



УДК 616.12-089.819.843:577.11-77:615.275:59.084

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-107-115

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОСПАЕЧНЫХ МЕМБРАН ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ

Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, Е.С. Сардин, А.Н. Стасев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Образование спаек после операций на грудной полости остается нерешенной проблемой. Применение биodeградируемых противоспаечных мембран с противовоспалительной активностью может снизить риск припаивания структур сердца. Доклиническая оценка разработанных мембран на модели крупного лабораторного животного является обязательным этапом в разработке медицинского изделия.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель

Доклиническая оценка эффективности противоспаечной биodeградируемой мембраны с собственной противовоспалительной активностью на модели крупных лабораторных животных.

Материалы и методы

Для изготовления мембран использовали композицию биodeградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа и полилактид-со-гликолид (85:15). Полимеры растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол. Для противовоспалительных свойств в состав мембран добавляли дексаметазон в конечной концентрации 1 мг препарата / 1 мл раствора полимера. Мембраны изготавливали методом электроспиннинга. На животной модели (овца) оценивали противоспаечную эффективность мембран при имплантации в грудную полость.

Результаты

В контрольной группе животных отмечен массивный спаечный процесс. В опытной группе у 6 (66,6%) животных спайки полностью отсутствовали, у 2 (22,2%) обнаружено слабое припаивание легкого и перикарда в области фиксации мембраны шовным материалом, у 1 (11,1%) животного определено умеренное припаивание перикарда к поверхности грудной полости.

Заключение

Разработанные биodeградируемые мембраны обладают удовлетворительной противоспаечной активностью (88,8%). Опыт имплантации показал, что необходимо использовать мембрану размером на 30% больше, чем требуется для закрытия раны.

Ключевые слова

Противоспаечные мембраны • Противовоспалительные свойства • Биodeградируемые полимеры • Электроспиннинг • Спайки • Имплантация

Поступила в редакцию: 25.10.2024; поступила после доработки: 15.11.2024; принята к печати: 13.12.2024

ANTI-ADHESIVE MEMBRANES FOR CARDIOVASCULAR SURGERY - EFFICACY EVALUATION IN A LARGE ANIMALS STUDY

Yu.A. Kudryavtseva, A.Yu. Kanonykina, E.S. Sardin, A.N. Stasev

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Formation of adhesions after chest surgery remains an unresolved issue. The use of biodegradable anti-adhesion membranes with anti-inflammatory activity can reduce the risk of adhesion. Preclinical assessment of the developed membranes in a large laboratory animal model is a mandatory step in the development of a medical device.

Для корреспонденции: Юлия Александровна Кудрявцева, kudryavtseva_yulia@list.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Yulia A. Kudryavtseva, kudryavtseva_yulia@list.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Aim	To conduct a preclinical evaluation of the effectiveness of an anti-adhesive biodegradable membrane with anti-inflammatory activity in a large laboratory animal model (sheep).
Methods	A composition of biodegradable polymers was used to manufacture the membranes: polylactide-co-glycolide copolymer (50:50) Mm 20–30 kDa and polylactide-co-glycolide (85:15). The polymers were dissolved in 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol. To impart anti-inflammatory properties to the membrane, dexamethasone (DM) was added to the membrane composition at a final concentration of 1 mg DM/1 ml of polymer solution. The membranes were manufactured by electrospinning. The anti-adhesion efficiency of the membranes was assessed on an animal model (sheep) during implantation into the chest cavity.
Results	In the control group of animals, a massive adhesive process was noted. In the experimental group, six animals (66.6%) had no adhesions at all, two animals (22.2%) had weak adhesion of the lung and pericardium in the area of membrane fixation with suture material, and one animal (11.1%) had moderate adhesion of the pericardium to the surface of the chest cavity.
Conclusion	The developed biodegradable membranes have demonstrated satisfactory anti-adhesive activity (88.8%). The implantation experience showed that it is better to use a membrane 30% larger in size than necessary to properly close the wound.
Keywords	Anti-adhesion membranes • Anti-inflammatory properties • Biodegradable polymers • Electrospinning • Adhesions • Implantation

Received: 25.10.2024; received in revised form: 15.11.2024; accepted: 13.11.2024

Введение

Хирургическая коррекция врожденных и приобретенных пороков сердца остается основным методом лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1]. Любая травма тканей при операции приводит к воспалению и миграции клеток воспалительного ряда в зону вмешательства, провоцирует избыточную выработку фибрина и коллагена, что в конечном итоге способствует формированию спаек (сращение поверхностей) [2, 3]. Так, образование спаек после первичной операции на сердце приводит к риску серьезных осложнений в случае повторного вмешательства [4, 5]. Для профилактики формирования спаек рекомендуется использовать противоспаечные средства, такие как мембраны, гели и спреи [6, 7]. Арсенал противоспаечных средств, подходящих для применения в кардиохирургии, ограничен вследствие присутствия крови в зоне оперативного вмешательства и подвижности разделяемых поверхностей (сердца и грудной клетки), что делает гели и спреи в частности малоэффективными.

Мембраны на основе биодеградируемых полимеров считаются перспективными в профилактике спайкообразования. Однако противоспаечная эффективность представленных на рынке вариантов далека от идеальной [6]. В настоящее время разработка противоспаечных мембран на основе биотканей или биополимеров является целью многих групп исследователей [8–12]. Усилить противоспаечную эффективность мембран возможно

за счет включения в их структуру лекарственных веществ, которые будут дополнительно оказывать локальный терапевтический эффект в зоне имплантации изделия. Нами разработана мембрана на основе биодеградируемых полимеров и противовоспалительного препарата дексаметазона, изготавливаемая методом электроспиннинга. Доказано, что мембрана обладает удовлетворительными физико-механическими, гемо- и биосовместимыми свойствами [12, 13]. Для оценки в качестве изделия медицинского назначения необходимо исследовать противоспаечную эффективность разработанной мембраны в модельном эксперименте – при имплантации в грудную полость. Исследователи используют для этой цели животных – кроликов [14], свиней [15]. Для проведения доклинических исследований мы выбрали в качестве модели овец [16].

Цель настоящего исследования – доклиническая оценка эффективности противоспаечной биодеградируемой мембраны с собственной противовоспалительной активностью на модели крупных лабораторных животных (овцы).

Материалы и методы

Для изготовления мембран использовали композицию биодеградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа (ООО «Новохим», Россия) и полилактид-со-гликолид (85:15) (Sigma-Aldrich, США). Полимеры растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол: 20% раствор полилактид-со-гликолида (50:50) и 5% рас-

твор полилактид-со-гликолида (85:15), после чего соединяли два приготовленных раствора в соотношении 60 и 40% соответственно. Раствор полимеров размешивали на магнитной мешалке (IKA-MAG HS7, Германия) до полной однородности (не менее 2 ч). Для придания мембране противовоспалительных свойств добавляли дексаметазон (ДМ) в конечной концентрации 1 мг препарата на 1 мл полимерного раствора и еще 30 мин оставляли размешиваться на магнитной мешалке.

Формирование экспериментальных мембран осуществляли методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC Inc., Япония) при подаваемом напряжении 25 кВ и скорости подачи раствора 1,5 мл/ч. Подачу полимера осуществляли одновременно с двух шприцов. Для исследования были изготовлены мембраны с использованием большого намоточного коллектора ($d = 10$ см). Расстояние от места выхода полимерной нити до коллектора составило 15 см, ширина укладки полимера – 100 мм, скорость движения каретки – 30 мм/сек, скорость вращения коллектора – 50 об/мин, типоразмер иглы – 22G. Изготовление образцов осуществляли при комнатной температуре и относительной влажности воздуха 30%. Время изготовления мембраны оставило 9 ч. Размер мембран – 10 см $\times$ 20 см, толщина – 180–200 мкм. Далее готовые мембраны высушивали на воздухе в стерильных условиях и помещали в стерильные пластиковые контейнеры для последующего хранения при температуре -20°C в морозильной камере. Перед имплантацией мембраны подвергали стерилизации при помощи радиоактивного излучения.

Эксперимент проведен на овцах эдильбаевской породы массой 42–45 кг (12 особей), все животные – несущие самки, что подтверждалось проведением УЗИ органов малого таза. При выполнении экспериментальных исследований нами соблюдены требования приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г., Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 8 от 12.09.2023).

Перед операцией животных сутки содержали без корма. За 12 ч убрали воду. Область оперативного вмешательства тщательно выбривали и обрабатывали антисептиком. Анестезиологическое пособие: премедикацию животного проводили введением ксиланита в дозе 0,5–1,0 мл на 10 кг веса животного. Введение животного в глубокую анестезию (внутривенный наркоз – пропофол; интубация и искусственная вентиляция легких с севораном) и фиксация базовых показателей: пульс, сатурация,

частота дыхания. Поддержание анестезии во время операции проводили риделатом со скоростью 0,3–0,6 мг/кг/ч и севораном 3–4 об. %.

Основной этап – доступ к сердцу – выполняли путем торакотомии на уровне 3–4-го межреберья. Далее проводили рассечение перикарда, ревизию полости сердца. В контрольной группе (3 овцы) проводили послойное ушивание тканей. В опытной группе (9 овец) животным в грудной полости между сердцем и перикардом размещали $\frac{1}{2}$ часть противоспаечной мембраны (10 $\times$ 10 см) и фиксировали, затем сводили перикард и поверх него накладывали вторую часть мембраны и фиксировали по углам шовным материалом лавсан 4/0 (ООО «Линтекс», Россия). После чего проводили послойное ушивание раны и последующую экстубацию животных.

Все животные в послеоперационном периоде (в течение 5 сут) получали антибиотик цефутоксим (1,5 г $\times$ 2 раза в день) и обезболивающий препарат кетопрофен (50 мг/мл $\times$ 2 мл 1 раз в день).

Через 3 мес. после имплантации животные были выведены из эксперимента. Проведен визуальный осмотр грудной полости, степень выраженности спаечного процесса оценивали полуколичественным методом по 4-балльной шкале [17]. При наличии спаек либо фрагментов мембраны забирали материал для гистологического исследования.

Для сохранения прижизненной структуры полученные образцы фиксировали в 10% забуференном формалине (B06-001/L; ООО «ЭргоПродакшн», Россия) не менее 24 ч. Далее образцы промывали водопроводной водой в течение 4 ч и дегидратировали в этаноле (ОАО «Кемеровская фармацевтическая фабрика», Россия) возрастающей концентрации (70, 80, 95%) и в 100% дегидратирующем растворе «Изопреп» (HP-IS-AL05; ООО «ЭргоПродакшн», Россия) по часу в каждой концентрации, пропитывали в трех сменах парафина «Гистомикс Экстра» (по часу в каждой смене при 60°C , 10342; ООО «ЭргоПродакшн», Россия) и далее заключали в тугоплавкий парафин «Мистер Вакс Экстра» (01-007; ООО «ЭргоПродакшн», Россия). Готовые парафиновые блоки резали с помощью ротационного микротомы (HM 325; Thermo Fisher Scientific, США) толщиной 5 мкм (по 6 срезов на стекло) и высушивали на нагревательном столике («МИКРО-СТАТ-30/80»; ООО «КБ ТЕХНОМ», Россия) при температуре 50°C . Структурные изменения полимерных материалов и окружающих тканей оценивали посредством окрашивания гематоксилином Джилла (HK-G0-BD05; ООО «ЭргоПродакшн», Россия) и спиртовым эозином (HK-ES-BL01; ООО «ЭргоПродакшн», Россия) согласно протоколу: депарафинизация в ксилоле (1330-20-7; АО «ЭКОС-1», Россия) – 3 смены по 5 мин; отмычка от ксилола 95% этанолом – 3 смены по 5 мин; отмычка

в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; окрашивание гематоксилином Джилла – 10 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; подсинение в проточной водопроводной воде – 5 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; окрашивание эозином – 2 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; дегидратация в 95% этаноле – 3 смены по 5 мин; просветление в ксилоле – 3 смены по 5 мин; заключение в монтирующую среду «Витрогель» (НМ-VI-A250; ООО «ЭргоПродакшн», Россия) под покровное стекло.

Для дифференцировки соединительной ткани использовали окрашивание по Ван Гизону (НК-VG-AQC3; ООО «ЭргоПродакшн», Россия) согласно следующему протоколу: депарафинизация в ксилоле – 3 смены по 5 мин; отмывка от ксилола 95% этанолом – 3 смены по 5 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; окрашивание раствором смеси реагентов А и В в соотношении 1:1 – 10 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; подсинение в проточной водопроводной воде – 10 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; окрашивание раствором смеси реагента С – 5 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; дегидратация в 95% этаноле – 3 смены по 5 мин; просветление в ксилоле – 3 смены по 5 мин; заключение в монтирующую среду «Витрогель» под покровное стекло.

Готовые микропрепараты цифровизовали на слайд-сканере Leica Aperio AT2 (Leica Microsystems, Германия) с использованием стандартных настроек. Полученные слайды анализировали с помощью программного обеспечения SlideViewer.

Результаты

В процессе имплантации при соприкосновении с тканями животного мембрана принимала форму поверхности за счет теплового воздействия, под

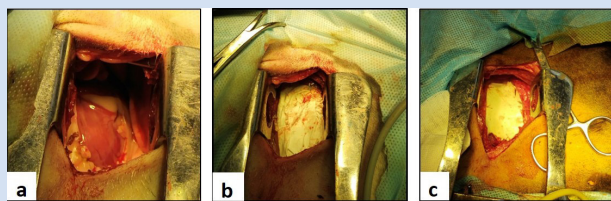


Рисунок 1. Процесс имплантации в грудную полость овцы: *A* – формирование дефекта перикарда; *B* – имплантация мембраны между сердцем и перикардом; *C* – имплантация мембраны между перикардом и грудной клеткой (фиксация шовным материалом)

Figure 1. The process of implantation into the chest cavity of a sheep: *A* – formation of a pericardial defect; *B* – implantation of a membrane between the heart and the pericardium; *C* – implantation of a membrane between the pericardium and the chest (fixation with suture material)

действием температуры тела мембрана становилась пластичной, несколько уменьшалась в размере (примерно на 30%) и легко адаптировалась в ране. При имплантации биодеградируемой мембраны определено, что ее стенка податлива и легко прокалывалась иглой нити лавсан 4.0 без прорезывания и расслоения изделия. При имплантации мембраны хирургом отмечено удобство имплантации.

Этапы имплантации мембраны в грудную полость овцы представлены на рис. 1.

Срок наблюдения за животными составил 3 мес. По итогам имплантации все животные живы. У животных контрольной группы отмечены массивные спайки, сердце плотно припаяно к грудине (рис. 2).

В экспериментальной группе после вывода животных из эксперимента осмотрена область имплантации мембраны, визуальными признаками воспаления не обнаружено. У 6 (66,6%) животных спайки полностью отсутствовали (рис. 3, *A* и *B*), у 2 (22,2%) выявлено слабое припаивание легкого и перикарда (см. рис. 3, *C* и *D*) в области фиксации мембраны шовным материалом, у 1 (11,1%) определено умеренное припаивание перикарда к по-



Рисунок 2. Образование спаек в контрольной группе животных

Figure 2. Formation of adhesions in the control group of animals

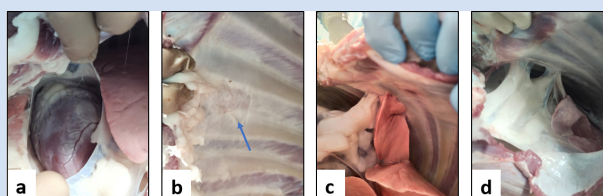


Рисунок 3. Результаты имплантации противоспаечной мембраны: *A* – сердце в разрезе перикарда; *B* – место разреза между ребрами, прилегающее к мембране (указано синей стрелкой); *C* – припаивание фрагмента легкого и перикарда к грудине; *D* – припаивание перикарда к грудине по месту фиксации шовным материалом

Figure 3. Results of implantation of the anti-adhesion membrane: *A* – heart in the pericardium; *B* – the incision site between the ribs adjacent to the membrane (indicated by the blue arrow); *C* – soldering of the lung fragment and pericardium to the sternum; *D* – soldering of the pericardium to the sternum at the site of fixation with suture material

верхности грудной полости. Необходимо отметить, что мембраны подверглись практически полной резорбции – остатки мембраны обнаружены только у двух овец в виде фрагмента размером $1 \times 1,5$ см.

Степень интенсивности спаечного процесса отражена в баллах в *таблице*.

Таким образом, через 3 мес. после имплантации в контрольной группе животных наблюдали выраженный спаечный процесс (3,66 балла). В опытной группе среднее значение выраженности спаечного процесса составило 1,44 балла.

С учетом образования слабых спаек противоспаечная эффективность разработанных мембран составила 88,8% в эксперименте на крупных животных при имплантации в грудную полость.

Результаты гистологического исследования эксплантированных образцов

Результаты морфологического исследования показали, что в образцах тканей, забранных с зоны имплантации биодеградируемой мембраны, выявлены ее фрагменты, что свидетельствовало о деградации образцов по типу фрагментации (рис. 4). На гистологических препаратах наблюдали признаки хронического воспаления, характеризующиеся обилием фагоцитирующих клеток. Вокруг мембраны сформировалась плотная соединительнотканная капсула (толщиной от 20 до 50 мкм), состоявшая преимущественно из фибробластов и коллагеновых волокон и изолировавшая мембрану от окружающих тканей. Капсула имела четкие границы и была густо инфильтрирована макрофагами, расположенными ближе к ее внутренней части (на границе капсулы и мембраны), активно реагирующими на присутствие инородного материала и участвующими в его деградации и фагоцитозе продуктов распада (см. рис. 4). Кровоснабжения капсулы не наблюдали. На фоне признаков хронического воспаления отмечали очаговые скопления нейтрофилов, что указывает на остаточную или периодически активирующуюся острую воспалительную реакцию. Эти скопления нейтрофилов локализируются вблизи мембраны и отражают ответ организма на продукты ее распада или повреждения, вызывая кратковременные эпизоды острого воспаления в рамках хронического процесса. За счет образова-

ния соединительнотканной капсулы вокруг мембраны на месте дефекта перикарда сформировалась «заплата», которая изолировала сердце от грудины (см. рис. 4, А).

При большом увеличении отчетливо видно, что фрагменты мембраны отделены друг от друга фиброзной капсулой, с поверхности отмечены скопления сегментоядерных нейтрофилов и макрофагов, а также гигантские многоядерные клетки инородных тел (рис. 5), которые за счет фагоцитоза осуществляют деструкцию полимерной мембраны.

Признаки выраженной воспалительной реакции (лейкоцитарная инфильтрация) отмечены в зоне фиксации мембраны, но она была связана с реакцией окружающих тканей на шовный материал

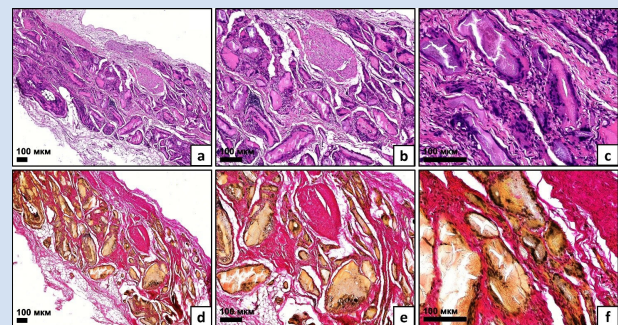


Рисунок 4. Эксплантированные фрагменты перикарда овцы с биодеградируемой противоспаечной мембраной: А, В, С – окраска гематоксилином и эозином; D, E, F – окраска по Ван-Гизону, линейка = 100 мкм

Figure 4. Histological images of explanted fragments of sheep pericardium with a biodegradable anti-adhesion membrane: A, B, C – hematoxylin-eosin staining; D, E, F – Van Gieson staining, scale bar = 100 microns

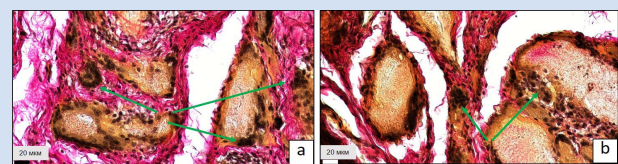


Рисунок 5. Фрагменты мембраны, окруженные фиброзной капсулой с макрофагальной и нейтрофильной инфильтрацией, а также гигантскими многоядерными клетками инородных тел (зеленые стрелки). Окраска по Ван-Гизону, линейка = 20 мкм

Figure 5. Membrane fragments surrounded by a fibrous capsule with macrophage and neutrophil infiltration, and giant multinucleated cells of foreign bodies (green arrows). Van Gieson staining, scale bar = 20 microns

Степень интенсивности спаечного процесса
Degree of intensity of the adhesion process

Параметр / Parameter	Контрольная группа / Control group, n = 3	Опытная группа / Experimental group, n = 9
Отсутствие спаек / No adhesions, n	0	6
Слабые, рыхлые спайки / Weak, loose adhesions, n	0	2
Выраженные спайки / Pronounced adhesions, n	1	1
Массивные спайки / Strong adhesions, n	2	0
Общий балл / Overall score	3,66	1,44

(рис. 6). Между нитью и перикардом располагались фрагменты мембраны.

Обсуждение

Сращение раневых поверхностей, или спайки, в кардиохирургии не приводят к существенному снижению качества жизни пациента, как при операциях на органах брюшной полости, но несут риск серьезных повреждений и кровотечений при доступе к сердцу в случае повторной операции [3]. Выбор противоспаечных средств ограничен для применения в кардиохирургии, а их эффективность далека от идеала, что постулирует поиск новых технологий и подходов к разработке данного вида медицинских изделий [7].

Применение биodeградируемых полимеров легло в основу технологии создания противоспаечных мембран [8, 10]. Усиление противоспаечной активности за счет включения противовоспалительного препарата, в частности дексаметазона, доказано в работах, выполненных нами ранее [12, 13]. В настоящем исследовании мы оценивали прототип мембраны при имплантации крупным животным. Модель овцы является адекватной в отношении доклинической оценки противоспаечных мембран для применения в сердечно-сосудистой хирургии [16, 18]. Поскольку интенсивное образование спаек происходит в течение первого месяца после операции, выбранного нами срока наблюдения (3 мес.) оказалось достаточно [3].

Вмешательство на грудной полости без использования профилактических средств привело к образованию массивных спаек – аналогично таковым при «открытых» операциях на. Использование биodeградируемых мембран позволило в достаточной мере снизить риск образования спаек между грудной, перикардом и сердцем. Мембрана на основе полимерной композиции с короткими сроками биodeградации временно разобщила травмированные поверхности и за 3 мес. подверглась значительной резорбции – визуально небольшие фрагменты были обнаружены только у двух опытных животных.

Микроскопическое исследование эксплантатов свидетельствует о том, что деградация противоспаечной мембраны происходила по типу фрагментации. Внутри фиброзной капсулы наблюдали большое количество мелких частиц, окруженных макрофагами и нейтрофилами. Анализ гистологических срезов позволяет предположить, что процесс деградации мембраны происходит волнообразно: под действием лизосомальных ферментов макрофагов крупные фрагменты распадаются на более мелкие, что вызывает миграцию новых клеток макрофагального ряда. Волнообразный процесс деградации с чередованием стихания и усиления воспалительной реакции по мере деградации полимера на основе полилактидов описывают и другие авторы [19].

Несмотря на то что полилактиды-со-гликолиды относятся к безопасным и быстро деградируемым полимерам, полученные результаты свидетельствуют о том, что реакция организма на имплантацию разработанных нами мембран индивидуальна. У части экспериментальных животных мембрана деградировала к 3 мес. после имплантации, а у двух животных деградировала частично. Причем наличие гигантских клеток инородного тела и рыхлой фиброзной капсулы через 3 мес. после имплантации указывало на асептическую воспалительную реакцию на присутствие инородного тела в виде фрагментов полимерной мембраны. Таким образом, срок деградации мембраны, состоящей из сополимера полилактида-со-гликолида, составляет более 3 мес.

Эффект термоусадки, обнаруженный в нашем эксперименте, может быть обусловлен особенностями использованного растворителя – гексафторизопропанола. Гексафторизопропанол может формировать водородные связи и менять структуру укладки полимера в волокнах ПЛГА так, что потом полимер превращается в более энергетически выгодные структуры (при увлажнении и повышении температуры). Схожие эффекты были описаны и другими исследователями [20].

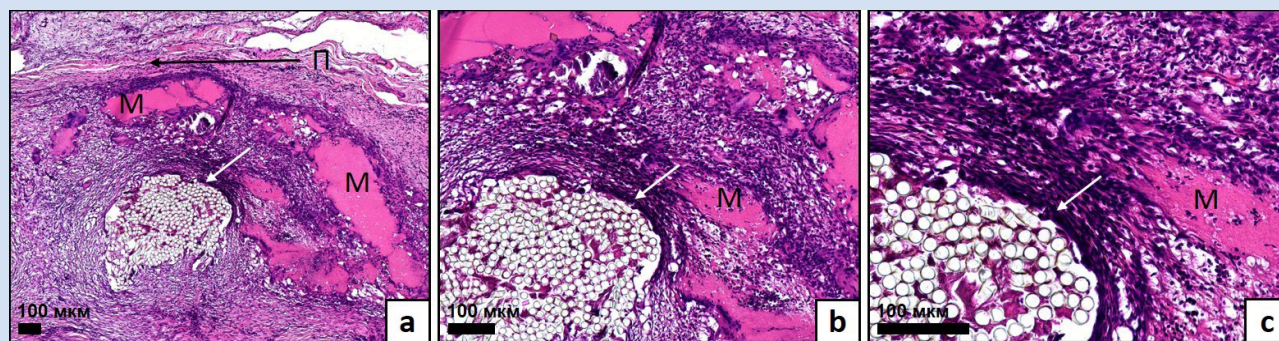


Рисунок 6. Воспалительная реакция в зоне фиксации биodeградируемой мембраны к перикарду, ассоциированная с шовным материалом (указан белой стрелкой). Обозначения: П – перикард овцы, М – мембрана. Окраска гематоксилином и эозином, линейка = 100 мкм

Figure 6. Inflammatory reaction in the fixation zone of the biodegradable membrane to the pericardium, associated with suture (indicated by a white arrow). Designations: P – sheep pericardium, M – membrane. Hematoxylin and eosin staining scale bar = 100 microns

Заключение

Тем не менее с учетом полученного опыта можно сделать вывод о том, что разработанные биодеградируемые мембраны обладают удовлетворительной противоспаечной активностью (88,8%). При этом важно выбирать мембрану размером на 30% больше, чем необходимо для закрытия раны. Для хранения и транспортировки мембраны необходимо соблюдать температурный режим – не выше 25 °С.

Конфликт интересов

Ю.А. Кудрявцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Каноныкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Сардин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук главный научный сотрудник отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Каноныкина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Сардин Егор Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

Стасев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Вклад авторов в статью

КЮА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАЮ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СЕС – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САН – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий № 075-15-2022-1202 от 30 сентября 2022 г., комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации № 1144-р от 11 мая 2022 г.).

Author Information Form

Kudryavtseva Yulia A., PhD, Chief Researcher at the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Sardin Egor S., Junior Researcher at Laboratory of Anaesthesia and Intensive Care and Pathophysiology of Critical Illness, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

Stasev Alexander N., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Author Contribution Statement

KYuA – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAYu – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SES – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAN – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., Орлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М:НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2023. 344 с.
2. Филенко Б.П., Земляной В.П., Борсак И.И., Иванов А.С. Спаечная болезнь: профилактика и лечение. Санкт-Петербург; 2013. 171 с.
3. Cannata A., Petrella D., Russo C. F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., L. Martinelli. Postsurgical Intrapericardial Adhesions: Mechanisms of Formation and Prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.
4. Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Журавлева И.Ю. Послеоперационные спайки в кардиохирургии: проблемы и решения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011;1: 100-104.
5. Бокерия Л.А., Сивцев В.С. Послеоперационный спаечный перикардит: факторы риска, патогенез и методы профилактики. *Анналы хирургии.* 2014;6:7-15.
6. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Перспективы профилактики спаечного процесса при оперативных вмешательствах на сердце. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(6-2): 125-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.13
7. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. *J Card Surg.* 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062
8. Klicova M, Rosendorf J., Erben J., Horakova J. Antiadhesive Nanofibrous Materials for Medicine: Preventing Undesirable Tissue Adhesions *ACS Omega.* 2023;8(23): 20152-20162. doi: 10.1021/acsomega.3c00341
9. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing postsurgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. *Nat Commun.* 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.
10. Wang X., Xiang L., Peng Y., Dai Z., Hu Y., Pan X., Zhou X., Zhang H., Feng B. Gelatin/Polycaprolactone Electrospun Nanofibrous Membranes: The Effect of Composition and Physicochemical Properties on Postoperative Cardiac Adhesion. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:792893. doi: 10.3389/fbioe.2021.792893.
11. Chung, K.J.; Kim, Y.J.; Kim, T.G.; Lee, J.H.; Kim, Y.-H. Anti-Adhesive Effect of Porous Polylactide Film in Rats. *Polymers (Basel).* 2021;13(6):849. doi: 10.3390/polym13060849.
12. Шишкова Д.К., Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Ходыревская Ю.И., Бурков Н.Н. Экспериментальное исследование биосовместимости противоспаечных мембран при околосердечной имплантации. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2017;32 (1):111-115.
13. Кудрявцева Ю.А., Каноныкина А.Ю., Барбараш Л.С. Способ изготовления противоспаечных полимерных мембран с противовоспалительными и антибактериальными свойствами для сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии. Патент RU 2823644 C1, 26.07.2024.
14. Chen Z., Zheng J., Zhang J., Li S. A novel bioabsorbable pericardial membrane substitute to reduce postoperative pericardial adhesions in a rabbit model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(5):565-72. doi: 10.1093/icvts/ivv213.
15. Hashimoto Y., Yamashita A., Tabuchi M., Zhang Y., Funamoto S., Kishida A. Fibrin Hydrogel Layer-Anchored Pericardial Matrix Prevents Epicardial Adhesion in the Severe Heart Adhesion-Induced Miniature Pig Model. *Ann Biomed Eng.* 2024;52(2):282-291. doi: 10.1007/s10439-023-03373-0.
16. Stapleton L., Steele A.N., Wang H., Hernandez H.L. Use of a supramolecular polymeric hydrogel as an effective post-operative pericardial adhesion barrier. *Nature Biomedical Engineering.* 2019; 3(8):611-620. doi:10.1038/s41551-019-0442-z
17. Heydorn W.H., Daniel J.S., Wade C.E. A new look at pericardial substitutes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 94 (2): 291–6.
18. Rajivt S., Drilling A., Bassiouni A., Harding M, James C., Robinson S., Moratti S., Wormald P.-J. Chitosan Dextran gel as an anti adhesion agent in a postlaminectomy spinal sheep model *J Clin Neurosci.* 2017;40:153-156. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.010.
19. Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Береговой Е.А., Шевела А.И., Баранник М.И., Манаев А.А., Майбородина В.И. Тканевые реакции при деградации имплантов из полилактида в организме. *Морфология.* 2013; 143(3):59-65.
20. Blasi P., D'Souza S.S., Selmin F., DeLuca P.P. Plasticizing effect of water on poly(lactide-co-glycolide). *J Control Release.* 2005;108(1):1-9. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.07.009.

REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Orlov I.A. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2022. Bolezni i vrozhdenny'e anomalii sistemy' krovoobrashcheniya. Moscow:NMICz SSKh im. A.N. Bakuleva Minzdrava Rossii; 2023. (In Russian)
2. Abdominal adhesions: preventive and curative measures. Filenko B.P., Zemlyanoy V.P., Borsak I.I., Ivanov A.S. Saint-Petersburg. 2013. (In Russian)
3. Cannata A., Petrella D., Russo C. F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., L. Martinelli. Postsurgical Intrapericardial Adhesions: Mechanisms of Formation and Prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.
4. Kudryavtseva Ju.A., Nasonova M.V., Zhuravleva I. Ju. Postsurgical adhesion formation in cardiac surgery: problems and perspectives. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2011; 1:100-104 (In Russian)
5. Bokeriya L.A., Sivtsev V.S. Factors, pathogenesis and preventive methods. *Annaly Khirurgii (Russian Journal of Surgery).* 2014; 19 (6): 7–15 (In Russian)
6. Shurygin M.G., Shurygina I.A. / Prospects for prevention of adhesion process during cardiac surgical interventions. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021;6(6-2):125-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.13 (In Russian.)
7. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. *J Card Surg.* 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062
8. Klicova M, Rosendorf J., Erben J., Horakova J. Antiadhesive Nanofibrous Materials for Medicine: Preventing Undesirable Tissue Adhesions *ACS Omega.* 2023;8(23): 20152-20162. doi: 10.1021/acsomega.3c00341
9. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing postsurgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. *Nat Commun.* 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.
10. Wang X., Xiang L., Peng Y., Dai Z., Hu Y., Pan X., Zhou X., Zhang H., Feng B. Gelatin/Polycaprolactone Electrospun

Nanofibrous Membranes: The Effect of Composition and Physicochemical Properties on Postoperative Cardiac Adhesion. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:792893. doi: 10.3389/fbioe.2021.792893..

11. Chung, K.J.; Kim, Y.J.; Kim, T.G.; Lee, J.H.; Kim, Y.-H. Anti-Adhesive Effect of Porous Polylactide Film in Rats. *Polymers (Basel).* 2021;13(6):849. doi: 10.3390/polym13060849.

12. Biocompatibility testing of natural and synthetic pericardial adhesion barriers. Shishkova D.K., Kudryavtseva Yu.A., Nasonova M. V., Khodyrevskaya Yu.I., Burkov N.N.. *Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2017. 32(1):111-115. (In Russian)

13. Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Barbarash L.S. Sposob izgotovleniya protivospaechnykh polimernykh membran s protivovospalitel'ny'mi i antibakterial'ny'mi svoystvami dlya serdechno-sosudistoj i abdominal'noj khirurgii. Patent RU 2823644 C1, 26.07.2024. (In Russian)

14. Chen Z., Zheng J., Zhang J., Li S. A novel bioabsorbable pericardial membrane substitute to reduce postoperative pericardial adhesions in a rabbit model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(5):565-72. doi: 10.1093/icvts/ivv213.

15. Hashimoto Y., Yamashita A., Tabuchi M., Zhang Y., Funamoto S., Kishida A. Fibrin Hydrogel Layer-Anchored Pericardial Matrix Prevents Epicardial Adhesion in the

Severe Heart Adhesion-Induced Miniature Pig Model. *Ann Biomed Eng.* 2024;52(2):282-291. doi: 10.1007/s10439-023-03373-0.

16. Stapleton L., Steele A.N., Wang H., Hernandez H.L. Use of a supramolecular polymeric hydrogel as an effective post-operative pericardial adhesion barrier. *Nature Biomedical Engineering.* 2019; 3(8):611-620. doi:10.1038/s41551-019-0442-z

17. Heydorn W.H., Daniel J.S., Wade C.E. A new look at pericardial substitutes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 94(2): 291–6.

18. Rajiv S., Drilling A., Bassiouni A., Harding M., James C., Robinson S., Moratti S., Wormald P.-J. Chitosan Dextran gel as an anti adhesion agent in a postlaminectomy spinal sheep model *J Clin Neurosci.* 2017.40:153-156. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.010.

19. Maiborodin I.V., Kuznetsova I.V., Beregovoy E.A., Shevela A.I., Barannik M.I., Manaev A.A., Maiborodina V.I. Tissue reactions during the degradation of polylactide implants in the body. *Morphology.* 2013; 143(3):59-65. (In Russian)

20. Blasi P., D'Souza S.S., Selmin F., DeLuca P.P. Plasticizing effect of water on poly(lactide-co-glycolide). *J Control Release.* 2005;108(1):1-9. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.07.009.

Для цитирования: Кудрявцева Ю.А., Каноныкина А.Ю., Сардин Е.С., Стасев А.Н. Эффективность противоспаечных мембран для сердечно-сосудистой хирургии в эксперименте на крупных животных. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(4S): 107-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-107-115

To cite: Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Sardin E.S., Stasev A.N. Anti-adhesive membranes for cardiovascular surgery – efficacy evaluation in a large animals study. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(4S): 107-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-107-115