно за счет разрушения отложившегося фибрина, предотвращения его расселения путем повышения подвижности между париетальной и висцеральной брюшиной путем применения трансдермальной миостимуляции.

2. Применение оптимальных параметров электрического тока (частота – 1-2 кГц, сила тока 10-15 мА) трансдермальной миостимуляции мышц передней брюшной стенки позволяют усилит моторику желудочно кишечного тракта в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

3. Разработанный способ трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки является безопасным и безболезненным, а также не препятствует регенерационному процессу операционной раны и сформированному кишечному анастомозу в сравнении с контрольной группой у экспериментальных животных

4. Трансдермальная электрическая миостимуляция мышц передней брюшной стенки снижает развитие послеоперационного спаечного процесса в сравнении с противоспаечным барьером Seprafilm® ($p = 0,03$) и контрольной группой ($p = 0,02$).

5. Предложенный способ применения трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки оказывает антиадгезивный эффект способный предупредить развитие спаечного процесса брюшной полости в эксперименте.

Практические рекомендации:

1. Получены качественно новые данные о ходе течения спаечного процесса в брюшной полости в различные сроки.
2. В эксперименте создана модель спаечного процесса брюшной полости.
3. Получены результаты сравнительной безопасности и эффективности трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки при индивидуальном применении, а также в комбинации с антиадгезивным барьером Seprafilm® для применения в целях профилактики образования спаек брюшной полости в эксперименте.
4. Доказано, что трансдермальная электрическая миостимуляция мышц передней брюшной стенки у экспериментальных животных достоверно снижает образование спаек по сравнению с контролем.
5. Способ трансдермальной электрической миостимуляции мышц передней брюшной стенки может найти применение в клинической практике в целях профилактики спаечной болезни брюшной полости.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Boland G.M., Weigel R.J. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions // *J Surg Res.* – 2006. – Vol.132. – P.3-12.
- 2 Аюшинова Н.И., Григорьев Е.Г., Чепурных Е.Е., и др. Спаечная болезнь - нерешённая проблема абдоминальной хирургии // *Сиб. мед. журн. (Иркутск).* – 2018. – №2. – С.5-8.
- 3 Moris D., Chakedis J., Rahnama-Azar A.A., et al. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management // *J Gastrointest Surg.* – 2017. – Vol.21(10). – P.1713-1722.
- 4 Wiseman D.M. Disorders of adhesions or adhesion-related disorder: monolithic entities or part of something bigger–CAPPS? // *Seminars in reproductive medicine.* – 2008. – Vol. 26(4). – P.356–368.
- 5 Костырной А.В., Гройзик К.Л., Мустафаева С.Р. Спаечная болезнь брюшины: настоящее и будущее проблемы // *Таврический медикобиологический вестник.* – 2013. – №16. – С. 262-267.
- 6 Arung W., Meurisse M., Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions // *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17(41). – P. 4545-4553.
- 7 Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation // *Dig Surg.* – 1998. – Vol. 15(2). – P.153-157.
- 8 Akentyeva T.N., Mukhamadiyarov R.A., Krivkina E.O., et al. Influence of unmodified and modified sutures on experimental abdominal adhesive process // *Khirurgiia (Mosk).* – 2020;(3):29-34. doi: 10.17116/hirurgia202003129.
- 9 Elkins T.E., Stovall T.G., Warren J., et al. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation // *Obstet Gynecol.* – 1987. – Vol.70. – P. 225-228.
- 10 Alpay Z., Saed G.M., Diamond M.P. Postoperative adhesions: from formation to prevention // *Semin Reprod Med.* – 2008. – Vol.26(4). – P.313-321.
- 11 Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol.20(17). – P.4917-4925.
- 12 Gutt C.N., Oniu T., Schemmer P., et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? // *Surg Endosc.* – 2004. – Vol.18 (6). – P.898-906.
- 13 Drollette C.M., Badawy S.Z.A. Pathophysiology of pelvic adhesions: Modern trends in preventing infertility // *J Reprod Med.* – 1992. – Vol.37. – P.107–122.
- 14 Fometescu S.G., Costache M., Coveney A., et al. Peritoneal fibrinolytic activity and adhesiogenesis // *Chirurgia (Bucur).* – 2013. – 108(3). – P.331-340.
- 15 Mutsaers S.E., Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells // *Cancer Treat Res.* – 2007. – Vol.134. – P.1–19.
- 16 Hellebrekers B.W., Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg.* – 2011. – Vol. 98(11) . – P.1503-1516.
- 17 van der Wal J.B., Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma // *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol.9. – Suppl 2. – P. 9-13.

- 18 Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions // An experimental study. – Br J Surg. –1962.–Vol.50. –P.10–16.
- 19 Brüggmann D., Tchertchian G., Wallwiener M., et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options // Dtsch Arztebl Int. – 2010. –Vol. 107(44). –P.769-775.
- 20 Kovacs E.J., DiPietro L.A. Fibrogenic cytokines and connective tissue production // FASEB J. –1994. – Vol. 8. –P.854–861.
- 21 Koninckx P.R., Gomel V., Ussia A., et al. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue // Fertil Steril. – 2016. – Vol.106(5). –P.998-1010.
- 22 Schnüriger B., Barmparas G., Branco B.C., et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature // Am J Surg. – 2011. –Vol.201. – P.111-121.
- 23 Imudia A.N., Kumar S., Saed G.M., et al. Pathogenesis of Intra-abdominal and pelvic adhesion development // Semin Reprod Med. – 2008. –Vol.26(4) . –P.289-297.
- 24 Tang J, Xiang Z, Bernards MT, et al. Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models // Acta Biomater. – 2020. –Vol.116. –P.84-104.
- 25 Robertson L.M., Fletcher N.M., Diamond M.P., et al. Evitar (l-Alanyl-l-Glutamine) regulates key signaling molecules in the pathogenesis of postoperative tissue fibrosis // Reprod. Sci. – Vol.26. –P. 724–733.
- 26 Park J.S., Lee J.H., Han C.S., et al. Effect of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose solution on perineural scar formation after sciatic nerve repair in rats // Clin Orthop Surg. – 2011. – Vol.3(4) . –P.315-324.
- 27 Chen W.H., Lin H., Fu H.C., et al. Effects of Icodextrin Solution (Adept®) on Ovarian Cancer Cell Proliferation in an In Vitro Model // Medicina (Kaunas). – 2022. –Vol.58(3). –P.386.
- 28 Pepe A., Maio L., Bracalello A., et al. Soft Hydrogel Inspired by Elastomeric Proteins // ACS Biomater Sci Eng. – 2021. –Vol. 7(11). –P.5028-5038.
- 29 David M, Sarani B, Moid F, et al. Paradoxical inflammatory reaction to Seprafilm: case report and review of the literature // South Med J. – 2005. –98(10). – P.1039-1041.
- 30 Mills C.D. M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease // Crit. Rev.Immunol. –2012. –Vol.32. –P.463–488.
- 31 Acun G., Ozdemir H., Sunamak O., et al. The effect of single-dose intraperitoneal bevacizumab on peritoneal adhesion formation // Revista De Investigacion Clinica-Clin. Transl. Investig. –2018. –Vol. 70 (6). –P.279–284.
- 32 Macarak E.J., Lotto C.E., Koganti D., et al. Trametinib prevents mesothelial-mesenchymal transition and ameliorates abdominal adhesion formation // J. Surg. Res. –2018. –Vol.227. –P.198–210.
- 33 Verco S. J. S. et al. Inhibition of postoperative adhesions by a nonviscous polymer solution, Adept (TM) //Human reproduction. – Great Clarendon ST, Oxford OX2 6DP, England: Oxford Univ Press. – 1999. – T. 14. – P. 275-275.
- 34 Saedon, M., Borowski, D.W., Natu, S., et al. Adept (Icodextrin 4%): a tale of caution // Colorectal Disease. –2010. –Vol.12. –P.384-386.

- 35 Diamond M.P., Burns E.L., Accomando B., et al. Seprafilm® adhesion barrier: (2) a review of the clinical literature on intraabdominal use // *Gynecol. Surg.* –2012. – Vol. 9 (3). –P.247–257.
- 36 Browning L., Denehy L., Scholes R.L. The quantity of early upright mobilisation performed following upper abdominal surgery is low: an observational study // *Aust J Physiother.* – 2007. –Vol.53(1) . –P.47-52.
- 37 Livingston E.H., Passaro E.P. Jr. Postoperative ileus // *Dig Dis Sci.* – 1990. – Vol.35(1). –P.121–132.
- 38 Raf LE. Causes of abdominal adhesions in cases of intestinal obstruction // *Acta Chir Scand.* –1969. –Vol.135. –P.73–76.
- 39 Springall R.G., Spitz L. The prevention of post-operative adhesions using a gastrointestinal prokinetic agent // *J Pediatr Surg.* – 1989. –Vol.24(6). –P.530-533.
- 40 Bove G.M., Chapelle S.L., Hanlon K.E., et al. Attenuation of postoperative adhesions using a modeled manual therapy // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12(6) . – P.e0178407.
- 41 Le Blanc-Louvry I., Costaglioli B., Boulon C., et al. Does mechanical massage of the abdominal wall after colectomy reduce postoperative pain and shorten the duration of ileus? Results of a randomized study // *J Gastroint Surg.* – 2002. – Vol.6(1) . –P.43–49.
- 42 Bove G.M., Chapelle S.L. Visceral mobilization can lyse and prevent peritoneal adhesions in a rat model // *J Bodyw Mov Ther.* – 2012. –Vol.16(1). –P.76-82.
- 43 Boland G.M., Weigel R.J. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions // *J Surg Res.* – 2006. –Vol.132. –P.3
- 44 Buțureanu S.A., Buțureanu T.A. Pathophysiology of adhesions // *Chirurgia (Bucur)* . – 2014. –Vol.109(3) . –P.293-298.
- 45 Pados G., Venetis C.A., Almaloglou K., et al. Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence // *Reprod Biomed Online.* – 2010. –Vol.21(3) . –P.290-303.
- 46 Власов А. П. Рубцов О. Ю. Новые патогенетические аспекты спайкообразования в брюшной полости при перитоните // *Вестн. новых медицинских технологий.* – 2005. — № 2. - С. 58-59
- 47 Menzies D., Ellis H. Intestinal obstruction from adhesion: how big is the problem? // *Ann R Coll Surg Engl.* – 1990. –Vol.72. –P.60e3
- 48 Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M., et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management // *Dig Surg.* – 2001. –Vol.18. –P.260–273.
- 49 De Cherney A.H., di Zerega G.S. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers // *Surg Clin North Am.* – 1997. –Vol.77. –P.671–688
- 50 Wiseman D.M., Trout J.R., Franklin R.R., et al. Metaanalysis of the safety and efficacy of an adhesion barrier (Interceed TC7) in laparotomy // *J Reprod Med.* . – 1999. –Vol.44. –P.325–331.

- 51 Костырной А.В., Гройзик К.Л., Мустафаева С.Р. Спаечная болезнь брюшины: настоящее и будущее проблемы //Таврический медикобиологический вестник. – 2013. – №16. –С.262-267.
- 52 Баринава Е.А. Обоснование профилактики послеоперационных внутрибрюшинных спаек: (экспериментально-морфологическое исследование) : дис. канд. мед. наук . –Волгоград. –2003. –193 с.
- 53 Анцупова В.С., Шманева И.А., Колчева О.В. Новые подходы к диагностике и профилактике спаечного процесса // Материалы IV Всерос. университет. науч. практ. конф. молодых ученых по медицине (12-13 мая 2005 г.). - Тула, 2005. - С. 218-219.
- 54 Вербицкий Д.А. Применение геля карбоксиметилцеллюлозы для профилактики спайкообразования в брюшной полости: дис. . канд. мед. наук. СПб., 2004. - 134 с.;
- 55 Diamond M.P., The Sepracoat Adhesion Study. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded placebo-controlled multicenter study// Fertil Steril.– 1998. – Vol.69. – P.1067–1074.
- 56 ten Broek R.P., Issa Y., van Santbrink E.J., et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis // BMJ. – 2013. – Vol.347. – P.f5588.
- 57 Tingstedt B., Isaksson K., Andersson E., et al. Prevention of abdominal adhesions-present state and what's beyond the horizon?// Eur Surg Res. –2007. – Vol.39(5) . – P.259-268.
- 58 Szomstein S., Lo Menzo E., Simpfendorfer C., et al. Laparoscopic lysis of adhesions // World J Surg. – 2006. – Vol.30(4) . –P. 535-540.
- 59 Miller G., Boman J., Shrier I., et al. Natural history of patients with adhesive small bowel obstruction // Br J Surg. – 2000. – Vol.87. – P.1240-1247.
- 60 Рон Бен А., Рабау М., Клюер И. Внутрибрюшные спайки// Междунар. мед. журнал.-1998.-№5.- С. 422-429.
- 61 Imudia A.N., Kumar S., Saed G.M., Diamond M.P. Pathogenesis of Intra-abdominal and pelvic adhesion development // Semin Reprod Med. – 2008. – Vol.26(4). – P. 289-297.
- 62 Бебуришвили А. Г., Воробьев А. А., Михин И. В., и др. Спаечная болезнь брюшной полости //Эндоскоп, хирургия. – 2003. - № 1. - С. 51-63.
63. Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Ковалева З.В. Пластика брюшной стенки при вентральных грыжах комбинированным способом //Хирургия. – 2000. – №8. – С.24—26.
- 64 Гобеджишвили В.К., Лаврешин М.П., Гезгиева Р.К. Прогнозирование и профилактика развития спаечного процесса у больных, оперированных на органах брюшной полости // Анналы хирургии. – 2006. - №3. - С. 42-45.
- 65 Громов М.И. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике // Terra Medica. – 2006. - №1. - С. 10-15.
- 66 Власов, А. П., Рубцов О. Ю. Новые технологии в адгезиопрофилактике // Морфологические ведомости. — 2005. – № 1/2. - С. 213-213.

- 67 Holmdahl L., Risberg B., Beck D., et al. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary// *Eur J Surg.* – 1997. – Vol.163. – P.56–62.
- 68 Караулов В.А., Баринаева Е.А. Модель для оценки послеоперационного спаечного процесса, // *Вестн. РГМУ. Периодич. мед. журн.*-2001.- №2(17).-С. 216.
- 69 Neagoe O.C., Ionica M., Mazilu O. Use of methylene blue in the prevention of recurrent intra-abdominal postoperative adhesions // *J Int Med Res.* – 2018. – Vol.46(1) . – P.504-510.
- 70 Коршунов С.Н. Лапароскопический адгезиолизис в лечении спаечной болезни брюшной полости: автореф. дис. . канд. мед. наук // Саратов. – 2008. - 24 с.
- 71 Falk K., Holmadhl L. Foreign materials // In : DiZerega GS, editor. *Peritoneal surgery.* New York: Springer-Verlag. – 2000. – P.153-174.
- 72 Marshall J.K., Tait N., van der Linden J. Laparotomy causes loss of peritoneal mesothelium prevented by humidified CO2 insufflation in rats // *J Surg Res.* – 2017. – Vol.220. – P.300-310.
- 73 Ordoñez J.L., Domínguez J., Evrard V., et al. The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model // *Hum Reprod.* – 1997. – Vol.12. – P.2654-2657.
- 74 Eggleston R.B., Mueller P.O. Prevention and treatment of gastrointestinal adhesions // *Vet Clin North Am Equine Pract.* – 2003. – Vol.19 (3). –P.741-763.
- 75 Beck D.E., Cohen Z., Fleshman J.W., et al. A prospective, randomised, multicenter, controlled study of the safety of seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine // *Dis Colon Rectum.* – 2003. – Vol.46. – P.1310–1319.
- 76 Weaver F.A., Lew W., Granke K., et al. A comparison of recombinant thrombin to bovine thrombin as a hemostatic ancillary in patients undergoing peripheral arterial bypass and arteriovenous graft procedures // *J Vasc Surg.* – 2008. – Vol.47. – P.1266–1273.
- 77 Imai A., Takagi H., Matsunami K., et al. Non-barrier agents for postoperative adhesion prevention: clinical and preclinical aspects // *Arch Gynecol Obstet.* – 2010. – Vol.282(3) . – P.269-275.
- 78 Metwally M., Watson A., Lilford R., et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery// *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol.19. – P.CD001298.
- 79 Akentyeva T.N., Mukhamadiyarov R.A., Krivkina E.O., et al. Influence of unmodified and modified sutures on experimental abdominal adhesive process // *Khirurgiia (Mosk).* – 2020. – Vol.3. – P.29-34.
- 80 diZeregal G., Campeau J. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation // *Hum Reprod Update.* – 2001. –Vol.7. – P.547–555
- 81 Lauder C.I., Garcea G., Strickland A., et al. Abdominal adhesion prevention: still a sticky subject?// *Dig Surg.* – 2010. – Vol27(5) . – P.347-358.

- 82 Гомон М.С., Конопля А.И., Бежин А.И. и др. Динамические изменения иммунологической реактивности при моделированном спаечном процессе в брюшной полости // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. - Т. XV, №1. - С.35-37.
- 83 Gomel V., Urman B., Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention // J Reprod Med. – 1996. – Vol.41. – P.35-41.
- 84 Elkins T.E., Stovall T.G., Warren J., et al. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation // Obstet Gynecol. – 1987. – Vol.70. – P. 225-228.
- 85 Дуданов И.П., Соболев Б.Е. Лапароскопия при острой спаечной кишечной непроходимости // Эндоскопическая хирургия. -2005.-№1.-С. 46-47
- 86 Munireddy S., Kavalukas S.L., Barbul A. Intra-abdominal healing: gastrointestinal tract and adhesions // Surg Clin North Am. – 2010. – Vol.90 (6). – 1227-1236.
- 87 Оверченко Д. Б. Прогнозирование и диагностика развития послеоперационного спаечного процесса брюшной полости: дис. канд. мед. наук // Ставрополь. – 2002. -187 с
- 88 Gutt C.N., Oniu T., Schemmer P., et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? //Surg Endosc. – 2004. – Vol.18(6) . – P.898-906.
- 89 Дунюшкин С.Е. Эндохирургические методы лечения и профилактики спаечной болезни брюшины: автореф. дис. канд. мед. наук // Уфа. – 2007. - 23 с
- 90 Brokelman W.J., Lensvelt M., Borel Rinkes I.H., et al. Peritoneal changes due to laparoscopic surgery// Surg Endosc. – 2011. – Vol.25(1). – P.1-9.
- 91 Sajid M.S., Mallick A.S., Rimpel J., et al. Effect of heated and humidified carbon dioxide on patients after laparoscopic procedures: a meta-analysis // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2008. – Vol.18. – P.539–546.
- 92 Доморацкий А.Э., Крылюк В.О., Павленко А.И., и др. Спаечная болезнь:современное состояние проблемы // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2016. – № 60–61(3–4). – С.19–26.
- 93 Калашников А.В., Дворецкая Ю.А. Спайки брюшной и плевральной полостей – общее и различия // Волгоградский научномедицинский журнал. – 2016. – №53 (1) . – С.24–28.
- 94 Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation // Eur J Surg Suppl. – 1997. – Vol.577. – P.24-31.
- 95 Матвеев Н.Л, Арутюнян Д.Ю. Внутрибрюшные спайки, недооцениваемая проблема // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – №5. – С. 60–69.
- 96 Гарипов, Р. М., Корнимев П. Г., Дунюшкин С. Е., и др. Новые методы в хирургическом лечении больных спаечной болезнью брюшины // Эндоскоп, хирургия. – 2005. - № 1. - С. 40.
- 97 Ksiazek K., Piwocka K., Brzezinska A., et al. Early loss of proliferative potential of human peritoneal mesothelial cells in culture: The role of p16INK4a-mediated premature senescence // J Appl Physiol. – 2006. – Vol.100. – P.988.

- 98 Коновалов, А.К., Сергеев А.В. Современная методика лечения спаечной болезни у детей // Эндоскопическая хирургия. — 2006.-№2.-С. 61-64.
- 99 Филенко Б.П., Земляной В.П., Борсак И.И., и др. Спаечная болезнь: профилактика и лечение // Монография. – Санкт-Петербург. – 2013. – 171с.
- 100 Ar'Rajab A., Dawidson I., Sentementes J., et al. Enhancement of peritoneal macrophages reduces postoperative peritoneal adhesion formation // J Surg Res. – 1995. – Vol.58. – P. 307–312.
- 101 Gumán-Valdivia-Gómez G., Tena-Betancourt E., de Alva-Coria P.M. Postoperative abdominal adhesions: pathogenesis and current preventive techniques // Cir Cir. – 2019. – Vol.87(6). – P.698-703.
- 102 Прутовых С.А. Архипов Н.Ю., и др. Иммунологические и биохимические аспекты формирования спаечной болезни брюшины у детей // Детская хирургия. – 2002. – №3. — С. 29-31.
- 103 Levi M., van der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation // Trends Cardiovasc Med. – 2005. – Vol.15. – P.254–259.
- 104 Женчевский Р.А. Спайки брюшной полости // Ставрополь: Ставроп. кн. изд-во. – 1984. – 159 с.
- 105 Ефименко, Н.А., Розанов В.Е., Романовский В.Г., и др. Диагностическая лечебная лапароскопия при острой спаечной кишечной непроходимости // Эндоскоп, хирургия. 2002. - № 3.-С. 14.
- 106 Munireddy S., Kavalukas S.L., Barbul A. Intra-abdominal healing: gastrointestinal tract and adhesions // Surg Clin North Am. 2010. – Vol.90(6). – P.1227-1236.
- 107 Махмудова, Г.М. Показатели цитокинового статуса перитонеальной жидкости при генитальном эндометриозе / Г.М. Махмудова; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян // Новые технологии в гинекологии. М.: «Пантори».– 2003. - С. 62-63.
- 108 Жданов А.В., Давыдова М.П., Габуня Т.Г., и др. Уровень экспрессии генов цитокинов в спайках маточных труб // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002.- Т. 134, № 11. -С. 543-546
- 109 Гаджиев, Д.Н., Алиев Р.Я., Гаджиев Н.Д. Иммунокорректирующая и антиоксидантная терапия в гнойной хирургии // Конгр. «Актуальные проблемы современной хирургии» (22-25 февраля 2003 г., г. Москва). М., 2003. - С. 85.
- 110 Vipond M.N., Whawell S.A., Thompson J.N., et al. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions // Lancet. – 1990. – Vol.335. – P.1120–1122.
- 111 Krysiak R., Okopien B., Herman Z.S. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolytic processes // Drugs. – 2003. – Vol.63. – P.1821–1854.
- 112 Кондратович Л. М., Козаченко А. В., Коган Е. А., и др. Клинико-морфологические особенности спаечного процесса у больных миомой матки. Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С.71–75.
- 113 Комаров О.А. Прогнозирование спаечной болезни брюшины у детей: автореф. дис. . канд. мед. наук // Уфа. – 2005. – 23 с.

- 114 Mutsaers S.E., Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells // *Cancer Treat Res.*– 2007.–Vol.134.–P.1–19.
- 115 Fletcher N., Juhani A., Abusamaan M., et al. Human adhesion fibroblasts are characterized by a reduction in the level of pluripotency markers as compared to normal peritoneal fibroblasts // *Fertil Steril.*–2016.–Vol.106.–P.e13.
- 116 Levi M., Keller T.T., van Gorp E., et al. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 26–39
- 117 Fortin C.N., Saed G.M., Diamond M.P. Predisposing factors to post-operative adhesion development // *Hum Reprod Update.* – 2015.–Vol. 21(4).–P.536-51.
- 118 Hellebrekers B.W., Trimbos-Kemper T.C., Trimbos J.B., et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation // *Fertil Steril.*– 2000.–Vol.74(2).–P.203-212.
- 119 Маматов Н.Н., Сопуев А.А., Абдиев А.Ш., и др. Оценка эффективности интраоперационной мазевой профилактики спаечной болезни брюшной полости // *Современные проблемы науки и образования.*– 2013.– № 5.– С.340–347.
- 120 Maciver A.H., McCall M., James Shapiro A.M. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention // *International Journal of Surgery.*– 2011.– Vol. 9.– P.589–594.
- 121 Петров Р.В. Иммунология // *Медицина.*– 1997. -415 с.
- 122 Haslinger B., Kleemann R., Toet K.H., Kooistra T. Simvastatin suppresses tissue factor expression and increases fibrinolytic activity in tumor necrosis factor- α -activated human peritoneal mesothelial cells // *Kidney Int.*– 2003.– Vol.63.– P.2065–2074.
- 123 Суфияров И.Ф., Латыпов Р.З., Сибиряк С.В., и др. Влияние иммуносупрессии индуцированной циклофосфамидом на развитие послеоперационных брюшинных спаек // *Медицинский вестник Башкортостана.* -2009. Т. 4, №4. - С.64-67.
- 124 Верещинский А.О. Материалы к иннервации внутрибрюшных сращений // *Вестник хирургии и пограничных состояний.*– 1925. - Т. 5, кн. 14.- С. 84-90.
- 125 Soltany S. Postoperative peritoneal adhesion: an update on physiopathology and novel traditional herbal and modern medical therapeutics // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*– 2021.–Vol.394(2) .–P.317-336.
- 126 Алиев С.Р. Комплексный подход в лечении и профилактике спаечной болезни брюшной полости: автореф. дис. . к-та мед. наук: (14.00.27) // *РГМУ.*– 2009. - 32 с.
- 127 Ш.Т. Сали-мов, Г.С. Адылова, Э.А. Бердиев и др. Лечение послеоперационной спаечной болезни у детей // *Детская хирургия.* 2006. -№4.- С. 15-18.
- 128 Southwood L.L., Baxter G.M. Current concepts in management of abdominal adhesions // *Vet Clin North Am Equine Pract.*– 1997.–Vol.13(2).–P.415-435.
- 129 Eggleston R.B., Mueller P.O. Prevention and treatment of gastrointestinal adhesions // *Vet Clin North Am Equine Pract.*– 2003.–Vol.19(3).–P.741-763.

- 130 Rodgers K.E., Girgis W., St Amand K., et al. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of various anti-inflammatory agents // *J Invest Surg.*– 1998.–Vol.11(5) .–P.327-339.
- 131 van Steensel S., Liu H., Vercoulen T.F., et al. Prevention of intra-abdominal adhesions by a hyaluronic acid gel; an experimental study in rats // *J Biomater Appl.*– 2021.–Vol.35(7) .–P.887-897.
- 132 Нажмудинов З.З. Комплексные методы профилактики и лечения ранних брюшинных спаек : автореф. дис. канд. мед. наук // Махачкала.– 2000. — 19 с.
- 133 Ward B.C., Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies // *J Surg Res.*– 2011.–Vol.165(1) .–P.91-111.
- 134 Risberg B. Adhesions: preventive strategies // *Eur J Surg Suppl.*–1997.–Vol.577.–P.32-39.
- 135 Bullen T.F., Hershman M.J. Therapy for intra-abdominal adhesions // *Hosp Med.* 2004.–Vol.65(6) .–P.340-342.
- 136 The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The Society of Reproductive Surgeons: Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery // *Fertil Steril.*– 2007.–Vol.88.–P.21–26.
- 137 Monk B.J., Berman M.L., Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and preventions // *Am J Obstet Gynecol.*– 1994.–Vol.–170.–P. 1393–1403.
- 138 Gutmann J.N., Diamond M.P. Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention; in Azziz R, Murphy AA (eds): *Practical Manual of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy* // New York, Springer.– 1992.–P.55– 64.
- 139 Gutmann J.N., Penzias A.S., Diamond M.P. Adhesions in reproductive surgery; in Wallach EE, Zaccur HA (eds): *Reproductive Medicine and Surgery* // St. Louis, Mosby.– 1995.– P.681–693.
- 140 Koca Y.S., Tarhan Ö.R., Kaya S., et al. Effects of saline lavage temperature on peritoneal fibrinolysis and adhesion formation // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*– 2016.–Vol.22(1) .–P.1-6.
- 141 Жуков М.С. Первичная и вторичная профилактика развития послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости: автореф. дис. канд. мед. наук // Ставрополь. - 2008. - 23 с.
- 142 Aytan H., Caliskan A., Yener T., et al. A novel antibiotic, linezolid, reduces intraperitoneal adhesion formation in the rat uterine horn model // *Acta Obstet Gynecol Scand.*– 2009.–Vol.88.–P.781–786.
143. di Zerega G.S. Contemporary adhesion prevention // *Fertil Steril.*– 1994.–Vol.61.–P.219–235.
- 144 Липатов В.А. Обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости: дис. канд. мед. наук // Курск.– 2004. - 34-35 с.
- 145 Попов А. А., Мананникова Т. Н., Колесник Н. А., и др. Применение противоспаечных препаратов в программе хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия // *Журнал акушерства и женских болезней.*– Том LXI.– № 4/2012.–С.97-103.

- 146 Попов А.В. Профилактика спаечной болезни в гинекологии // Эндоскопическая хирургия.–2006.– №6.–С. 36-41.
- 147 Рабинович, И.М. Применение полимеров в медицине // Медицина, - 1972. - 200 с.
- 148 Krämer B., Neis F., Brucker S.Y., et al. Peritoneal Adhesions and their Prevention // Current Trends. Surg Technol Int.–2021.–Vol.38.–P.221-233.
- 149 Huang C., Ding D.C. Outcomes of adhesion barriers in gynecologic surgeries: A retrospective study at a medical center // Medicine (Baltimore).– 2019.–Vol.98(50) .–P.e18391.
- 150 Yaacobi Y., Goldberg E.P., Habal M.B. Effect of Ringer's lactate irrigation on the formation of postoperative abdominal adhesions // J Invest Surg.– 1991.–Vol.4(1) .–P.31-36.
- 151 Wiseman D. Polymers for the prevention of surgical adhesions; in Domb AJ (ed)// Polymeric Site-Specific Pharmacotherapy.– New York, Wiley.– 1994.– P. 370–421.
- 152 Волков, В.Г., Строителев В.В., Федорищев И.А. Гиалуроновая кислота и основные направления ее применения в медицине // Вестник новых медицинских технологий.– 2001.– Т.VIII, № 1. - С. 67 -70.
- 153 De Iaco P.A., Stefanetti M., Pressato D., et al. A novel hyaluronan-based gel in laparoscopic adhesion prevention: preclinical evaluation in an animal model // Fertil Steril.– 1998.– Vol.69(2) .– P.318-323.
- 154 Urman B., Gomel V., Jetha N. Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model //Fertil Steril.– 1991.– Vol.56.– P.563–567.
- 155 Verco S.J., Peers E.M., Brown C.B., et al. Development of a novel glucose polymer solution [icodextrin] for adhesion prevention: pre-clinical studies // Hum Reprod.– 2000.– Vol.15.– P.1764-1772.
- 156 Brown C.B., Luciano A.A., Martin D., et al. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: A double-blind, randomized, controlled study// Fertil Steril.– 2007.– Vol.88.– P.1413.
- 157 Ait Menguellet S., Collinet P., Cosson M., et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynecologic surgery //Gynecol Obstet Fertil.– 2007.– Vol.35P. 290.
- 158 Chandel A.K.S., Shimizu A., Hasegawa K., et al. Advancement of Biomaterial-Based Postoperative Adhesion Barriers // Macromol Biosci.– 2021.– Vol.21(3).– P.e2000395.
- 159 Kling J. Genzyme's Seprafilm gets FDA marketing nod // Nat Biotechnol.– 1996.– Vol.14.– P.572.
- 160 Wallwiener D., Meyer A., Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: An explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers? //Fertil Steril.– 1998.– Vol.69.– P.132–137.
- 161 Schier F., Danzer E., Bondartschuk M. Hyaluronate, tetrachlorodecaoxide, and galactolipid prevent adhesions after implantation of Gore-Tex and dura mater into the abdominal wall in rats// Pediatr Surg Int.– 1999.– Vol.15(3-4) .– P.255-259.

- 162 Haney A.F., Doty E.D. Murine peritoneal injury and de novo adhesion formation caused by oxidized-regenerated cellulose (Interceed TC7) but not expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex surgical membrane) // *Fertil Steril.*– 1992.– Vol.57.– P.202–208.
- 163 Magro B., Mita P., Bracco G.L., Coccia E., et al. Expanded polytetrafluoroethylene surgical membrane in ovarian surgery on the rabbit. Biocompatibility, adhesion prevention properties and ability to preserve reproductive capacity // *J Reprod Med.*–1996.–41(2) .–P.73-78.
- 164 Haney A.F., Hesla J., Hurst B.S., et al. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed® TC7+) in preventing adhesions // *Fertil Steril.*– 1995.–Vol.63(5) .– P.1021-1026.
- 165 Diamond M.P., Linsky C.B., Cunningham T., et al. Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model // *Fertil Steril.*– 1991.–Vol.55.–P.389–394.
- 166 Gago L.A., Saed G., Elhammady E., et al. Effect of oxidized regenerated cellulose (Interceed) on the expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in human peritoneal fibroblasts and mesothelial cells // *Fertil Steril.*– 2006.–Vol. 86(4 Suppl) .–P.1223-1227.
- 167 Reddy S., Santanam N., Reddy P.P., et al. Interaction of Interceed® oxidized regenerated cellulose with macrophages: a potential mechanism by which Interceed® may prevent adhesions // *Am J Obstet Gynecol.*– 1997.–177(6).–P.1315- 1320.
- 168 Linsky C.B., Diamond M.P., di Zerega G.S., et al: Effect of blood on the efficacy of barrier adhesion reduction in the rabbit uterine hom model // *Infertility.*– 1988.–Vol.11.–P.273–280.
- 169 DeCherney A.H., diZerega G.S. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers // *Surg Clin North Am.*–1997.–Vol.77(3) .–P.671-688.
- 170 Reid R.L., Hahn P.M., Spence J.E., et al: A randomized clinical trial of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed, TC7) alone or in combination with heparin // *Fertil Steril.*– 1997.–Vol.67.–P.23–29.
- 171 Burns J.W., Colt M.J, Burgees L.S., et al. Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane // *Eur J Surg Suppl.*–1997.–Vol.577.–P.40–44.
- 172 Montz F.J., Shimanuki T., di Zerega G.S. Postsurgical mesothelial remesothelialization // in de Cherney AH, Polan ML (eds): *Reproductive Surgery.*– Chicago, Year Book.– Medical Publishers.– 1986.–P.31–47.
- 173 Becker J.M., Dayton M.T., Faxio V.W., et al. Prevention of post-operative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane. A prospective, randomized, double-blind multicenter study// *J Am Coll Surg.*– 1996.– Vol.183.–P.297–306.
- 174 Burns J.W., Skinner K., Colt J., et al. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions // *J Surg Res.*–1995.–Vol. 59.–P.644–652.

- 175 Cohen Z., Senagore A.J., Dayton M.T., et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a novel, glycerol/sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, evaluator-blinded multicenter study // *Dis Colon Rectum* 2005.–Vol.48(6) .–P.1130-1139.
- 176 Mohri Y., Uchida K., Araki T., et al. Hyaluronic acid-carboxycellulose membrane (Seprafilm) reduces early postoperative small bowel obstruction in gastrointestinal surgery// *Am Surg.*– 2005.–Vol.71.–P.861.
- 177 Parhi R. Cross-Linked Hydrogel for Pharmaceutical Applications: A Review // *Adv Pharm Bull.*– 2017.–Vol.7(4) .–P.515-530.
- 178 Chaudhuri O., Luo G., Klumpers D., et al. Hydrogels with tunable stress relaxation regulate stem cell fate and activity // *Nat. Mater.*–2016.–Vol. 15.–P.326.
- 179 Sikkink C.J., Zeebregts C.J., Reijnen M.M. Hyaluronan-based antiadhesive agents in abdominal surgery: applications, results, and mechanisms of action // *Surg Technol Int.*– 2007.–Vol.16.–P.19-29.
- 180 Parker M.C. Epidemiology of adhesions: the burden // *Hosp Med.*– 2004.–Vol.65(6) .–P.330-336.
- 181 di Zerega G.S. Biochemical events in peritoneal tissue repair // *Eur J Surg Suppl.*– 1997.–Vol.577.–P.10– 16.
- 182 Harris E.S., Morgan R.F., Rodeheaver G.T. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents // *Surgery.*– 1995.–Vol.117.–P.663.
- 183 Havey R., Herriman E., O'Brien D. Guarding the gut: early mobility after abdominal surgery// *Crit Care Nurs Q.*– 2013.–Vol.36(1).–P.63-72.
- 184 Winkleman C. Bed rest in health and critical illness // *Adv Crit Care.*– 2009.–Vol.20(3).–P.254-266.
- 185 Leithauser D.J., Bergo H.L. Early rising and ambulatory activity after operation: a means of preventing complications // *Arch Surg.*– 1941.–Vol.42.–P.1086-1093.
- 186 Wahyuni S., Wahyuni A.S., Tarigan R., et al. Effect of early ambulation to peristaltic activity of abdominal post-operative patients in Medan city hospital, Indonesia // *J. Phys.*–2019.– Conf. Ser.–Vol.1317.–P.012102.
- 187 Kelly R.C., Armstrong M., Bensky A., et al. Soft tissue mobilization techniques in treating chronic abdominal scar tissue: A quasi-experimental single subject design // *J Bodyw Mov Ther.*– 2019.–Vol.23(4) .–P.805-814.
- 188 Camilleri M., Malagelada J.R., Kao P.C., et al. Effect of somatovisceral reflexes and selective dermatomal stimulation on postcibal antral pressure activity// *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.*– 1984.–Vol.247(6) .–P. G703-G708.
- 189 Фахрадиев И.Р., Алмабаев Ы.А., Ахмад Н.С., Салимгереева Б., Ерментаева Ж.М., Алмабаев Г.Ы., Танабаев Б.Д., Какетаева И.З. Способ профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Патент на изобретение No. 34805 от 11.09.2019.

- 190 Filipovic A., Kleinöder H., Dörmann U., et al. Electromyostimulation—A Systematic Review of the Effects of Different Electromyostimulation Methods on Selected Strength Parameters in Trained and Elite Athletes // *Journal of Strength and Conditioning Research*.— 2012.—Vol.26(9).— P.2600-2614.
- 191 Вачнадзе Д.И., Брешенков Д.Г., Дыдыкин С.С. Анестезиологическое пособие у свиней как модельного объекта в медико-биологических и биотехнологических исследованиях // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*.— 2016.— №4(59): С.37–56.
- 192 Куандыков Е.К., Ли С.В., Алмабаев Ы. А., Алмабаева А.Ы., и др. Способ наложения кишечного анастомоза // Патент на изобретение № 33460 от 10.11.2017.
- 193 Фахрадиев И.Р., Алмабаев Ы.А., Фазылов Т.Р. Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости // Патент на полезную модель № 4280 от 26.03.2019.
- 194 Büyükkale S., Çıtak N., İşgörücü Ö., et al. A bioabsorbable membrane (Seprafilm®) may prevent postoperative mediastinal adhesions following mediastinoscopy: an experimental study in rats // *Int J Clin Exp Med*.— 2015.— Vol.8(7).—P.11544-11548.
- 195 Сергеев А.Н. Новые возможности имплантационной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства: диссертация доктора Медицинских наук: 14.01.17 // ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.— 2017.— 280 с.
- 196 Hampshire V., Robertson S. Using the facial grimace scale to evaluate rabbit wellness in post-procedural monitoring // *Lab Anim (NY)*.— 2015.—Vol.44(7).—P.259-260.
- 197 Алмабаев Ы.А., Алмабаев Г.Ы., Джолдыбаева Б.Б., и др. Способ выведения подопытных животных из эксперимента // Патент на изобретение: №11756.
- 198 Seerden, T.C., De Winter, B.Y., Van Den Bossche, R.M., et al. Regional differences in gastrointestinal motility disturbances during acute necrotising pancreatitis // *Neurogastroenterology & Motility*.— Vol.17.—P.671-679.
- 199 Abegão K.G., Bracale B.N., Delfim I.G., et al. Effects of heterologous platelet-rich plasma gel on standardized dermal wound healing in rabbits // *Acta Cir Bras*.— 2015.—Vol.30(3).—P.209-215.
- 200 Yilmaz Y., Celik I.H., Pampal A., et al. Effects of different pulmonary surfactants in the prevention of postoperative intraabdominal adhesion formation // *J Pediatr Surg*.— 2012.—Vol.47(8) .—P.1560-1565.
- 201 Hishinuma M., Hiramatsu N., Kasuga M., et al. The effect on bowel sounds of very hot compresses applied to the lumbar region // *Nihon Kango Kagakkaishi*.— 1997.—Vol.17(1) .—P.32-39.
- 202 van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions // *Colorectal Dis*.—9.—Suppl 2.—P.25-34.

- 203 Гарелик П.В., Макшанов И.Я. Спаечная кишечная непроходимость. Классификация. Тактика // Дек. чтения по неотложной хирургии.– Минск.: ГИПП "Промпечать".–2000. - Т. 5. -С. 149-152.
- 204 MacLean A.R., Cohen Z., MacRae H.M., et al. Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis // Ann Surg.– 2002.–Vol.235(2) .–P.200-206.
- 205 Duron J.J., Jourdan Da Silva N., du Montcel S.T., et al. Adhesive postoperative small bowel obstruction: incidence and risk factors of recurrence after surgical treatment: a multicenter prospective study // Ann Surg.– 2006.–Vol.244(5) .–P.750—757.
- 206 Мазитова М.И. Место противоспаечных барьеров в оперативной гинекологии // Казанский мед. журнал.–2007. - Том88, № 2. - С.184-186.
- 207 Мустафина Г.Т., Кулавский В.А. Эндоскопическая профилактика брюшинных спаек при гинекологических операциях // Материалы 5 Рос. форума «Мать и дитя». -М., 2003.-С. 404-405.
- 208 Бебуришвили А.Г., Воробьёв А.А., Михин И.В., и др. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении болевой формы спаечной болезни // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.– 2004. - №2. - С. 38-40.
- 209 Макшаков, И .Я., Карник А.И., Польшинский А.А. Профилактика и лечение спаечной болезни // Здоровоохранение Беларуси.– 1992. - № 8. - С. 55-57
- 210 Menzies D., Parker M., Hoare R., et al. Small bowel obstruction due to postoperative adhesions: treatment patterns and associated costs in 110 hospital admissions // Ann R Coll Surg Engl.– 2001.– Vol.83(1) .– P.40-46.
- 211 Калинина О.Б. Послеоперационный спаечный процесс брюшной полости у гинекологических больных: критерии прогнозирования и способ фармакологической профилактики: дис. канд. мед. наук // Омск.– 2006. -180 с.
- 212 Магомедов М.А. Местная клеточная регуляция в образовании послеоперационных спаек при перитоните. / М.А. Магомедов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2007. - №6. - С. 9-11.
- 213 Гарифуллина Л.И. Клинико-психологические особенности и совершенствование лечения больных спаечной болезнью брюшины: автореф. дис. канд. мед. наук // Уфа.– 2004.– 24 с.
- 214 Гладких С.П., Сернов М. Металло-лигандный гомеостаз. Нарушения и способы фармакологической коррекции //2002. - 298 с.
- 215 Sutton C., Adhesions and their prevention // Obstet. Gynaecol.– 2005.– Vol.7.– P. 168–176.
- 216 Глушенко И.А, Липатов В.А., Романова Е.С. Выбор оптимального способа // Материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 2003г.).-М., 2003.-
- 217 Гомон М.С. Эффективность лонгидазы и дерината при экспериментальном спаечном процессе брюшной полости: дис. Н.Ю. канд. мед. наук.– Курск.– 2009. - 126 с.
- 218 Андреев А.А., Остроушко А.П., Кирьянова Д.В., и др. Спаечная болезнь брюшной полости //Вестник экспериментальной и клинической хирургии.– 2017.– № 10(4) .– С.320-326.

- 219 Восканян С.Э., Кызласов, П. С. Профилактика спаечной болезни брюшной полости - современное стояние проблемы // Вестник хирургии имени И. И. Грекова.– 2011.– №170 (5) .–Р.93-96.
- 220 Оверченко Д.Б. Прогнозирование и диагностика развития послеоперационного спаечного процесса брюшной полости: дис. канд. мед. наук // Ставрополь.– 2002. - 187 с.
- 221 Braun K.M., Diamond M.P. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity // Semin. Pediatr. Surg.–2014.– Vol.23.–P.336–343.
- 222 Wei G., Chen X., Wang G., et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents intra-abdominal adhesions by decreasing activity of peritoneal fibroblasts // Drug Des Devel Ther.– 2015.–Vol.9.–P.3083-3098.
- 223 Ouaiissi M., Gaujoux S., Veyrie N., et al. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature // J Visc Surg.– 2012.–Vol.149(2) .–P.e104–e114.
- 224 Пехото О.К. Оптимизация периоперационного ведения больных со спаечным процессом органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дис. . канд. мед. наук// Смоленск.– 2005. - 21 с.
- 225 Jansen R.P. Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon young women to reduce adhesions // Surg Gynecol Obstet.– 1988.– Vol.166.–P.154–160.
- 226 Türkçapar A.G., Ozarslan C., Erdem E., et al.The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model // Int Surg.– 1995.–Vol.80.–P.92–94.
- 227 Жалялов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д., и др. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.–2017.– № 1.–Том 16.–Р. 69–82.
- 228 Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидаза 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазу // Иммунология. -2006. -№2.- С.124-126.
- 229 Sievers S., Eckert M. Adhesion prophylaxis in surgical gynecology // Fortschr Med.–1981.–Vol.99.–27–30.
- 230 Wiseman D.M., Trout J.R., Diamond M.P. The rates of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery // Fertil Steril .–1998.–Vol.70.–P.702–711.
- 231 Soltés L., Mendichi R., Kogan G., et al. Degradative action of reactive oxygen species on hyaluronan // Biomacromolecules.– 2006.–Vol.7.–P.659–668.
- 232 Кремер П.Б. Хирургическое лечение спаечной болезни брюшной полости с применением антиадгезивных барьерных средств: автореф. дис. канд. мед. наук // Волгоград.– 2010. - 24 с.
- 233 Wiseman D.M., Gottlick-Iarkowski L., Kamp L. Effect of different barriers of oxidized regenerated cellulose on cecal and sidewall adhesions in the presence and absence of bleeding // J Invest Surg.– 1999.–Vol.12.–P.141–146.

- 234 Farquhar C., Vandekerckhove P., Watson A., et al. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility // *Cochrane Database Syst Rev.*–2000.–Vol. 2.–P.CD000475.
- 235 Rodgers K.E., Verco S.J., diZerega G.S. Effects of intraperitoneal 4% icodextrin solution on the healing of bowel anastomoses and laparotomy incisions in rabbits // *Colorectal Dis.*–2003.–Vol.5.–P.324–330.
- 236 Menzies D., Pascual M.H., Walz M.K., et al. ARIEL Registry: Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicenter ARIEL Registry // *Ann R Coll Surg Engl.*– 2006.–Vol. 88.–P.375–382.
- 237 Mettler L., Audebert A., Lehmann-Willenbrock E., et al. A randomized, prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy// *Fertil Steril.*– 2004.–Vol.82.–P.398–404.
- 238 Pagidas K., Tulandi T. Effects of Ringer's lactate, Interceed(TC7) and Gore-Tex Surgical Membrane on postsurgical adhesion formation // *Fertil Steril.*– 1992.–Vol.57(1) .–P.199-201.
- 239 Larsson B. Efficacy of Interceed in adhesion prevention in gynecologic surgery: a review of 13 clinical studies // *J Reprod Med.*–1996.–Vol. 41(1) .–P.27-34.
- 240 Poehnert D., Grethe L., Maegel L., et al. Evaluation of the Effectiveness of Peritoneal Adhesion Prevention Devices in a Rat Model // *Int J Med Sci.*– 2016.–Vol.13(7) .–P.524-532.
- 241 Alponat A., Lakshminarasappa S.R., Yavuz N., et al. Prevention of adhesions by Seprafilm, an absorbable adhesion barrier: an incisional hernia model in rats // *Am Surg.*–1997.–Vol. 63(9) .–P.818–819.
- 242 Bahadir I., Oncel M., Kement M., Sahip Y. Intra-abdominal use of taurolidine or heparin as alternative products to an antiadhesive barrier (Seprafilm) in adhesion prevention: an experimental study on mice // *Dis Colon Rectum.*–2007.–Vol.50(12).–P.2209–2214.
- 243 Attar R., Yildirim G., Kumbak B., et al. Efficacy of melatonin and hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane in preventing adhesion reformation following adhesiolysis in a rat uterine model // *J Obstet Gynaecol Res.*–2011.–Vol. 37(2).–P.125–113.
- 244 Lim R., Morrill J.M., Lynch R.C., et al. Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions // *J Gastrointest Surg.*–2009.–Vol. 13(1) .–P.35-41.
- 245 Zeng Q., Yu Z., You J., et al. Efficacy and safety of Seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic review and meta-analysis // *World J Surg.*– 2007.–Vol.31(11).–P.2125-2131.
- 246 Rajab T.K., Wallwiener M., Planck C., et al. A direct comparison of seprafilm, adept, intercoat, and spraygel for adhesion prophylaxis // *J Surg Res.*– 2010.–Vol.161(2).–P.246-249.

- 247 Степанян С. А., Апоян В. Т., Месропян Р. Н., и др. Применение противоспаечных средств в профилактике спаечной болезни живота // Вестн. хир.– 2012.–№1.– С.44-49.
- 248 Гарипов Р. М., Корнилаев П. Г., Дунюшкин С.Е., и др. Новые методы в хирургическом лечении больных спаечной болезнью брюшины // Эндоскопическая хирургия.–2005. - № 1. - С. 40.
- 249 Vermeulen H., Storm-Versloot M.N., Goossens A., et al. Diagnostic accuracy of routine postoperative body temperature measurements // Clin Infect Dis.– 2005.– Vol.40(10).–P.1404-1410.
- 250 Diamond M.P., for the Seprafilm Adhesion Study Group. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm® membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study // Fertil Steril.– 1996.–Vol.66.– P.904–910.
- 251 Lin L.X., Yuan F., Zhang H.H., et al. Evaluation of surgical anti-adhesion products to reduce postsurgical intra-abdominal adhesion formation in a rat model // PLoS One.– 2017.–12(2).–P.e0172088.
- 252 Skal'skiy S.V., Shamray G.A., Dolgich T.I., et al. Experimental model of peritoneal adhesion formation // Bull Exp Biol Med.– 2007.–Vol.144(4) .–P.588-590.
- 253 Baptista M.L., Bonsack M.E., Delaney J.P. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh // Surgery.– 2000.–Vol.128(1) .–P.86-92.
- 254 Pano-Rodriguez A., Beltran-Garrido J.V., Hernández-González V., et al. Effects of whole-body electromyostimulation on health and performance: a systematic review // BMC Complement Altern Med.– 2019.–Vol.19(1) .–P.87.
- 255 Kibiša R., Grūnovas A., Poderys J., et al. Restoration of the work capacity of the skeletal muscle with electrical myostimulation // J Strength Cond Res.– 2013.– Vol.27(2) .–P.449-457.
- 256 Sandhya P., Zeeshan K. Fast-track protocol versus conventional protocol on patient outcome: a randomized clinical trial // Niger J Surg.–2019.–Vol.25(1) .–P.36–41.
- 257 Tropskaya N.S., Kislyakova E.A., Popova T.S. Effect of Tributyrin on Electrical Activity in the Small Intestine during Early Postoperative Period // Bull Exp Biol Med.– 2015.–Vol.160(2).–P.219-222.
- 258 Awonuga A.O., Belotte J., Abuanzeh S., et al. Advances in the pathogenesis of adhesion development: the role of oxidative stress //Reprod Sci.–2014.–Vol.21.– P.823–836.
- 259 Reed K.L., Heydrick S.J., Aarons C.B. et al. A neurokinin-1 receptor antagonist that reduces intra-abdominal adhesion formation decreases oxidative stress in the peritoneum // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.–2007.–Vol. 3.– P.G544–G551.
- 260 Fintl C., Hudson N.P., Handel I., et al. The effect of temperature changes on in vitro slow wave activity in the equine ileum // Equine Vet J.–2016.–Vol.48(2).– P.218–223.

- 261 Tanaka K., Kamada H., Shimizu Y., et al. The use of a novel in-bed Physiology // *Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.–2016.–Vol. 316(5).–P. 535–542.
- 262 Klingler P.J., Floch N.R., Seelig M.H., et al. Seprafilm-induced peritoneal inflammation: a previously unknown complication. Report of a case // *Dis Colon Rectum*.–1999.–Vol.42(12) .–P.1639-1643.
- 263 Jin S.W., Ahn H.B., Roh M.S., Kwon Y.H., Ryu W.Y. Efficacy of Seprafilm(®) graft with adhesiolysis in experimentally induced lid adhesion in rabbits // *Int J Ophthalmol*.– 2013.–Vol.6(1) .–P.44-49.
- 264 Kaptanoglu L., Kucuk H.F., Yegenoglu A., et al. Effects of seprafilm and heparin in combination on intra-abdominal adhesions // *Eur Surg Res*.– 2008.–Vol.41(2) .–P.203-207.
- 265 Arslan E., Irkorucu O., Sozutek A., et al. The potential efficacy of Survanta (r) and Seprafilm (r) on preventing intra-abdominal adhesions in rats // *Acta Cir Bras*.– 2016.–Vol.31(6) .–P.389-395.
266. Irkorucu O., Ferahköşe Z., Memiş L., et al. Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study // *Clinics (Sao Paulo)*.– 2009.–Vol.64(2).–P.143-148.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патент на полезную модель № 4280 «Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости», заявка №2019/0274.2 от 26.03.2019г.



ВЫПИСКА ИЗ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕЕСТРА ПОЛЕЗНЫХ МОДЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РГП "НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ"
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Статус: Досрочно прекращен из-за неоплаты

(11) № охранного документа	4280
(12)	Патент на Полезную Модель
(21) Номер заявки	2019/0274.2
(22) Дата подачи заявки	26.03.2019
(51) МПК	G09B 23/28 (2006.01)
(54) Название	Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости
(73) Патентообладатель	Некоммерческое акционерное общество "Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова" (KZ)
(72) Автор(-ы)	Фахрадиев Ильдар Рафисович Fakhradiyev Ildar Rafisovich(KZ); Алмабаев Ыдырыс Алмабаевич Almbayev Ydyrys Almbayevich(KZ); Фазылов Тимур Ринатович Фазылов Тимур Ринатович Fazylov Timur Rinatovich(KZ)
(45) Номер и дата бюллетеня	№ 36 - 06.09.2019
Дата прекращения	06.11.2019

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Патент на изобретение № 34805 «Способ профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости», заявка № 2019/0665.1 от 11.09.2019г.



ВЫПИСКА ИЗ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕЕСТРА ИЗОБРЕТЕНИЙ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РГП "НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ"
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Статус: Досрочно прекращен из-за неоплаты

(11) № охранного документа	34805
(12)	Патент на изобретение
(21) Номер заявки	2019/0665.1
(22) Дата подачи заявки	11.09.2019
(51) МПК	A61B 18/14, A61B 18/08, A61N 1/36 (2006.01)
(54) Название	Способ профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости
(73) Патентообладатель	Фахрадиев Ильдар Рафисович (KZ)
(72) Автор(-ы)	Салимгереева Багдат Салимгереева Багдат Salimgereyeva Bagdat(KZ); Ерментаева Жанным Мухтаровна Ерментаева Жанным Мухтаровна Yermontayeva Zhannym Mukhtarovna(KZ); Танабаев Баймахан Дильбарханович Танабаев Баймахан Дильбарханович Tanabayev Baimakhan Dilbarkhanovich(KZ); Какетаева Индира Зиябековна Какетаева Индира Зиябековна Kaketayeva Indira Ziyabekovna(KZ); Ахмад Нургулим Сагидуллолна Ахмад Нургулим Сагидуллолна Akhmad Nurgulim Sagidullova(KZ); Алмабаев Ыдырыс Алмабаев Ыдырыс Almayev Ydyrys(KZ); Фахрадиев Ильдар Рафисович Fakhradiyev Ildar Rafisovich(KZ); Алмабаев Габит Ыдырысович Алмабаев Габит Ыдырысович Almayev Gabit Ydyrsovich(KZ)
(45) Номер и дата бюллетеня	№ 10 - 12.03.2021
Дата прекращения	13.05.2021

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Евразийский патент на изобретение «Способ профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости» № 040829 от 01.08.2022г.

 **ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО**

**ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 040829**

Название изобретения:
«СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ»

Патентовладельцы:
ФАХРАДИЕВ ИЛЬДАР РАФИСОВИЧ (KZ)

Изобретатели:
Фахрадиев Ильдар Рафисович, Алмабаев Ыдырыс, Ахмад Нургулим Сагидуллоевна, Салимгереева Багдат, Ерментаева Жанным Мухтаровна, Алмабаев Габит Ыдырысович, Танабаев Баймахан Дильбарханович, Какетаева Индира Зиябековна (KZ)

Заявка №: 201900477
Дата подачи заявки: 12 сентября 2019 г.
Дата выдачи патента: 01 августа 2022 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение с формулой, опубликованной в Бюллетене Евразийского патентного ведомства «Изобретения (евразийские заявки и патенты)» № 8 / 2022 год.

При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств-участников Евразийской патентной конвенции – Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана.

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат: 1650024017000
Владелец: Ивлиев Григорий Петрович
Действителен с 15.04.2022 по 14.04.2027

ИВЛИЕВ Григорий Петрович
Президент Евразийского патентного ведомства



ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ