

ПРОТИВОСПАЕЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ ПЛЕНОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ГЛИКОЛУРИЛОМ НАТРИЕВОЙ СОЛИ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

DOI: 10.17691/stm2021.13.1.04

УДК 674.816.3:541.61:62

Поступила 31.08.2020 г.



А.А. Бакибаев, д.х.н., инженер лаборатории синтеза высокоэнергетических соединений¹;
В.П. Тугульдурова, инженер лаборатории синтеза высокоэнергетических соединений¹;
М.В. Ляпунова, инженер лаборатории синтеза высокоэнергетических соединений¹;
В.В. Иванов, к.б.н., доцент, руководитель центра доклинических исследований ЦНИЛ²;
О.А. Кайдаш, к.б.н., старший научный сотрудник центра доклинических исследований ЦНИЛ²;
Е.В. Удут, д.м.н., профессор РАН, зав. ЦНИЛ²;
М.В. Буктеров, сотрудник центра доклинических исследований ЦНИЛ²;
Е.Е. Буйко, аспирант Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий³;
сотрудник центра доклинических исследований ЦНИЛ²;
А.С. Касьянова, лаборант лаборатории органического синтеза Научного управления⁴;
В.С. Мальков, к.х.н., зав. лабораторией органического синтеза Научного управления⁴

¹Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения РАН,
ул. Социалистическая, 1, Бийск, 659322;

²Сибирский государственный медицинский университет, Московский тракт, 2, Томск, 634050;

³Национальный исследовательский Томский политехнический университет, проспект Ленина, 30,
Томск, 634050;

⁴Национальный исследовательский Томский государственный университет, проспект Ленина, 36,
Томск, 634050

Цель исследования — разработка композиционных пленочных материалов на основе модифицированной натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и оценка их противовоспалительного действия.

Материалы и методы. Модифицированные пленочные материалы получали путем растворения натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) в водном растворе модификатора (гликолурила) с последующей гомогенизацией и сушкой в вакуумном сушильном шкафу при комнатной температуре. Определение физико-механических характеристик полученных пленок проводили с использованием универсальной электро-механической испытательной машины Instron 3369 (Великобритания), оснащенной климатической камерой (300–523 К) и усовершенствованным видеоэкстензометром, и микрометра МКЦ-25 (Россия). Исследование цитотоксичности пленочных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированных гликолурилом, осуществляли путем инкубации клеточной культуры мышинных фибробластов 3T3-L1 непосредственно с экстрактами из исследуемых пленок с помощью колориметрического теста. Оценку их противовоспалительного действия проводили на 40 крысах-самках линии Wistar путем моделирования плоской спайки скарификацией слепой кишки и подшиванием нитей на десерозированную поверхность брюшной стенки анатомически напротив зоны скарификации. Наличие спайки оценивали на 8-е сутки после операции. Референтным образцом являлась коммерческая пленка Seprafilm (США).

Результаты. Установлено, что экстракты, полученные из пленочных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированных гликолурилом в концентрации 0,01 и 0,05 масс. %, не оказывают цитотоксического действия на клеточную культуру мышинных

Для контактов: Мальков Виктор Сергеевич, e-mail: malkov.vics@gmail.com

фибробластов 3T3-L1. При использовании пленки Seprafilm плоские спайки не регистрировали. При размещении в брюшной полости между поврежденными участками исследуемых пленочных материалов образования плоских спаек не наблюдалось либо наблюдалось в одном случае из десяти.

Заключение. Полученные пленки перспективны для профилактики спаек как средства барьерного типа. Модификация Na-КМЦ гликолурилом позволила создать пленки, которые обладают улучшенными физико-механическими свойствами, не оказывают цитотоксического действия и препятствуют образованию плоской спайки.

Ключевые слова: противоспаечные средства; пленки барьерного типа; композиционные материалы; цитотоксичность пленочных материалов; карбамидсодержащие гетероциклические соединения; гликолурил.

Как цитировать: Bakibaev A.A., Tuguldurova V.P., Lyapunova M.V., Ivanov V.V., Kaidash O.A., Udut E.V., Bukterov M.V., Buyko E.E., Kasyanova A.S., Malkov V.S. Anti-adhesion effect of composite film materials based on glycoluril-modified sodium carboxymethyl cellulose. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(1): 35–41, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.04>

English

Anti-Adhesion Effect of Composite Film Materials Based on Glycoluril-Modified Sodium Carboxymethyl Cellulose

A.A. Bakibaev, DSc, Engineer, Laboratory of Synthesis of High-Energy Compounds¹;

V.P. Tuguldurova, Engineer, Laboratory of Synthesis of High-Energy Compounds¹;

M.V. Lyapunova, Engineer, Laboratory of Synthesis of High-Energy Compounds¹;

V.V. Ivanov, PhD, Associate Professor, Head of the Center for Preclinical Research, Central Research Laboratory²;

O.A. Kaidash, PhD, Senior Researcher, Center for Preclinical Research, Central Research Laboratory²;

E.V. Udut, MD, DSc, Professor, the Russian Academy of Sciences, Head of Central Research Laboratory²;

M.V. Bukterov, Researcher, Center for Preclinical Research, Central Research Laboratory²;

E.E. Buyko, PhD Student, Research School of Chemical and Biomedical Technologies³; Researcher, Center for Preclinical Research, Central Research Laboratory²;

A.S. Kasyanova, Laboratory Assistant, Laboratory of Organic Synthesis, Research Office⁴;

V.S. Malkov, PhD, Head of the Laboratory of Organic Synthesis, Research Office⁴

¹Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 1 Sotsialisticheskaya St., Biysk, 659322, Russia;

²Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia;

³National Research Tomsk Polytechnic University, 30 Lenin Avenue, Tomsk, 634050, Russia;

⁴National Research Tomsk State University, 36 Lenin Avenue, Tomsk, 634050, Russia

The aim of the study was to develop composite film materials derived from modified sodium carboxymethyl cellulose and to evaluate their anti-adhesive effects.

Materials and Methods. The modified film materials were obtained by dissolving sodium carboxymethyl cellulose (Na-CMC) in an aqueous solution of a modifier (glycoluril) with subsequent homogenization and drying in a vacuum drying oven at room temperature. Physicochemical parameters of the obtained films were determined using the Instron 3369 universal electromechanical testing machine (Great Britain) equipped with a climatic chamber (300–523 K), improved video extensometer, and the MKC-25 micrometer (Russia). Cytotoxicity of glycoluril-modified film materials derived from Na-CMC was studied by incubating cell cultures of 3T3-L1 mouse fibroblasts directly with extracts from films under study using a colorimetric test. Their anti-adhesion effect was investigated on 40 female Wistar rats by modeling a flat adhesion by inducing abrasion of the cecum and suturing the deserosed surface of the abdominal wall anatomically opposite the abrasion area. The presence of adhesions was assessed on day 8 after the operation. Commercial membrane Seprafilm (USA) was used as a reference sample.

Results. It was found that extracts obtained from film materials derived from Na-CMC modified with glycoluril at a concentration of 0.01 and 0.05 wt.% had no cytotoxic effect on the cell culture of mouse fibroblasts 3T3-L1. Flat adhesions were not detected when using Seprafilm. When film materials under study were placed in the abdominal cavity between the injured areas, formation of flat adhesions was not observed or observed in one case out of ten.

Conclusion. The obtained films are promising for preventing adhesions as a barrier-type agent. Modifying Na-CMC with glycoluril made it possible to create films that prevent formation of flat adhesions, have improved physical and mechanical properties and no cytotoxic effect.

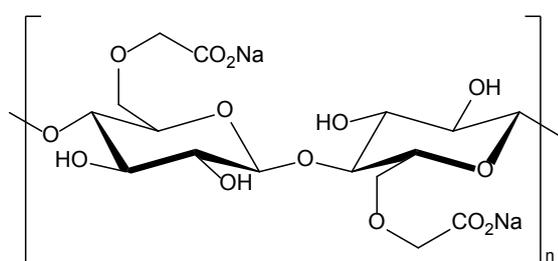
Key words: anti-adhesive agents; barrier films; composite materials; cytotoxicity of film materials; carbamide-containing heterocyclic compounds; glycoluril.

Введение

В результате травматических повреждений внутренних органов, в том числе хирургических, в 64–100% случаев развивается спаечная болезнь. Лечение ее проводится исключительно хирургическим путем. Однако профилактические меры принимаются уже на этапе оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Они заключаются в создании барьера вокруг внутренних органов с целью предотвращения образования спаек в послеоперационном периоде [1]. При этом оптимального с точки зрения цены и качества решения этой проблемы абдоминальной хирургии и гинекологии до сих пор не найдено.

В настоящее время существует ряд антиадгезионных средств барьерного типа [2] на основе икодекстрина [3, 4], политетрафторэтилена [5], гиалуриновой кислоты [6] и целлюлозы [7], которые не обладают достаточной эффективностью [8] и имеют ряд ограничений по применению (низкая скорость биодеградации [2], невозможность использования при перитоните [9] и т.д.). Кроме того, имеющиеся на отечественном рынке антиадгезионные средства (Interceed, Sefrafil, Adept и другие) не производятся на территории Российской Федерации.

На сегодняшний день для профилактики спаек в абдоминальной хирургии применяют малоинвазивные хирургические техники в сочетании с антиадгезионными барьерными средствами в присутствии различных биосовместимых веществ. Наиболее подходящим пленкообразующим материалом является натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-KМЦ). Это разновидность полимерного эфира целлюлозы, полученного из натуральной целлюлозы путем химической обработки:



Na-KМЦ хорошо растворяется в воде, образуя гель, она не токсична, не канцерогенна, не оказывает эмбриотоксического эффекта, включена в Государственный реестр лекарственных средств России под номером 68/333/16, а также в фармакопеи США и Европы. Na-KМЦ упоминается с середины 80-х гг. в экспериментальных работах, изучавших спайкообразование [10]. Показана ее эффективность в борьбе со спайками при использовании 1–3% растворов, причем ряд исследователей отмечают более выраженные антиспаечные свойства Na-KМЦ по сравнению с другими препаратами этого ряда [11, 12].

В то же время известно, что карбамидсодержащие гетероциклические соединения, в том числе гликолу-

рил (2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион) и его производные, используются в фармацевтических и косметических продуктах. Они обладают антибактериальными и противовоспалительными свойствами, стимулируют процессы регенерации тканей и предотвращают образование тромбов [13, 14]. Некоторые производные этих соединений склонны к полимеризации и образованию пленок на поверхности из-за большого количества сшивающих функциональных групп. Такое сочетание биологической активности и химических свойств позволяет считать их перспективными компонентами противоспаечных составов.

Цель исследования — разработка композиционных пленочных материалов на основе модифицированной гликолурилом натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и оценка эффективности их противоспаечного действия.

Материалы и методы

Получение пленочных материалов. Композиционные пленочные материалы получали из водных растворов гликолурила чистотой не менее 99,0% и концентрацией 0,01 и 0,05 масс. % по следующей технологии. На первом этапе готовили 500 г 0,5% раствора путем внесения навески (2,5 г), взвешенной на аналитических весах A&D HR-250AZG (A&D Company, Япония), в мерную колбу на 500 мл и доводили до метки дистиллированной водой. Далее 0,5% водный раствор разбавляли до концентрации 0,01 и 0,05 масс. % в стеклянных бюксах КШ 34/12 объемом 45 мл для получения общей массы каждого раствора 40 г. На втором этапе к 0,2 г пленкообразующего соединения — Na-KМЦ со средней мол. массой 250 кДа и степенью замещения 0,9 (Acros Organics, Бельгия) — добавляли водный раствор гликолурила в концентрации 0,01 или 0,05 масс. % до общей массы раствора 10 г и проводили гомогенизацию при комнатной температуре в течение 30 мин с помощью магнитной мешалки IKA RCT basic (IKA-Werke, Германия), снабженной встроенным терморегулятором при температуре 25°C. Растворы переносили в чашки Петри ЧБН-2 (100×20 мм по ГОСТ 23932-90) и сушили в вакуумном сушильном шкафу LT-VO/50 (Labtex, Россия) в течение 8 ч при температуре не более 25°C и остаточном давлении не более 50 мбар с использованием вакуумного насоса Buchi V-710, снабженного вакуум-контроллером Buchi V-850 (Buchi AG, Швейцария).

Толщину полученных пленок определяли с помощью микрометра МКЦ-25 (Россия) путем измерения среднего значения толщины в 5 точках образца.

Испытания пленок на растяжение проводили с использованием универсальной электромеханической машины Instron 3369 (Instron, Великобритания), оснащенной климатической камерой (300–523 К) и усовершенствованным видеоэкстензометром. Изучали образцы в форме прямоугольника шириной от 10 до

25 мм, длиной не менее 150 мм. Предельные отклонения по ширине образца не превышали $\pm 0,2$ мм. Образец помещали в захваты, обращая особое внимание на отсутствие перекосов между образцом и захватами (для выполнения условия соосности деформации) и проводили растяжение (не менее 3 повторений на каждый образец). Результаты измерений обрабатывали с помощью программного обеспечения Instron Bluehill и выводили в координатах «время, нагрузка, удлинение» с указанием условий проведения испытаний.

Исследование цитотоксичности пленочных материалов. Оценку цитотоксичности образцов проводили в соответствии с требованиями ГОСТ ISO 10993-5-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*» путем инкубации клеточной культуры мышинных фибробластов 3T3-L1 непосредственно с экстрактами из исследуемых пленок с использованием колориметрического теста, основанного на эндоцитозе прижизненного красителя нейтрального красного, находящегося в прямой зависимости от лизосомальной функции живых клеток [15].

Для приготовления экстрактов пленку размером 1,5×1,5 см в асептических условиях помещали в предварительно простерилизованный пенициллиновый флакон с 4 мл полной питательной среды (ППС — DMEM/F-12, 292 мг/л L-глутамин, 50 мг/л гентамицин, 10% FBS) и инкубировали в течение 24 ч при температуре 37°C (100% экстракт); 50% и 25% экстракты получали последовательным двукратным разведением 100% экстракта в ППС.

После пересева клеток на 96-луночный планшет в количестве 10 000 на лунку и достижения ими 80–90% конfluenceности среду удаляли, заменяли на экстракты (100 мкл) и помещали в CO₂-инкубатор на 24 ч. К контрольным клеткам вносили эквивалентный объем ППС. В качестве неспецифического положительного контроля в соответствующие лунки добавляли по 10 мкл 0,1% раствора детергента Тритон X-100.

После инкубации экстракты из лунок удаляли, клетки отмывали однократно 200 мкл 1X PBS и в каждую лунку вносили по 100 мкл ППС с нейтральным красным (40 мкг/мл). Планшеты помещали в термостат на 2 ч при 37°C. Затем инкубационную среду с красителем аккуратно удаляли, клетки однократно отмывали 200 мкл 1X PBS и в каждую лунку вносили по 150 мкл смеси 96% этанола, воды деионизованной и ледяной уксусной кислоты (50:49:1) для экстракции связанного красителя. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре Tecan Sunrise (Tecan Group Ltd., Швейцария) при рабочей длине волны 540 нм (референс — 620 нм).

Жизнеспособность клеток рассчитывали как отношение живых клеток после инкубации с экстрактами к живым клеткам в контроле и представляли как процент жизнеспособных клеток.

Имплантация пленочных материалов. Эксперименты выполнены на 40 крысах-самках линии Wistar массой 240±20 г. Эксперименты на животных проводили в центре доклинических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории на базе Сибирского государственного медицинского университета (Томск) в полном соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011). Протоколы исследования составлены с соблюдением Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006), и одобрены этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета.

Оперативные вмешательства на животных осуществляли под общей анестезией, включающей подкожное введение 0,1% раствора атропина сульфата (Московский эндокринный завод, Россия) в дозе 0,2 мг/кг и внутримышечное введение Золетила 100 (Virbac, Франция) в дозе 50 мг/кг.

Всем животным в стерильных условиях выполняли срединную лапаротомию (разрез длиной приблизительно 3 см) и моделировали плоскую спайку путем скарификации висцеральной брюшины на слепой кишке до появления «кровавой росы» и десерозирования левой вентральной стенки площадью 1 см², анатомически напротив расположения зоны скарифицирования слепой кишки [16, 17]. Для активизации спаечного процесса на десерозированную поверхность брюшной стенки подшивали две петли монофиламентной полипропиленовой нитью (ООО «Линтекс», Россия). У животных контрольной группы (n=10) поврежденную слепую кишку помещали обратно в брюшную полость вблизи ее поврежденной стенки без предварительной обработки. Животным трех опытных групп (n=10 в каждой) между поврежденными поверхностями прокладывали полученные пленки (3.4_0.05_ГУГК или 3.4_0.01_ГУГК) или референтный образец (Septrafilm, США) размером 1,5×1,5 см. В брюшную полость вводили 2 мл изотонического раствора хлорида натрия и послойно ушивали непрерывным швом монофиламентной полипропиленовой нитью (ООО «Линтекс») условным размером 5/0. Поверхность раны обрабатывали антисептиком и помещали животных в индивидуальные клетки. Общая продолжительность оперативного вмешательства составляла 50 мин.

На 8-е сутки после моделирования плоской спайки экспериментальных животных подвергали асфиксии CO₂. При некропии вскрывали брюшную полость, визуально оценивали наличие спайки между брюшной стенкой и слепой кишкой. Процесс сопровождали фотофиксацией.

Статистическая обработка данных. Обработку данных экспериментов *in vitro* проводили с использованием пакетов программ GraphPad Prism7 (GraphPad Software Inc., США) и SPSS 17.0 (IBM,

США). Для всех данных применяли описательную статистику. Рассчитаны среднее значение и стандартное отклонение. На нормальность распределения данные проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка. Для выявления достоверности различий при множественном сравнении был использован однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) для группового сравнения, далее — критерий Даннета для попарных сравнений с контрольными значениями. Полученные результаты считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В таблице представлены сводные данные по физико-механическим характеристикам полученных образцов композиционных пленочных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированных гликолурилом, предназначенных для биологических исследований.

Установлено, что экстракты, полученные из пленочных материалов 3.4_0.01_ГУГК и 3.4_0.05_ГУГК, в

концентрациях 100, 50 и 25% не оказывают цитотоксического действия на клеточную культуру мышинных фибробластов 3Т3-L1 (рис. 1). Сопоставимое по влиянию на жизнеспособность клеточной культуры фибробластов действие изготовленных нами пленочных материалов с референтным образцом Seprafilm позволяет использовать их для оценки профилактики образования плоской спайки в экспериментах *in vivo*.

В экспериментах *in vivo* при тестировании противоспаечного средства барьерного типа у 8 из 10 животных контрольной группы зарегистрирован спаечный процесс и выявлено наличие плоской спайки между участком скарификации слепой кишки и десерозированной поверхностью брюшной стенки с подшитыми нитью петлями (рис. 2, а). При использовании пленки Seprafilm (рис. 2, б) плоские спайки в 100% случаев не регистрировались. При размещении в брюшной полости между поврежденными участками исследуемой пленки 3.4_0.01_ГУГК также не наблюдалось образования плоских спаек, при использовании пленки 3.4_0.05_ГУГК — в одном случае из десяти (рис. 2, в, г).



Характеристики композиционных пленочных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированных гликолурилом, и коммерческого образца Seprafilm (США)

Образец	Модификатор	Концентрация модификатора, масс. %	Средняя молекулярная масса Na-КМЦ, кДа	Степень замещения в Na-КМЦ карбоксильными группами	Толщина пленки, мм	Напряжение при растяжении и разрыве, МПа	Автоматический модуль Юнга, МПа	Деформация при растяжении и разрыве, %
3.4_0.01_ГУГК	Гликолурил	0,01	250	0,9	0,05	46,40	2068,81	1,77
3.4_0.05_ГУГК		0,05	250	0,9	0,03	40,58	2753,56	0,33
Seprafilm	—	—	—	—	0,05	32,02	2278,79	1,92

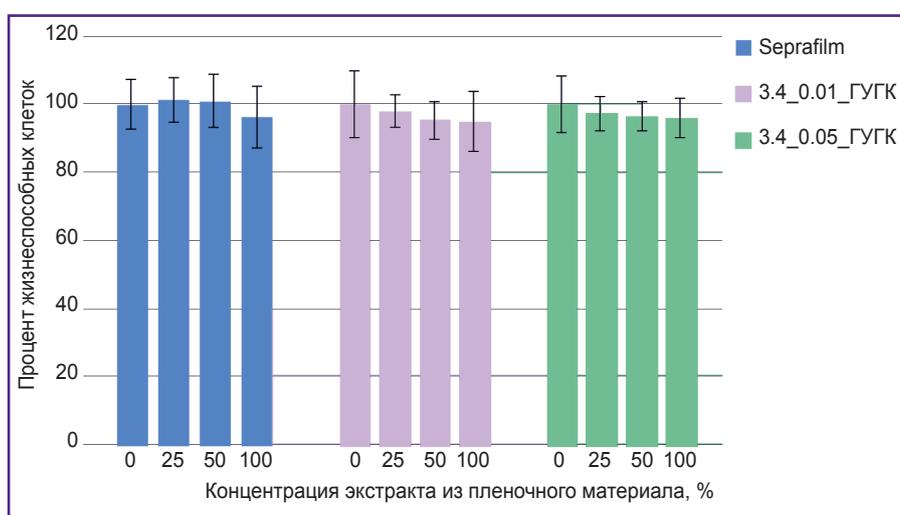


Рис. 1. Влияние пленочных материалов, модифицированных карбамидсодержащим гетероциклическим соединением (гликолурилом), и образца сравнения Seprafilm (США) на жизнеспособность клеточной культуры фибробластов 3Т3-L1; $p < 0,05$ при сравнении с Seprafilm

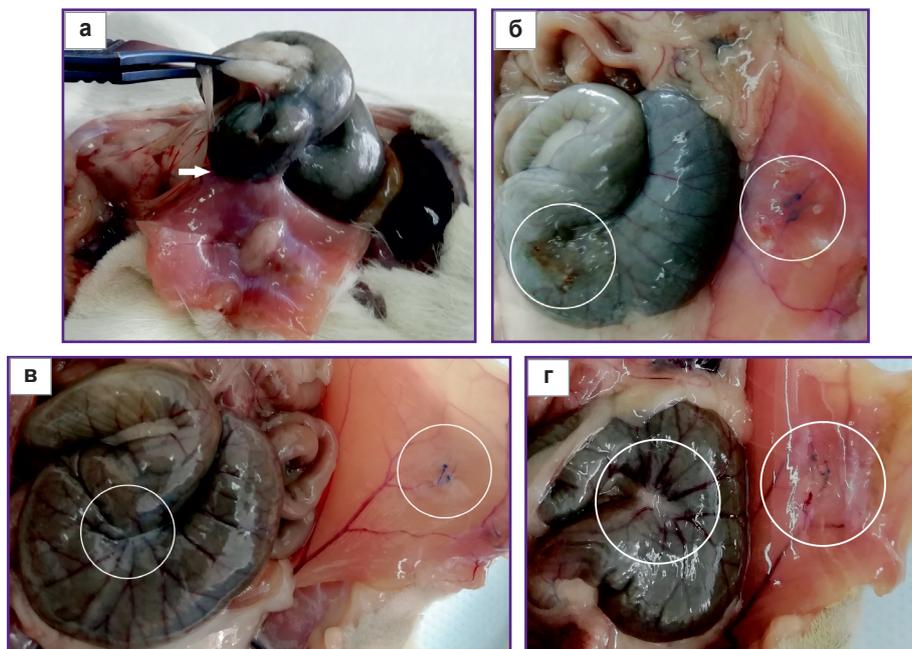


Рис. 2. Фотографии брюшной полости на 8-е сутки после моделирования плоской спайки между участком скарификации слепой кишки и десерозированной поверхностью брюшной стенки с подшитыми нитью петлями:
 а — контроль (стрелкой обозначена плоская спайка); б — имплантация образца сравнения Septrafilm; в — имплантация образца 3.4_0.01_ГУГК; г — имплантация образца 3.4_0.05_ГУГК; б-г — обведены места скарификации слепой кишки и десерозирования брюшной стенки с подшитыми нитями

Обсуждение

Брюшинные спайки — одна из сложнейших и до конца не решенных проблем абдоминальной хирургии [2, 18, 19], что обуславливает необходимость разработки и внедрения в практику новых методов профилактики спаечной болезни. Одним из способов уменьшения спаек является разделение участков поврежденной брюшины, предотвращение их соприкосновения с помощью мембран [2]. В последние десятилетия интерес исследователей вызывают так называемые противоспаечные «барьеры» на основе Na-КМЦ, применяемые для предотвращения образования соединительной ткани между поврежденными органами. Они создают гидрофлотацию или, фиксируясь на поврежденные поверхности, разделяют их и предотвращают образование спаек между ними [20]. При этом для достижения противоспаечного действия Na-КМЦ модифицируют различными соединениями [12, 21].

В нашем исследовании в качестве модификатора Na-КМЦ было использовано карбамидсодержащее гетероциклическое соединение — гликолурил, которое позволило придать целевым пленкам улучшенные физико-механические характеристики и обеспечить противоспаечное действие, сопоставимое с эффектом референтной пленки Septrafilm, применяемой в клинической практике, в том числе для интраперитонеаль-

ного размещения. При этом наша модификация не приводила к цитотоксичности.

Заключение

Модификация Na-КМЦ гликолурилом позволила создать пленки 3.4_0.01_ГУГК и 3.4_0.05_ГУГК, которые обладают подходящими физико-механическими свойствами, не оказывают цитотоксического действия и препятствуют образованию плоской спайки при экспериментальном моделировании спаечного процесса в брюшной полости. Полученные пленки перспективны для профилактики спаек как средства барьерного типа.

Финансирование исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг.» (соглашение №05.604.21.0251, уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60419X0251).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Степанян С.А., Апоян В.Т., Месропян Р.Н., Эйрамджян Х.Т., Занадворов Л.В., Петросян А.А., Егиазарян Г.Г. Применение противоспаечных средств в профилактике

спаячной болезни живота. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2012; 171(1): 45–49.

Stepanyan S.A., Apoyan V.T., Mesropyan R.N., Eiramdzhan Kh.T., Zanadvorov L.V., Petrosyan A.A., Egiazaryan G.G. The application of antiadhesive means in prevention of peritoneal commissures. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* 2012; 171(1): 45–49.

2. Tang J., Xiang Z., Bernards M.T., Chen S. Peritoneal adhesions: occurrence, prevention and experimental models. *Acta Biomater* 2020; 116: 84–104, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.036>.

3. Ahmad G., Mackie F.L., Iles D.A., O'Flynn H., Dias S., Metwally M., Watson A. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD001298, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001298.pub4>.

4. 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; 5(4): 324–330, <https://doi.org/10.1046/j.1463-1318.2003.00447.x>.

5. Koehler R.H., Begos D., Berger D., Carey S., LeBlanc K., Park A., Ramshaw B., Smoot R., Voeller G. Minimal adhesions to ePTFE mesh after laparoscopic ventral incisional hernia repair: reoperative findings in 65 cases. *JSLs* 2003; 7(4): 335–340.

6. Wang K., Li X.L., 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, <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06193-w>.

7. Zhang Y., Gao C., Li X., Xu C., Zhang Y., Sun Z., Liu Y., Gao J. Thermosensitive methyl cellulose-based injectable hydrogels for post-operation anti-adhesion. *Carbohydr Polym* 2014; 101: 171–178, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.09.001>.

8. de la Portilla F., Ynfante I., Bejarano D., Conde J., Fernández A., Ma Ortega J., Carranza G. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(12): 2157–2161, <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0741-6>.

9. Kayaoglu H.A., Ozkan N., Hazinedaroglu S.M., Ersoy O.F., Koseoglu R.D. An assessment of the effects of two types of bioresorbable barriers to prevent postoperative intra-abdominal adhesions in rats. *Surg Today* 2005; 35(11): 946–950, <https://doi.org/10.1007/s00595-004-3050-8>.

10. Zawaneh P.N., Putnam D. Materials in surgery: a review of biomaterials in postsurgical tissue adhesion and seroma prevention. *Tissue Eng Part B Rev* 2008; 14(4): 377–391, <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2008.0226>.

11. Bang S., Ko Y.G., Kim W.I., Cho D., Park W.H., Kwon O.H. Preventing postoperative tissue adhesion using injectable carboxymethyl cellulose-pullulan hydrogels. *Int J Biol Macromol* 2017; 105(Pt 1): 886–893, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.103>.

12. Ota K., Sato K., Ogasawara J., Takahashi T., Mizunuma H., Tanaka M. Safe and easy technique for the

laparoscopic application of Seprafilm® in gynecologic surgery. *Asian J Endosc Surg* 2019; 12(2): 242–245, <https://doi.org/10.1111/ases.12621>.

13. Becker L.C., Bergfeld W.F., Belsito D.V., Klaassen C.D., Marks J.G. Jr., Shank R.C., Slaga T.J., Snyder P.W., Alan Andersen F. Final report of the safety assessment of allantoin and its related complexes. *Int J Toxicol* 2010; 29(3 Suppl): 84S–97S, <https://doi.org/10.1177/1091581810362805>.

14. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М: Новая волна; 2005.

Mashkovskiy M.D. *Lekarstvennyye sredstva* [Medicines]. Moscow: Novaya volna; 2005.

15. Repetto G., del Peso A., Zurita J.L. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. *Nat Protoc* 2008; 3(7): 1125–1131, <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.75>.

16. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Григорьев Е.Г., Шурыгин М.Г. Моделирование спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2018; 3(6): 107–113, <https://doi.org/10.29413/abs.2018-3.6.15>.

Ayushinova N.I., Shurygina I.A., Grigoriev E.G., Shurygin M.G. Inducement of experimental abdominal adhesions (literature review). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2018; 3(6): 107–113, <https://doi.org/10.29413/abs.2018-3.6.15>.

17. Коновалова М.В. Получение и исследование противоспаечных барьерных материалов на основе биополимеров пектина и хитозана. Дис. ... канд. биол. наук. М; 2017.

Konovalova M.V. *Poluchenie i issledovanie protivospaechnykh bar'ernykh materialov na osnove biopolimerov pektina i khitozana*. Dis. ... kand. biol. nauk [Obtaining and research of anti-adhesion barrier materials based on biopolymers of pectin and chitosan. PhD Thesis]. Moscow; 2017.

18. Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А., Михин И.В., Акинчич А.Н., Кремер П.Б., Поройский С.В., Гушул А.В. Современные противоспаечные барьерные средства в профилактике рецидивов острой спаечной кишечной непроходимости. *Эндоскопическая хирургия* 2009; 15(1): 170–171.

Beburishvili A.G., Vorob'ev A.A., Mikhin I.V., Akinchits A.N., Kremer P.B., Poroyskiy S.V., Gushul A.V. Modern anti-adhesion barrier agents in the prevention of recurrence of acute adhesive intestinal obstruction. *Endoskopicheskaya khirurgiya* 2009; 15(1): 170–171.

19. Soltany S. Postoperative peritoneal adhesion: an update on physiopathology and novel traditional herbal and modern medical therapeutics. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020, <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01961-8>.

20. Attard J.A.P., MacLean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg* 2007; 50(4): 291–300.

21. Hu C., Tang F., Wu Q., Guo B., Long W.A., Ruan Y., Li L. Novel trilaminar polymeric antiadhesion membrane prevents postoperative pericardial adhesion. *Ann Thorac Surg* 2021; 111(1): 184–189, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.011>.