

# ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА P38 МАРК НА РАЗВИТИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦОВО-СПАЕЧНОГО ЭПИДУРИТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

THE EFFECT OF THE P38 MARK BLOCKER ON THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE SCAR-ADHESIVE EPIDURITIS (EXPERIMENTAL STUDY)

**Животенко А.П. Zhivotenko A.P.**  
**Шурыгина И.А. Shurygina I.A.**  
**Гольдберг О.А. Goldberg O.A.**  
**Ларионов С.Н. Larionov S.N.**  
**Сороковиков В.А. Sorokovikov V.A.**

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»,  
Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology,

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,

г. Иркутск, Россия  
Irkutsk, Russia

В работе представлены результаты исследования эффективности блокады MAP-киназных механизмов регуляции клеточного роста и дифференцировки фибробластов при формировании эпидурального фиброза у 70 крыс в эксперименте. Обсуждаются перспективы дальнейшего изучения композиции, блокирующей p38 MAP-киназную активность, и ее местного применения для профилактики рубцово-спаечного эпидурита.

**Цель исследования** – тестирование в эксперименте гелеобразной фармацевтической композиции, блокирующей p38 MAP-киназную активность при формировании эпидурального фиброза.

**Материалы и методы.** Эксперимент проведен на крысах-самцах породы wistar (n = 70), разделенных на две группы: контрольную (n = 35) и основную (n = 35). Всем животным осуществлялось оперативное вмешательство в объеме ламинэктомии на уровне LVI позвонка. Из эксперимента крыс выводили на 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки по 7 на каждый срок. Группа интактных животных (без операции, n = 7) являлась отождествлением нормы размеров дурального мешка для групп оперированных животных. Гистологические изображения оценивались в программе Image J (Wayne Rasband) с измерением продольного и поперечного размеров дурального мешка, отношения поперечного/продольного сечения позвоночного канала, ограниченного твердой мозговой оболочкой в зоне ламинэктомии, размеры оценивались в пикселях.

Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS 21.0 (IBM Corp. Armonk, NY) и Microsoft Office Excel 2016. Размеры дурального мешка представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения размеров дурального мешка в двух экспериментальных группах использовался ранговый критерий Манна-Уитни. Для оценки изменения показателей размеров на 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки использовали дисперсионный анализ Фридмана. Уровень статистической значимости принят за  $p \leq 0,05$ .

The paper presents the results of a study of the effectiveness of blockade of the MAP kinase mechanisms of regulation of cell growth and differentiation of fibroblasts in the formation of epidural fibrosis in 70 rats in an experiment. Prospects for further study of the composition blocking p38 MAP kinase activity and its topical application for the prevention of epidural fibrosis are discussed.

**Objective** – experimental testing of a gel-like pharmaceutical composition blocking p38 MAP kinase activity during the formation of epidural fibrosis.

**Materials and methods.** The experiment was carried out on male Wistar rats (n = 70). All animals underwent surgical intervention in the volume of laminectomy at the LVI vertebra level. The animals were divided into two groups: control (n = 35) and main (n = 35). Animals from the experiment were taken out for 3, 7, 14, 21 and 28 days, 7 for each time interval.

Histological images were evaluated in the Image J (Wayne Rasband) program with the measurement of the longitudinal and transverse dimensions of the dural sac, the ratio of the transverse/longitudinal section of the spinal canal bounded by the dura mater in the laminectomy zone. The dimensions were estimated in pixels.

Statistical analysis was performed using SPSS 21.0 (IBM Corp. Armonk, NY) and Microsoft Office Excel 2016. The dimensions of the dural sac are presented as the mean and standard deviation and median and 25-75-percentile. The Mann-Whitney rank criterion was used to compare the size of the dural sac in two experimental groups. To assess the change in size indicators on days 3, 7, 14, 21, 28, Friedman's analysis of variance was used. The significance level is assumed to be  $p \leq 0.05$ .

**Для цитирования:** Животенко А.П., Шурыгина И.А., Гольдберг О.А., Ларионов С.Н., Сороковиков В.А. ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА P38 МАРК НА РАЗВИТИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦОВО-СПАЕЧНОГО ЭПИДУРИТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2024. № 1. С. 57-66.

**Режим доступа:** <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/487>

**DOI:** 10.24412/1819-1495-2024-1-57-66

**Результаты.** У животных контрольной группы выявлялась выраженная деформация дурального мешка с изменением соотношения размеров позвоночного канала: прогрессивно снижался передне-задний и параллельно нарастал поперечный размер, что привело к изменению формы канала. В основной группе грубой деформации дурального мешка не наблюдалось. Статистический анализ демонстрировал пик изменений формы и отношения поперечного/продольного сечения дурального мешка на 14-е сутки в основной группе, а в контрольной увеличение «отношения» фиксировалось на 7-е сутки. При сравнении отношения «поперечного/продольного сечения» в динамике в основной группе отмечены статистически значимые различия ( $p = 0,03658$ ), однако в контрольной группе динамические наблюдения не значимы ( $p = 0,29143$ ). При анализе полученных результатов выявлено существенное влияние гелеобразной фармацевтической композиции, блокирующей p38 MAP-киназную активность в зоне ламинэктомии, на размеры и форму дурального мешка ( $p = 0,012$ ). Так, трансформация мешка в группе контроля происходила за счет констрикции, формирующейся к 28-м суткам эксперимента.

**Заключение.** Важность и универсальность MAP-киназных механизмов в контроле клеточного роста и дифференцировки обосновывают дальнейшее изучение эффектов их местного применения для управления процессами развития боли и рубцово-спаечного эпидурита.

**Ключевые слова:** ламинэктомия; морфометрия; эпидуральный фиброз; митоген-активируемая протеинкиназа

**Results.** In the animals of the control group, a pronounced deformation of the dural sac was detected with a change in the ratio of the sizes of the spinal canal – the anterior-posterior progressively decreased and the transverse size increased in parallel, which led to a change in the shape of the canal, and in the animals of the main group, no gross deformation of the dural sac was observed. Statistical analysis demonstrated the peak of changes in the shape and ratio of the transverse/longitudinal section of the dural sac on day 14 in the main group. In the control group, the increase in the «ratio» was fixed on day 7. When comparing the ratio of «cross/longitudinal section» in dynamics, significant differences were observed in the main group ( $p = 0.03658$ ). However, dynamic observations were not significant in the control group ( $p = 0.29143$ ). When analyzing the results, a significant effect of a gel-like pharmaceutical composition blocking p38 MAP kinase activity in the laminectomy zone on the size and the shape of the dural sac ( $p = 0.012$ ). So the transformation of the sac in the control group occurs due to constriction formed by the 28 days of the experiment.

**Conclusion.** Taking into account the importance and universality of MAP kinase mechanisms in the control of cell growth and differentiation, it is promising to further study the effects of their topical application to control the processes of pain and epidural fibrosis.

**Key words:** laminectomy; morphometry; epidural fibrosis; mitogen-activated protein kinase

Хирургия позвоночника стремительно совершенствуется во всем мире с увеличением количества операций на позвоночнике с каждым годом, однако исходы хирургического лечения пациентов не всегда удовлетворительные. Основным проявлением синдрома «неудачно оперированного позвоночника» является рецидив болевого синдрома, а одним из ключевых патогенетических факторов – формирование эпидурального фиброза, что затрудняет ревизионные операции и делает их высокорискованными и технически сложными [1, 2].

При операциях на позвоночнике соединительно-тканый рубец образуется в 100 % случаев, так как репарация является детерминированным процессом и протекает на фоне асептического воспаления. Морфологические изменения в зоне хирургического вмешательства не всегда однотипны, что также сказывается и на клинико-неврологических проявлениях заболевания [2-4]. Локальные рубцовые изменения тканей приводят к деформации подбололочных пространств спинного мозга и корешков, а также обуславливают атрофию нейронов и демиелинизацию аксонов спинальных ганглиев и нервных волокон [5]. В связи с этим профилактика эпидурального фиброза с целью улучшения исходов хирургических

вмешательств и снижения частоты осложнений при повторных операциях является актуальной задачей [1, 2, 6].

Широко используемые средства для профилактики эпидурального фиброза, как правило, являются противоспаечными барьерами (Gore-Tex® (W.L. Gore & Associates Inc., Flagstaff, AZ, США), Тахоком® (CORZA MEDICAL, GmbH, Германия), Реперен® (ООО «АЙКОН ЛАБ ГМБХ» г. Нижний Новгород). Гелевые формы применяются реже, но благодаря своим текучим свойствам полностью закрывают поверхности мозговых оболочек в операционной ране [7-9].

Перспективным является направление использования клеточных и молекулярных технологий для изучения факторов развития и управления рубцово-спаечными процессами [10-15]. Основные механизмы воспаления, а в конечном итоге клеточная пролиферация и дифференциация при повреждении регулируются митоген-активируемыми протеинкиназами (МАРК). Использование блокаторов MAP-киназы p38 перспективно в лечении заболеваний позвоночника и спинного мозга, сопровождающихся выраженным болевым синдромом, патогенез которых связан с нарушением клеточной дифференцировки, пролиферации и нейрорегуляции

[16-25]. Применение средств, препятствующих созреванию фибробластов за счет блокирования MAP-киназы p38, рассматривается как многообещающая технология в профилактике фиброза [26-29]. Однако в доступной литературе, посвященной хирургии позвоночника, профилактике эпидурального фиброза, мы не обнаружили сведений о местном применении фармакологических композиций, препятствующих активной работе p38 MAP-киназы.

В ИНЦХТ разработано фармацевтическое средство, состоящее из полиакриламидного геля с добавлением пластификатора глицерина и эмульгатора Твина-80, в которое введено вещество SB 203580, блокирующее p38 MAP-киназную активность [30, 31].

**Целью настоящего исследования** явилось тестирование в эксперименте эффекта локального применения гелеобразной фармацевтической композиции, блокирующей p38 MAPK активность при формировании эпидурального фиброза на модели ламинэктомии. В качестве фармацевтической композиции использовали гелевую основу биосовместимого полимера и блокатор p38 MAP-киназы [30]. Способ применения предусматривал однократную аппликацию на твердую мозговую оболочку стерильной

фармацевтической композиции при ламинэктомии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено с использованием экспериментальных животных и в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755), соответствующими международным рекомендациям [32]. Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБНУ ИНЦХТ от 22.01.2019 г.

Эксперимент проведен на крысах-самцах породы wistar ( $n = 70$ ), которым выполнено оперативное вмешательство на уровне позвоночно-двигательного сегмента  $L_{VI}-S_1$  по методике ламинэктомии. Животных разделили на две группы: контрольную ( $n = 35$ ) и основную ( $n = 35$ ) [33]. Группу сравнения составили интактные животные (без операции,  $n = 7$ ), она являлась отождествлением нормы размеров дурального мешка для групп оперированных животных.

В основной группе животным наносилась разработанная в ИНЦХТ фармацевтическая композиция, содержащая блокатор р38 MAP-киназы, на которую получен патент [30]. Животных из эксперимента выводили на 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки с последующей подготовкой гистологических препаратов, на которых проводилась морфометрическая оценка формы дурального мешка в зоне ламинэктомии (измерение поперечного и продольного сечения, определение отношения поперечного/продольного сечения) [34-36].

Исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon 80i. Изображения гистологических срезов оценивались в программе Image J (Wayne Rasband) с измерением продольного и поперечного размеров и определением отношения поперечного/продольного сечения канала, ограниченного твердой мозговой

оболочкой в зоне ламинэктомии (рис. 1), размеры оценивались в пикселях [35, 36].

Статистический анализ выполнен в программе STATISTICA 10 и Microsoft Office Excel 2016. Изменяемые параметры представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы и 25-го, 75-го перцентилей. Для сравнения размеров дурального мешка в экспериментальных группах использовался ранговый критерий Манна-Уитни. Для динамического наблюдения размеров на 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки использовали дисперсионный анализ Фридмана. Уровень статистической значимости принят за  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичное тестирование фармацевтического средства ингибитора

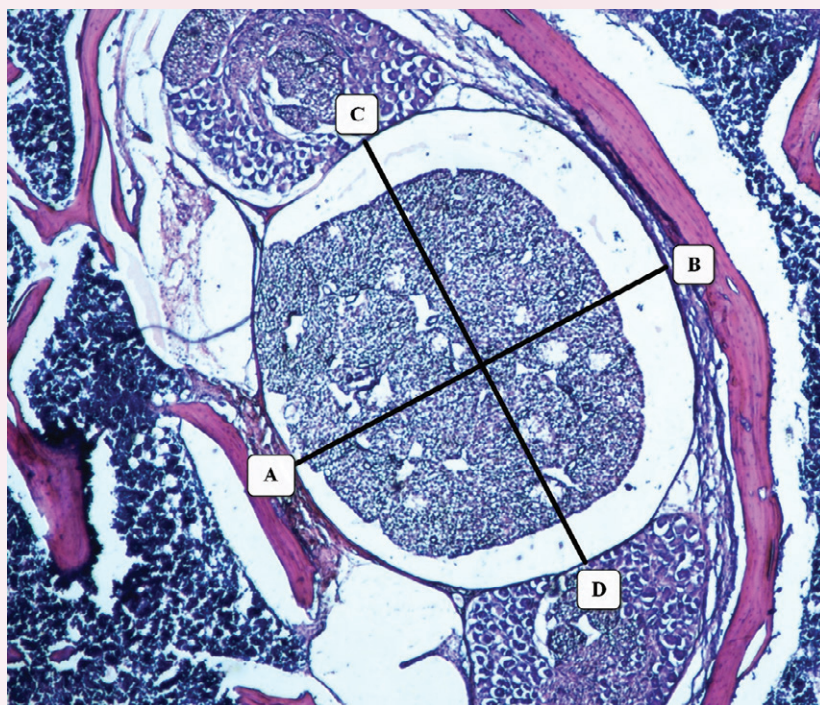
р38 MAP-киназы в эксперименте установило хорошую адгезию геля к твердой мозговой оболочке и тканям в зоне оперативного вмешательства.

Исследование гистоморфологических препаратов выявило признаки воспаления с инфильтрацией мягких тканей на ранних (3-х) сутках эксперимента у животных контрольной группы, в основной группе изменения были выражены умеренно (рис. 2, 3) [30].

На поздних сроках эксперимента у животных контрольной группы выявлялась выраженная деформация дурального мешка с трансформацией размеров позвоночного канала, что отражалось в увеличении отношения поперечно/продольного сечения за счет уменьшения передне-заднего и параллельно нарастания поперечного размера, что привело к изменению формы

**Рисунок 1**  
**Интактное животное. Гистологический срез на уровне позвоночно-двигательного сегмента LVI-SI; окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 20$ . Отмечено АВ — продольное сечение (передне-заднее) и CD — поперечное сечения. Рассчитано отношение поперечного/продольного сечения у интактных животных группы сравнения, равно  $1,15 \pm 0,007253$**

**Figure 1**  
**Intact animal. Histological section at the level of the spinal motion segment LVI-SI; hematoxylin and eosin staining, magnification  $\times 20$ . AB: longitudinal section (antero-posterior) and CD – cross section. The calculated cross-sectional/longitudinal cross-sectional ratio for intact animals in the comparison group was  $1.15 \pm 0.007253$**



и констрикции дурального мешка в контрольной группе (рис. 4), у животных основной группы грубой деформации не наблюдалось (рис. 5, табл.) [30].

Количественная оценка параметров дурального мешка, отношения поперечного/продольного сечения канала в зоне ламинэктомии подтвердила констрикцию дурального мешка у животных контрольной группы (табл.)

На графике, отображающем значения отношений поперечного/продольного размеров сечения на 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки, отмечено наличие «пика» изменений параметра на 14-е сутки в основной груп-

пе, в контрольной группе увеличение «отношения» зафиксировано на 7-е сутки (рис. 6). При сравнении отношения «поперечного/продольного сечения» в динамике в основной группе отмечены статистически значимые различия ( $p = 0,03658$ ), однако в контрольной группе динамические изменения не были значимы ( $p = 0,29143$ ). Результаты исследования продемонстрировали значимое влияние гелеобразной фармацевтической композиции, блокирующей р38 MAP-киназную активность в зоне ламинэктомии на размеры и формы дурального мешка ( $p = 0,012$ ), в группе контроля прогрессирующие к 28-м

суткам эксперимента трансформации характеризовались параллельной констрикцией (рис. 6). При сопоставлении с группой сравнения отмечено, что морфометрические параметры основной группы были приближены к показателям группы интактных, неоперированных животных, то есть к нормальным (рис. 6).

При исследовании гистологических препаратов животных контрольной группы интрадурально отмечено нарушение целостности нервных волокон конского хвоста, их вакуолизации и разрушение (рис. 7), что явно прослеживалось на 28-е сутки. В основной группе

Таблица

Размеры позвоночного канала, измеряемые на гистологических препаратах

Table

Dimensions of the spinal canal measured on histological preparations

Параметры Parameters	Сроки выведения, сутки Withdrawal time, days (n = 7)	Контрольная группа Control group (n = 35)	Основная группа Main group (n = 35)	p
M ± SD Me [LQ; UQ]				
Поперечное сечение, пикс. Cross section, pix.	3	1175.48 ± 144.65 1280.63 (1020.50; 1280.70)	805.26 ± 397.29 945.31 (91605;1013.05)	0.095
	7	1155.22 ± 90.07 1208.83 (1056.92; 1223.17)	1078.33 ± 43.65 1074.07 (1071.07; 1115.85)	0.402
	14	1322.90 ± 350.80 1169.70 (1169.70; 1170.33)	1208.35 ± 172.19 1126.30 (1100.30; 1392.92)	0.401
	21	1492.98 ± 285.44 1498.14 (1169.70; 1170.33)	1170.05 ± 99.91 1230.50 (1152.30; 1231.67)	0.210
	28	1461.25 ± 275.06 1426.34 (1255.93; 1498.14)	1224.40 ± 107.04 1210.62 (1157.39; 1283.06)	0.095
Продольное сечение, пикс. Longitudinal section, pix.	3	736.84 ± 96.31 723.42 (672.01; 734.06)	706.07 ± 78.26 665.35 (646.89; 780.53)	0.531
	7	577.93 ± 38.62 552.36 (552.13; 620.12)	649 ± 315.72 775.49 (682.21; 799.94)	0.012
	14	653.47 ± 293.24 529.03 (529.03; 537.92)	710.10 ± 115.09 640.41 (628.41; 835.64)	0.141
	21	785.11 ± 186.19 782.17 (608.49; 963.67)	832.37 ± 82.18 812.30 (810.01; 838.14)	0.835
	28	780.01 ± 173.38 814.72 (608.49; 902.73)	949.55 ± 72.93 986.09 (917.71; 998.28)	0.060
Отношение поперечного/ продольного сечения Cross-sectional/longitudinal ratio	3	1.60 ± 0.15 1.54 (1.52; 1.74)	1.42 ± 0.15 1.38 (1.34; 1.48)	0.095
	7	2.01 ± 0.28 2.18 (1.70; 2.22)	1.43 ± 0.20 1.39 (1.30; 1.57)	0.012
	14	2.12 ± 0.27 2.21 (2.15; 2.21)	1.70 ± 0.05 1.68 (1.66; 1.71)	0.141
	21	1.94 ± 0.34 2.00 (1.71; 2.06)	1.4 ± 0.09 1.42 (1.35; 1.47)	0.012
	28	1.91 ± 0.38 2.0 (1.54; 2.11)	1.29 ± 0.08 1.31 (1.27; 1.32)	0.012

Примечание: p – статистическая значимость, рассчитанная по критерию U-тест Манна–Уитни.

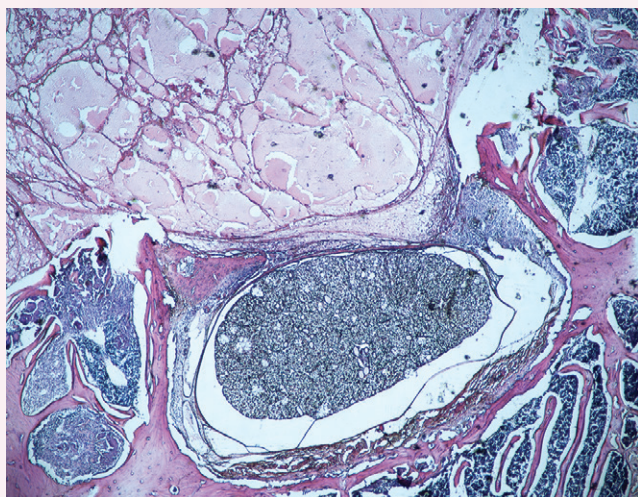
Note: p – significance calculated using the Mann–Whitney U test.

**Рисунок 2**

Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 3-и сутки; контрольная группа – выраженный отек, плазматическое пропитывание тканей в зоне ламинэктомии; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×20

**Figure 2**

Morphological changes in the area of surgical intervention on day 3; control group – pronounced edema, plasmatic impregnation of tissues in the laminectomy area; hematoxylin and eosin staining, magnification ×20

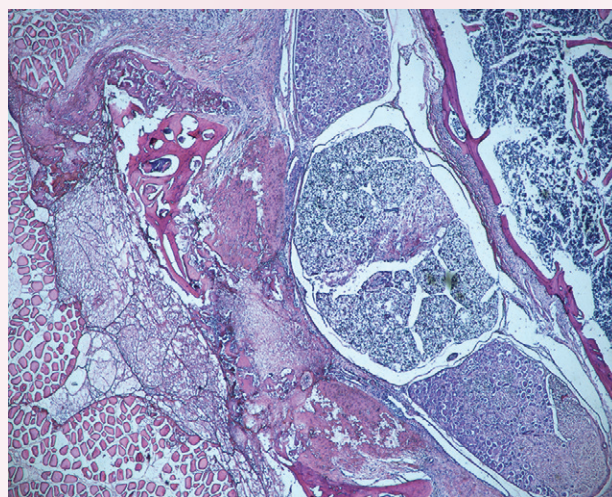


**Рисунок 3**

Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 3-и сутки; основная группа – умеренный отек в зоне ламинэктомии; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×20

**Figure 3**

Morphological changes in the surgical area on day 3; main group – moderate edema in the laminectomy area; hematoxylin and eosin staining, magnification ×20

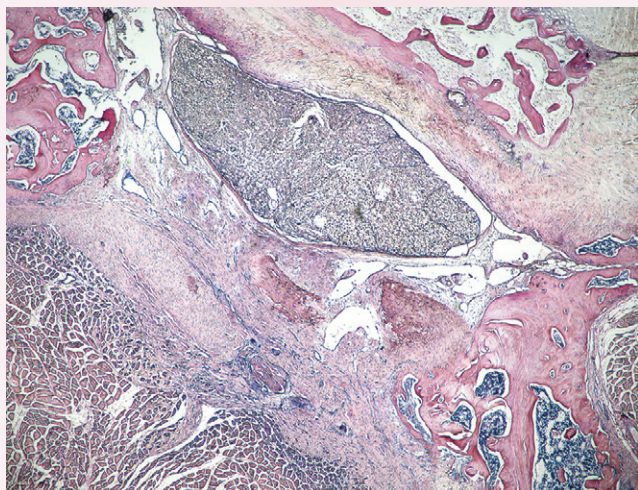


**Рисунок 4**

Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 28-е сутки; контрольная группа – деформация дурального мешка в зоне ламинэктомии; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×20

**Figure 4**

Morphological changes in the surgical area on the 28th day; control group – deformation of the dural sac in the laminectomy area; hematoxylin and eosin staining, magnification ×20



**Рисунок 5**

Морфологические изменения в зоне оперативного вмешательства на 28-е сутки; основная группа – соотношение передне-заднего и поперечного размеров позвоночного канала приближено к норме; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×20

**Figure 5**

Morphological changes in the surgical area on the 28th day; main group – the ratio of the anteroposterior and transverse dimensions of the spinal canal is close to normal; hematoxylin and eosin staining, magnification ×20

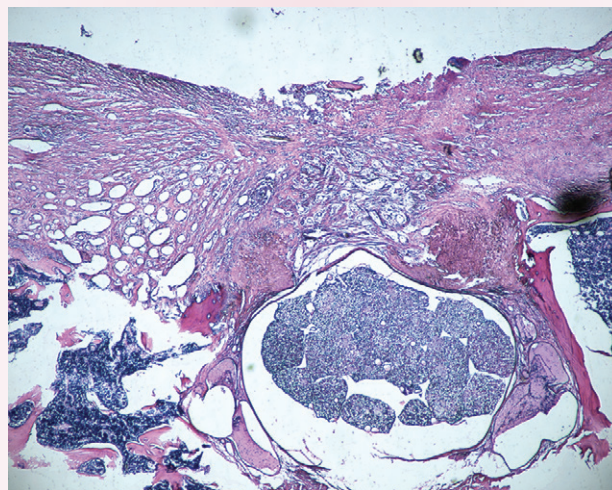
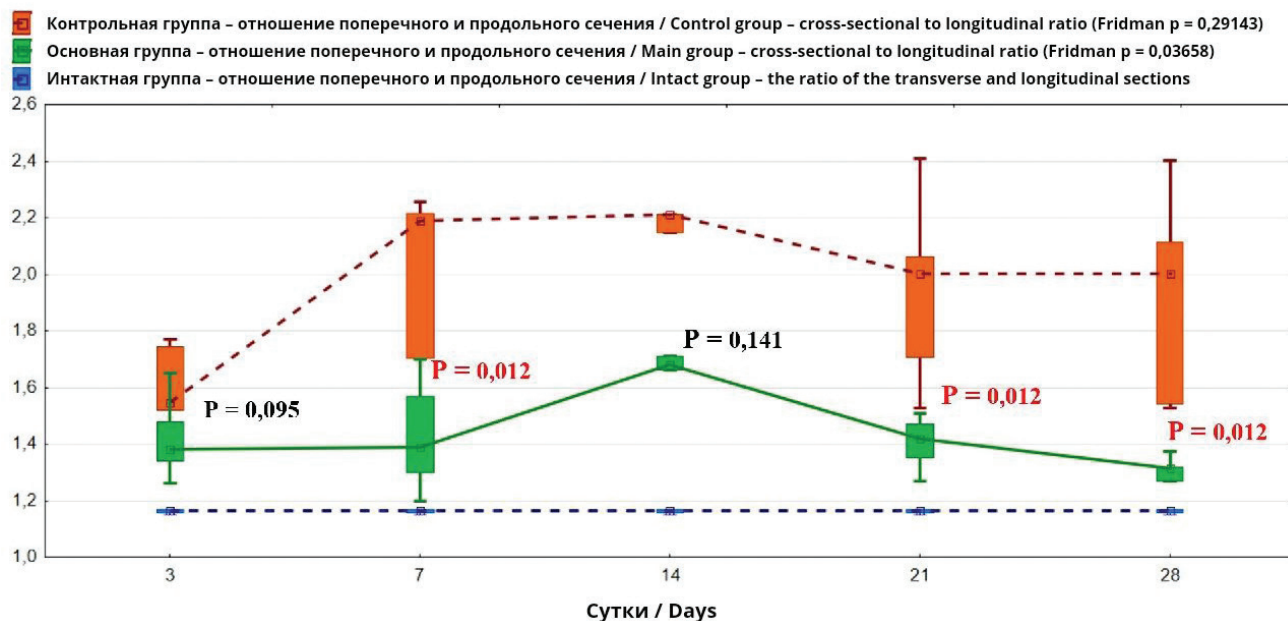


Рисунок 6

Диаграмма показателей отношения поперечного/продольного сечения по суткам в группах

Figure 6

Diagram of cross-sectional/longitudinal ratio indicators by day in groups



животных нервные волокна корешков оставались мало измененными, что свидетельствовало о незначительном вовлечении их в патологический процесс и отсутствии сдавления и ишемизации (рис. 8).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Симптомы, характерные для эпидурального фиброза, несомненно, связаны с проявлениями хронического воспаления, наблюдаемого в подболобочечных пространствах, и ремоделированием механизмов проведения нервного импульса по спинальным ганглиям и корешкам вследствие асептического пахименингита и повреждения нервных клеток и миелиновых волокон. Изменения анатомо-функциональных взаимоотношений между утолщенными оболочками мозга, спинальными ганглиями и корешковыми нервами вследствие их компрессии, расстройства циркуляции ликвора и аксоплазмы в пределах манжетки корешка приводят к прогрессированию эпидурального фиброза, атрофии нейронов и демиелинизации аксонов задних рогов с формированием нейропатического болевого синдрома [11, 24, 37-45].

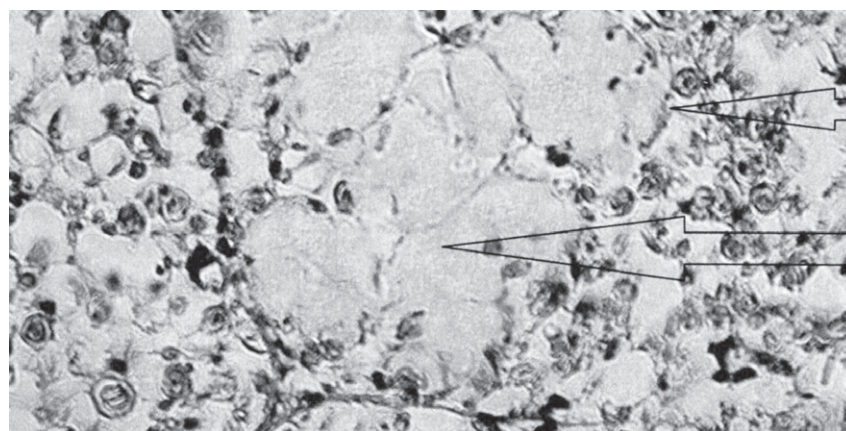
Ключевым событием этого процесса является переход фибробластов в миофибробласты, индуцируемый профибротическими и

Рисунок 7

Контрольная группа, 28-е сутки: нарушение целостности нервных волокон конского хвоста, окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$

Figure 7

Control group, day 28: disruption of the integrity of the nerve fibers of the cauda equina, staining with hematoxylin and eosin, magnification  $\times 400$



провоспалительными цитокинами и факторами роста, главным образом трансформирующим фактором роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Фибробласты являются гетерогенной группой клеток с функциональной специализацией, зависящей от пространственного расположения, что обеспечивает органоспецифичность [46]. Воздействие TGF- $\beta$  на фибробласты также ответственно за перепроизводство внеклеточного матрикса, а активатором выступает р38 MAP-киназа, играющая важную роль в патогене-

незе эпидурального фиброза с повышенным синтезом внеклеточного матрикса [44, 45, 47].

Секреция коллагена фибробластами и их клеточная пролиферация также связаны с секретиремыми в зоне операции факторами роста из макрофагов и тромбоцитов, которые представлены фактором роста фибробластов и соединительной ткани, трансформирующим фактором. Синтез коллагена имеет стадийность и выявляется на 3-5-е сутки после оперативного

вмешательства. В течение недели волокна коллагена пролиферируют и созревают, а оставшиеся фибробласты трансформируются и выходят из цикла синтеза, тогда как грануляционная ткань со второй по четвертую недели трансформируется в рубец [47-53]. Таким образом, в течение первой недели имеет место «терапевтическое окно» для получения «антифиброзного» эффекта, что и подтверждается полученными результатами.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенное экспериментальное исследование свидетельствует о том, что использование фармакологической композиции с блокатором p38 MAP-киназы (SB203580), применяемой местно и однократно, позволяет достичь необходимого противовоспалительного эффекта с подавлением роста соединительной ткани между оболочками мозга и прилежащими тканями. Средство обладает достаточной адгезией к тканям в операционной ране, предотвращает развитие рубцово-спаечного эпидурита, снижает риск компрессии экстра- и интрадуральных невралгических образований.

**Рисунок 8**  
**Основная группа, 28-е сутки: сохранность корешков конского хвоста, окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×400**  
**Figure 8**  
**Main group, 28th day: preservation of the cauda equina roots, staining with hematoxylin and eosin, magnification ×400**



Важность и универсальность MAP-киназных механизмов в контроле клеточного роста и дифференцировки делает дальнейшее изучение эффектов их местного применения для управления процессами развития боли и рубцово-спаечного эпидурита перспективным.

**Информация о финансировании и конфликте интересов**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:**

- Sorokovikov VA, Zhivotenko AP, Larionov SN, Shurygina IA, Potapov VE. Analysis of the risks of damage to the dura mater in surgery for degenerative pathology of the lumbar spine. *Polytrauma*. 2023; (2): 64-73. Russian (Сороковиков В.А., Животенко А.П., Ларионов С.Н., Шурыгина И.А., Потапов В.Э. Анализ рисков повреждения твердой мозговой оболочки в хирургии дегенеративной патологии поясничного отдела позвоночника //Политравма. 2023. № 2. С. 64-73.) DOI: 10.24412/1819-1495-2023-2-64-73
- Zhivotenko AP, Koshkareva ZV, Sorokovikov VA. Prevention of postoperative epidural fibrosis: current status of the issue. *Spine Surgery*. 2019; 16(3): 74-81. Russian (Животенко А.П., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А. Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16, № 3. С. 74-81.) DOI: 10.14531/ss2019.3.74-81
- Bosscher HA, Heavner JE. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: an endoscopic study. *Pain Pract*. 2010; 10(1): 18-24. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00311.x
- Masopust V, Holubová J, Skalický P, Rokyta R, Fricová J, Lacman J, et al. Neuromodulation in the treatment of postoperative epidural fibrosis: comparison of the extent of epidural fibrosis and the effect of stimulation. *Physiological research*. 2021; 70(3): 461-468. DOI: 10.33549/physiolres.934617
- Bolat E, Kocamaz E, Kulahcilar Z, Yilmaz A, Topcu A, Ozdemir M, et al. Investigation of efficacy of Mitomycin-C, sodium hyaluronate and human amniotic fluid in preventing epidural fibrosis and adhesion using a rat laminectomy model. *Asian Spine J*. 2013; 7(4): 253-259. DOI: 10.4184/asj.2013.7.4.253
- Bahrami R, Akbari E, Rasras S, Jazayeri N, Khodayar MJ, Forouzandeh H, et al. Effect of local N-acetyl-cysteine in the prevention of epidural fibrosis in rat laminectomy model. *Asian J Neurosurg*. 2018; 13: 664-668. DOI: 10.4103/ajns.AJNS\_294\_16
- Shvets VV, Kolesov SV, Karpov IN, Panteleyev AA, Skorina IV, Gorbatyuk DS. Adhesion barrier gel Antiadhezin for degenerative lumbar spine disease. *Spine Surgery*. 2018; 15(2): 39-50. Russian (Швец В.В., Колесов С.В., Карпов И.Н., Пантелеев А.А., Скорина И.В., Горбатюк Д.С. Противоспаечный гель «Антиадгезин» при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника //Хирургия позвоночника. 2018. Т. 15, № 2. С. 39-50.) DOI: 10.14531/ss2018.2.39-50
- Wang Y, Li L, Ma Y, Tang Y, Zhao Y, Li Z, et al. Multifunctional supramolecular hydrogel for prevention of epidural adhesion after laminectomy. *ACS Nano*. 2020; 14(7): 8202-8219. DOI: 10.1021/acsnano.0c01658
- Kheilnezhad B, Hadjizadeh A. A review: progress in preventing tissue adhesions from a biomaterial perspective. *Biomater Sci*. 2021; 9(8): 2850-2873. DOI: 10.1039/d0bm02023k
- Lu SH, Samandari M, Li C, Li H, Song D, Zhang Y, et al. Multimodal sensing and therapeutic systems for wound healing and management: a review. *Sensors and Actuators Reports*. 2022; (4): 100075.
- Quan M, Hwang WH, Kim JH, Kim YY. Analysis of pain markers and epidural fibrosis caused by repeated spinal surgery in Sprague-Daw-

- ley rats. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021; 22(1): 16. DOI: 10.1186/s12891-020-03920-z
12. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2018; 7(7): 209-231. DOI: 10.1089/wound.2017.0761
  13. Mu R, Campos de Souza S, Liao Z, Dong L, Wang C. Reprogramming the immune niche for skin tissue regeneration – from cellular mechanisms to biomaterials applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022; 185: 114298. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114298
  14. Tanriverdi O, Erdogan U, Tanik C, Yilmaz I, Gunaldi O, Adilay HU, et al. Impact of sorafenib on epidural fibrosis: an immunohistochemical study. *World J Clin Cases.* 2018; 6(9): 249-258. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i9.249
  15. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AA, Dudhipala N. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: trajectory and recent advancements. *Cells.* 2022; 11(15): 2439. DOI: 10.3390/cells11152439
  16. Wang H, Sun W, Fu D, Shen Y, Chen YY, Wang LL. Update on biomaterials for prevention of epidural adhesion after lumbar laminectomy. *J Orthop Translat.* 2018; 13: 41-49. DOI: 10.1016/j.jot.2018.02.001
  17. Tu Z, Zhong Y, Hu H, Shao D, Haag R, Schirner M, et al. Design of therapeutic biomaterials to control inflammation. *Nat Rev Mater.* 2022; 7(7): 557-574. DOI: 10.1038/s41578-022-00426-z
  18. Paw M, Wnuk D, Nit K, Bobis-Wozowicz S, Szychowski R, Ślusarczyk A, et al. SB203580-A Potent p38 MAPK inhibitor reduces the profibrotic bronchial fibroblasts transition associated with asthma. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(23): 12790.
  19. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 2020; 10(9): 200223. DOI: 10.1098/rsob.200223
  20. Zhivotenko AP, Shurygina IA, Koshkareva ZV, Golberg OA. Mitogen-activated protein kinases and their significance in the reparative process during laminectomy: fundamental aspects. *Modern problems of science and education.* 2020; (4): 151. Russian (Животенко А.П., Шурыгина И.А., Кошкарёва З.В., Гольберг О.А. Митоген-активируемые протеинкиназы и их значимость в репаративном процессе при ламинэктомии: фундаментальные аспекты. Современные проблемы науки и образования: (Электронный ресурс) 2020; (4): 151.) DOI: 10.17513/spno.29919
  21. Abaricia JO, Farzad N, Heath TJ, Simmons J, Morandini L, Olivares-Navarrete R. Control of innate immune response by biomaterial surface topography, energy, and stiffness. *Acta Biomater.* 2021; 133: 58-73. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.04.021
  22. Kuthati Y, Navakanth Rao V, Busa P, Tummala S, Davuluri Venkata Naga G, Wong CS. Scope and applications of nanomedicines for the management of neuropathic Pain. *Mol Pharm.* 2020; 17(4): 1015-1027. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01027
  23. Popiolek-Barczyk K, Mika J. Targeting the microglial signaling pathways: new insights in the modulation of neuropathic pain. *Curr Med Chem.* 2016; 23(26): 2908-2928. DOI: 10.2174/0929867323666160607120124
  24. Krames ES. The role of the dorsal root ganglion in the development of neuropathic pain. *Pain Med.* 2014; 15(10): 1669-1685. DOI: 10.1111/pme.12413
  25. de Bakker E, van der Putten MAM, Heymans MW, Spiekstra SW, Waaijman T, Butzelaar L, et al. Prognostic tools for hypertrophic scar formation based on fundamental differences in systemic immunity. *Experimental dermatology.* 2021; 30(1), 169-178. DOI:10.1111/exd.14139
  26. Ganesh V, Kancherla Y, Igram CM, Pugely AJ, Salem AK, Shin K, et al. Pharmacotherapies to prevent epidural fibrosis after laminectomy: a systematic review of in vitro and in vivo animal models. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society.* 2023; 23(10), 1471-1484. DOI: 10.1016/j.spinee.2023.05.007
  27. Wang H, Wu T, Hua F, Sun J, Bai Y, Wang W, et al. IL-33 Promotes ST2-dependent fibroblast maturation via P38 and TGF- $\beta$  in a mouse model of epidural fibrosis. *Tissue engineering and regenerative medicine.* 2022; 19(3): 577-588. DOI: 10.1007/s13770-021-00425-1
  28. Xu D, Zeng W, Han X, Qian T, Sun J, Qi F, et al. Honokiol protects against epidural fibrosis by inhibiting fibroblast proliferation and extracellular matrix overproduction in rats postlaminectomy. *International journal of molecular medicine.* 2020; 46(6): 2057-2068. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4765
  29. Molkenkin JD, Bugg D, Ghearing N, Dorn LE, Kim P, Sargent MA, et al. Fibroblast-specific genetic manipulation of p38 mitogen-activated protein kinase in vivo reveals its central regulatory role in fibrosis. *Circulation.* 2017; 136(6): 549-561. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026238
  30. Shurygina IA, Zhivotenko AP, Shurygin MG, Goldberg OA, Sorokovikov VA. Pharmaceutical composition for the prevention of epidural fibrosis and method of its use. Patent 2796371, Russian Federation Federation; IPC: A61K 31/787, A61K 47/38, A61K 47/58, A61P 41/00. Applicant and patent holder Federal State Budgetary Scientific Institution «Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology» No. 2021113253; application 05/06/2021; publ. 05/22/2023. Bulletin. No. 15. Russian (Шурыгина И.А., Животенко А.П., Шурыгин М.Г., Гольберг О.А., Сороковиков В.А. Фармацевтическая композиция для профилактики эпидурального фиброза и способ её применения. Патент 2796371, Рос. Федерация; МПК: А61К 31/787, А61К 47/38, А61К 47/58, А61Р 41/00. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» № 2021113253; заявл. 06.05.2021; опублик. 22.05.2023; Бюл. № 15)
  31. Shurygin MG, Shurygina IA. Compounds, pharmaceutical compositions and a method for the prevention and treatment of adhesions. Patent 2582975, Russian Federation Federation; IPC: C08G 73/06, C08L 79/06, A61P 41/00, C07D 401/04, A61K 31/787. Applicant and patent holder Joint Stock Company «Pharmasintez» (JSC «Pharmasintez») No. 2013155582/15; application 05/17/2012; publ. 04/27/2016; Bull. No. 12. Russian (Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Соединения, фармацевтические композиции и способ профилактики и лечения спаечного процесса. Патент 2582975, Рос. Федерация; МПК: C08G 73/06, C08L 79/06, A61P 41/00, C07D 401/04, A61K 31/787. Заявитель и патентообладатель Акционерное общество «Фармасинтез» (АО «Фармасинтез») № 2013155582/15; заявл. 17.05.2012; опублик. 27.04.2016; Бюл. №12.)
  32. Percie du Sert N, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, Browne WJ, et al. Reporting animal research: explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biol.* 2020; 18(7): 1-65 DOI: 10.1371/journal.pbio.3000411
  33. Gierthmuehlen M, Kaminsky J. Microsurgical approach to spinal canal in rats. In: Experimental neurosurgery in animal models. Neuro-methods. Janowski M. (eds). Vol 116. New York: Humana Press, 2016. DOI: 10.1007/978-1-4939-3730-1\_9
  34. Shurygina IA, Shurygin MG. A method for preparing a bone tissue preparation and a kit for its implementation. Patent 2500104 Russian Federation; IPC: A01N1/02 (2006.01); G01N1/28 (2006.01). The applicant and patent holder is the state budgetary institution «Scientific Center for Reconstructive and Restorative Surgery» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (Scien-



- tific Center of Restorative Surgery). No. 2012108301/13; application 03/05/2012; publ. 12/10/2013. Bulletin. No. 34. Russian. (Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Способ приготовления препарата костной ткани и набор для его осуществления. Патент 2500104 Рос. Федерация; МПК: А01N1/02 (2006.01); G01N1/28 (2006.01). Заявитель и патентообладатель государственное бюджетное учреждение «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН). № 2012108301/13; заявл. 05.03.2012; опублик. 10.12.2013; Бюл. № 34.)
35. Shurygina IA, Zhivotenko AP, Goldberg OA, Sorokovikov VA, Larionov SN. Morphological features of the formation and prevention of epidural fibrosis in the experiment. *Avicenna's Bulletin*. 2022; 24(2): 176-184. Russian (Шурыгина И.А., Животенко А.П., Гольдберг О.А., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н. Морфологические особенности формирования и профилактики эпидурального фиброза в эксперименте //Вестник Авиценны. 2022; 24(2): 176-84.) DOI: 10.25005/2074-0581- 2022-24-2-176-184
  36. Goldberg OA, Zhivotenko AP, SamoiloVA LG, Sorokovikov VA, Shurygina IA. Changes in the shape of the dural sac in a laminectomy model at different stages of the repair process in the experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 259-264. Russian (Гольдберг О.А., Животенко А.П., Самойлова Л.Г., Сороковиков В.А., Шурыгина И.А. Изменение формы дурального мешка на модели ламинэктомии на разных сроках репаративного процесса в эксперименте //Acta biomedica scientifica. 2020. Т. 5, № 6. С. 259-264.) DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.34
  37. Ma W, Quirion R. The ERK/MAPK pathway, as a target for the treatment of neuropathic pain. *Expert Opin Ther Targets*. 2005; 9(4): 699-713. DOI: 10.1517/14728222.9.4.699
  38. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *Journal of anesthesia*. 2019; 33(1): 131-139. DOI: 10.1007/s00540-018-2579-4
  39. Ji RR, Chamessian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science (New York, N.Y.)*. 2016; 354(6312): 572-577. DOI: 10.1126/science.aaf8924
  40. Baral P, Udit S, Chiu IM. Pain and immunity: implications for host defence. *Nature reviews. Immunology*. 2019; 19(7): 433-447. DOI: 10.1038/s41577-019-0147-2
  41. Chen NF, Chen WF, Sung CS, Lu CH, Chen CL, Hung HC, et al. Contributions of p38 and ERK to the antinociceptive effects of TGF-β1 in chronic constriction injury-induced neuropathic rats. *The journal of headache and pain*. 2016; 17(1): 72. DOI: 10.1186/s10194-016-0665-2
  42. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*. 2018; 129(2): 343-366. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002130
  43. Hosseini S, Niakan A, Dehghankhalili M, Dehdab R, Shahjouei S, Rekabdar Y, et al. Effects of adhesion barrier gel on functional outcomes of patients with lumbar disc herniation surgery: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Heliyon*. 2021; 7(6): e07286. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07286
  44. Chen Q, Kong L, Xu Z, Cao N, Tang X, Gao R, et al. The role of TMEM16A/ERK/NK-1 signaling in dorsal root ganglia neurons in the development of neuropathic pain induced by spared nerve injury (SNI). *Molecular neurobiology*. 2021; 58(11): 5772-5789. DOI: 10.1007/s12035-021-02520-9
  45. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede RD. Neuropathic low back pain in clinical practice. *European journal of pain (London, England)*. 2016; 20(6): 861-873. DOI: 10.1002/ejp.838
  46. Zholinsky AV, Kadykova AI, Deev RV. Modern ideas about the genetic regulation of the histophysiology of connective tissue and its relationship to the physical quality of «flexibility». *Genes and Cells*. 2021; 16(4): 6-13. Russian (Жолинский А.В., Кадыкова А.И., Деев Р.В. Современные представления о генетической регуляции гистофизиологии соединительной ткани и ее отношение к физическому качеству «гибкости» //Гены и клетки. 2021. Т. 16, № 4. С. 6-13.) DOI: 10.23868/202112001
  47. Sommer C, Leinders M, Ceyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain*. 2018; 159(3): 595-602. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001122
  48. Lees JG, Duffy SS, Moalem-Taylor G. Immunotherapy targeting cytokines in neuropathic pain. *Front Pharmacol*. 2013; 4: 142. DOI: 10.3389/fphar.2013.00142
  49. Xu D, Ma X, Sun C, Han J, Zhou C, Chan MTV, et al. Emerging roles of circular RNAs in neuropathic pain. *Cell proliferation*. 2021; 54(12): e13139. DOI: 10.1111/cpr.13139
  50. Villesen IF, Daniels SJ, Leeming DJ, Karsdal MA, Nielsen MJ. LncRNA-COX2 inhibits fibroblast activation and epidural fibrosis by targeting development of liver fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(1): 85-97. DOI: 10.1111/apt.15773
  51. Yang L, Zheng S, Ge D, Xia M, Li H, Tang J. LncRNA-COX2 inhibits fibroblast activation and epidural fibrosis by targeting EGR1. *Int J Biol Sci*. 2022; 18(4): 1347-1362. DOI: 10.7150/ijbs.67974
  52. Takehara K. Growth regulation of skin fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2000; 24 Suppl 1: S70-S77. DOI: 10.1016/s0923-1811(00)00144-4
  53. Wang K, Li XL, Liu J, Sun X, Yang H, Gao X. Using cross-linked hyaluronic acid gel to prevent postoperative lumbar epidural space adhesion: in vitro and in vivo studies. *Eur Spine J*. 2020; 29(1): 129-140. DOI: 10.1007/s00586-019-06193-w

**Сведения об авторах:**

**Животенко А.П.**, научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии ФГБНУ «ИНЦХТ», г. Иркутск, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

**Шурыгина И.А.**, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «ИНЦХТ», г. Иркутск, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

**Гольдберг О. А.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «ИНЦХТ», г. Иркутск, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-1040-284X>

**Ларионов С. Н.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии ФГБНУ «ИНЦХТ», г. Иркутск, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

**Information about the authors:**

**Zhivotenko A.P.**, researcher, scientific and clinical department of neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

**Shurygina I.A.**, MD, PhD, professor of RAS, deputy director for research, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

**Goldberg O.A.**, candidate of medical science, senior researcher, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-1040-284X>

**Larionov S.N.**, MD, PhD, senior researcher, head of scientific and clinical department of neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

**Сороковиков В. А.**, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «ИНЦХТ»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Иркутск, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

**Адрес для переписки:**

Животенко Александр Петрович, мкр-н Юбилейный, 100, г. Иркутск, Россия, 664049  
E-mail: [sivotenko1976@mail.ru](mailto:sivotenko1976@mail.ru)

**Статья поступила в редакцию:** 03.11.2023

**Рецензирование пройдено:** 04.12.2023

**Подписано в печать:** 01.03.2024

**Sorokovikov V.A.**, MD, PhD, professor, director of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; head of department of traumatology, orthopedics and neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

**Address for correspondence:**

Zhivotenko Alexander Petrovich, Yubileyny district, 100, Irkutsk, Russia, 664049  
E-mail: [sivotenko1976@mail.ru](mailto:sivotenko1976@mail.ru)

**Received:** 03.11.2023

**Review completed:** 04.12.2023

**Passed for printing:** 01.03.2024

