

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-2-176-184

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И.А. ШУРЫГИНА¹, А.П. ЖИВОТЕНКО¹, О.А. ГОЛЬДБЕРГ¹, В.А. СОРОКОВИКОВ^{1,2}, С.Н. ЛАРИОНОВ¹¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российской Федерации² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск, Российской Федерации

Послеоперационный эпидуральный фиброз является важной причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения патологии позвоночника и развития Failed Back Surgery Syndrome (FBSS).

Цель: на основе изучения формы дурального мешка в зоне ламинэктомии выявить морфологические особенности формирования и профилактики эпидурального фиброза в эксперименте.

Материал и методы: проведено оперативное вмешательство крысам-самцам породы Wistar в возрасте 4-5 месяцев в объёме ламинэктомии на уровне LVI-SI. Животных разделили на две группы. В основной (A) группе (n=7) животным для профилактики развития эпидурального фиброза при закрытии раны на твёрдую мозговую оболочку осуществляли аппликацию геля Антиадгезин®, а в группе сравнения (B) (n=7) аппликация геля не проводилась. Животных выводили из эксперимента на 28 сутки. Гистологический материал окрашивали гематоксилином и эозином. На гистологических препаратах измеряли поперечный и продольный размеры канала, площадь, периметр и оценивали деформацию дурального мешка. Контролем служили здоровые крысы (n=7).

Результаты: у животных группы В на уровне ламинэктомии происходит статистически значимое увеличение отношения поперечного/продольного сечения дурального мешка, чем у групп интактных животных ($p<0,05$) преимущественно за счёт увеличения поперечного сечения, тогда как продольный размер изменялся меньше. В группе А параметры изменились незначимо в сравнении с группой интактных животных, что указывает на то, что препарат Антиадгезин® не позволяет сформироваться соединительнотканному рубцу, скимающему дуральный мешок, и вызвать его деформацию и изменения формы. В зоне оперативного вмешательства в группе А выявлены гранулы с наличием клеток Пирогова-Лангханса, как в мягких тканях, так и в просвете позвоночного канала. Данные изменения выявлены в периоперационных тканях, что свидетельствует о реакции организма на иностранные тела – гель, и связано с особенностями его биосовместимости.

Заключение: в клинической практике нет оптимальных материалов для предотвращения эпидурального фиброза. Очевидна необходимость дальнейших исследований с целью получения имплантов, способных ингибировать и уменьшать образование эпидурального фиброза.

Ключевые слова: твёрдая мозговая оболочка, эпидуральный фиброз, профилактика, эксперимент, ламинэктомия, Антиадгезин®.

Для цитирования: Шурыгина ИА, Животенко АП, Гольдберг ОА, Сороковиков ВА, Ларионов СН. Морфологические особенности формирования и профилактики эпидурального фиброза в эксперименте. Вестник Авиценны. 2022;24(2):176-84. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-176-184>

MORPHOLOGICAL PATTERNS OF DEVELOPMENT AND PREVENTION OF EXPERIMENTAL EPIDURAL FIBROSIS

I.A. SHURYGINA¹, A.P. ZHIVOTENKO¹, O.A. GOLDBERG¹, V.A. SOROKOVIKOV^{1,2}, S.N. LARIONOV¹¹ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

Postoperative epidural fibrosis is an important cause of unsatisfactory results of surgical treatment of spinal pathology and the development of failed back surgery syndrome (FBSS).

Objective: To identify the morphological patterns of development and prevention of experimental epidural fibrosis based on the shape of the dural sac in the area of laminectomy.

Methods: Male Wistar rats aged 4-5 months underwent laminectomy at the level of L6-S1. The animals were divided into two groups with 7 animals per group. In the main group (Group A) the animals were treated with Antiadhesin® gel applied to the wound to prevent the development of epidural fibrosis, while in the group of comparison (Group B), the gel was not applied. Another 7 healthy animals were used as a control group. The animals were taken out of experiment on the 28th day. Histological slides stained with hematoxylin-eosin were used to measure the width and length of the dural sac, its area, perimeter, and calculate its deformity index.

Results: In group B at the level of laminectomy, the ratio of the width to length of the dural sac was significantly higher than in the control group ($p<0.05$), mainly due to the enlarged width, while the length did not change significantly. In group A these parameters did not differ from the control group, which indicated that application of Antiadhesin® prevented formation of a connective tissue scar which could compress the dural sac and cause its deformation. In group A in the area of surgical intervention, granulomas with Pirogov-Langhans cells were detected, both in the soft tissues and in the lumen of the spinal canal. These findings in perioperative tissues might be related to biocompatibility and indicate their reaction to a gel as a foreign body.

Conclusion: In clinical practice optimal materials for the prevention of epidural fibrosis are missing. There is an obvious need for further research in order to obtain implants capable of inhibiting and reducing the formation of epidural fibrosis.

Keywords: Dura mater, epidural fibrosis, prevention, experiment, laminectomy, Antiadhesin®.

For citation: Shurygina IA, Zhivotenko AP, Goldberg OA, Sorokovikov VA, Larionov SN. Morfologicheskie osobennosti formirovaniya i profilaktiki epidural'nogo fibroza v eksperimente [Morphological patterns of development and prevention of experimental epidural fibrosis]. Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]. 2022;24(2):176-84. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-176-184>

ВВЕДЕНИЕ

Хирургия позвоночника стремительно совершенствуется в связи с увеличением продолжительности жизни населения. Среди пациентов в возрасте старше 65 лет частой причиной обращения к врачу с болями в спине и нижних конечностях являются дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника [1, 2]. В этой связи, с каждым годом значительно увеличивается количество операций на позвоночнике. Основным оперативным вмешательством для купирования болевого синдрома при неэффективности консервативного лечения является декомпрессия невральных структур в объеме ламинэктомии или гемиламинэктомии [3]. Однако, несмотря на радикальную декомпрессию, результаты операций на позвоночнике нередко малоутешительны. Это может быть связано с развитием рубцовой ткани в эпидуральном пространстве, вследствие реакции на хирургическое повреждение тканей [4, 5].

Известно, что эпидуральный фиброз (ЭФ) может вызывать сдавление или фиксацию нервного корешка и мозговых оболочек, что делает их более чувствительными к растяжению. Фиксированный корешок не может смещаться, деформируется, в связи с чем нарушается его кровоснабжение и транспорт аксоноплазмы, и, как следствие, возникают атрофия нейронов спинального ганглия, демиелинизация аксонов и формирование стойкого болевого синдрома [6, 7]. Послеоперационный ЭФ является одной из важных причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения патологии позвоночника и рецидива болевого синдрома в гетерогенной структуре Failed Back Surgery Syndrome [4, 8]. Нередко, выраженность боли в области поясничного отдела позвоночника или по ходу нервного корешка коррелирует со степенью выраженности ЭФ в позвоночном канале [8-10]. При сформированном ЭФ ревизионная хирургия становится более рискованной и технически сложной и имеет более высокий уровень осложнений. Известно и о снижении вероятности успеха до 30% после второй, 15% после третьей и 5% после четвёртой операции на позвоночнике [11-13]. Кроме того, повторные операции могут привести к разрыву твёрдой мозговой оболочки, повреждению нервных корешков, обильному кровотечению, формированию пахименинита с развитием стойкого болевого синдрома [12, 14, 15]. Эти изменения значительно уменьшают или даже перечеркивают положительный эффект операции, приводя к снижению качества жизни вплоть до инвалидизации пациентов. Профилактика ЭФ является основой снижения частоты осложнений при повторных оперативных вмешательствах и улучшения их исходов [16, 17].

Широко распространены средства в форме противоспаечных барьеров для уменьшения частоты рубцово-спаечного фиброза, их применение позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома и улучшить качество жизни пациентов. Гелевые формы противоспаечных барьеров, благодаря своим адгезивным и текучим свойствам, покрывают полностью анатомические поверхности в операционной ране, создавая модифицированную конгруэнтность между тканями [14, 18].

В последние десятилетия произведено значительное количество материалов и изделий медицинского назначения для предотвращения или снижения фиброза в зоне оперативного вмешательства [14, 19]. Одним из таких средств является синтетическая гиалуронидаза, которая применяется для уменьшения отёка в тканях путём ферментативного растворения глюказаминных связей между гиалуроновой кислотой и соединительной тканью. Учитывая вышеописанные свойства, можно предположить, что аппли-

INTRODUCTION

Spinal surgery is developing rapidly due to the increase in life expectancy of the population. Among patients above 65 years, degenerative and dystrophic diseases of the spine are a common reason for visits of a doctor presenting with pain in the back and lower limbs [1, 2]. In this regard, every year the number of operations on the spine significantly increases. The main surgical intervention for pain relief in case of failure of conservative treatment is laminectomy or hemilaminectomy for decompression of neural structures affected [3]. However, despite radical decompression, the results of spinal surgery are often unsatisfactory. This may be due to the development of a scar in the epidural space as a reaction to surgical tissue injury [4, 5].

It is known that epidural fibrosis (EF) can cause compression or fixation of the nerve roots and meninges, making them more sensitive to stretch. The fixed root cannot be moved, it becomes deformed, and therefore its blood supply and transport of the axoplasm are disturbed, and, as a result, atrophy of spinal ganglion neurons, axon demyelination, and the development of a persistent pain syndrome occur [6, 7]. Postoperative EF is one of the important causes of unsatisfactory results of surgical treatment of spinal pathology and recurrent pain among the heterogeneous manifestations of failed back surgery syndrome (FBSS) [4, 8]. Often, the severity of pain in the lumbar spine or along the nerve root correlates with the degree of EF in the spinal canal [8-10]. With the formation of EF, repeating surgery becomes more risky, technically complex and results in a higher complication rate. It is also known that the success rate reduces to 30% after the second spinal surgery, 15% – after the third, 5% – after the fourth ones [11-13]. In addition, repeated operations can lead to a rupture of the dura mater, injury of the nerve roots, profuse bleeding, and the formation of pachymeningitis with the development of a persistent pain syndrome [12, 14, 15]. These changes significantly reduce or even exclude the positive outcome of the operation, leading to a decreased quality of life up to the disability of patients. Prevention of EF is the basis for reducing the incidence of complications in repeated surgical interventions and improving their outcomes [16, 17].

Drugs widely used as anti-adhesion barriers reduce the frequency of cicatricial fibrosis; their application can relieve the pain and improve the quality of life of patients. Gel forms of anti-adhesion barriers, due to their adhesive and liquid features, completely cover anatomical surfaces in the surgical wound, creating a modified congruence between tissues [14, 18].

In recent decades, a significant number of materials and medical devices have been created to prevent or reduce development of fibrosis in the surgical area [14, 19]. One of such agents is synthetic hyaluronidase, which is used to reduce swelling of tissues by enzymatically breaking glucosamine bonds between hyaluronic acid and connective tissue. Given the properties described above, it can be assumed that the application of hyaluronic acid in the epidural space can prevent the development of adhesive epiduritis. However, compounds used to stabilize the hyaluronidase may affect its anti-adhesion properties [9]. In this regard, Ji GY et al (2015) conducted a study to evaluate the efficacy and safety of the use of an anti-adhesion gel containing sodium hyaluronate with various stabilizing components, such as 1,4-butanediol diglycidyl ether (HyFence LV® DEB-gel) and carboxymethylcellulose sodium salt (CMC-gel Antiadhesin®) [9]. The authors believe that

кация гиалуроновой кислоты в эпидуральное пространство может предотвратить развитие рубцово-спаечного эпидурита. Однако соединения, используемые для стабилизации фермента гиалуронидазы, могут влиять на её противоспаечные свойства [9]. В этой связи, Ji GY et al (2015) провели исследование для оценки эффективности и безопасности применения противоспаечного геля, содержащего гиалуронат натрия с различными стабилизирующими составляющими – диглицидиловым эфиром 1,4-бутандиола (ДЭБ-гель HyFence LV®) и натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ-гель Антиадгезин®) [9]. Авторы утверждают, что гели эффективны для профилактики рубцово-спаечного эпидурита, а число побочных реакций при их использовании статистически мало. Однако также отмечено, что число побочных реакций со стороны нервной системы в группе с КМЦ было меньше, чем в группе с ДЭБ. И всё же, при использовании в качестве противоспаечного барьера гиалуроната натрия с ДЭБ риск побочных реакций со стороны нервной системы выше. Одним из недостатков представленных исследований является отсутствие морфологических данных, подтверждающих эффективность препарата Антиадгезин®, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе изучения формы дурального мешка в зоне ламинэктомии выявить морфологические особенности формирования и профилактики эпидурального фиброза в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено на крысах-самцах породы Wistar в возрасте 4-5 месяцев. Оперативное вмешательство выполнено в объёме ламинэктомии на уровне L_{vi}-S_i. Животных разделили на две группы. Основная (A) группа – семи животным выполнена ламинэктомия, а при закрытии раны на твёрдую мозговую оболочку осуществляли аппликацию геля Антиадгезин®; и группа сравнения (B) (n=7) – без аппликации геля. Контролем служили здоровые крысы (n=7). При введении в рану геля Антиадгезин® последний легко растекается в ране и представляет собой текущую жидкую массу. Животных выводили из эксперимента на 28 сутки. Хирургическая процедура и подготовка гистологических препаратов с окраской гематоксилином и эозином описаны ранее [20-22]. Исследование проводили методом световой микроскопии с использованием микроскопа Nikon 80i (Japan). На гистологических препаратах в группах измеряли переднезадний (продольное сечение) и поперечный размеры, отношение поперечного/продольного сечения, площадь, периметр.

Протокол исследования одобрен локальным этическими комитетом Иркутского научного центра хирургии и травматологии – протокол № 1 от 22.01.2019 г. Эксперимент на крысах выполнен в соответствии с нормами гуманного обращения с животными, которые регламентированы и утверждены Приказами Министерства здравоохранения СССР № 742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», а также в соответствии с международными рекомендациями по проведению экспериментальных исследований на животных моделях [23].

Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS 21.0 (IBM Corp., USA) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp.,

the gels are effective for the prevention of cicatricial epiduritis, and the number of adverse reactions when using them is statistically small. However, it was also noted that the number of adverse reactions of the nervous system in the CMC group was less than in the DEB group. And yet, when using sodium hyaluronate with DEB as an anti-adhesion barrier, the risk of adverse reactions in the nervous system is higher. One of the shortcomings of the presented studies is the lack of morphological data confirming the effectiveness of Antiadhesin®, which served as the basis for this study.

PURPOSE OF THE STUDY

To determine the morphological patterns of development and prevention of epidural fibrosis in the experimental animals based on the study of the shape of the dural sac in the area of laminectomy.

METHODS

An experimental study was carried out on male Wistar rats aged 4-5 months. Laminectomy was performed at the L6-S1 level. The animals were divided into two groups. The main group (Group A) included seven animals who underwent laminectomy, and before the wound was closed, Antiadhesin® gel was applied to the dura mater. Group of comparison (Group B) also included 7 animals who were operated without gel application. Healthy rats (n=7) served as control group. When the Antiadhesin® gel was applied to wound, it easily spread in the tissues as a liquid mass. The animals were taken out of the experiment on the 28th day. The surgical procedure and preparation of histological specimens stained with hematoxylin and eosin have been described earlier [20-22]. Light microscopy was performed using a Nikon 80i microscope (Japan). Anteroposterior (length) and transverse (width) dimensions, the ratio of the width and length, area, and perimeter were measured on histological slides.

The study protocol was approved by the local ethics committee of the Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; protocol No. 1 dated January 22, 2019. The experiment on rats was performed in accordance with the standards of humane treatment of animals, which are regulated and approved by the orders of the USSR Ministry of Health No. 742 dated November 13, 1984 "On approval of the rules for conducting work using experimental animals" and No. 48 dated January 23, 1985 "On control over the work using experimental animals", as well as in accordance with international recommendations for conducting experimental studies on animal models [23].

Statistical analysis was performed using SPSS 21.0 (IBM Corp., USA) and Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., USA). Data are presented as mean, standard deviation ($M \pm SD$), and median (25;75 percentiles). Differences between the 3 groups were analyzed using the Kruskal-Wallis method. In the subsequent comparison of the mean ranks of all pairs of groups, the Bonferroni correction was applied at a two-sided significance level. Statistical significance was determined at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Histological examination revealed a significant deformity of the dural sac in the animals of Group B, while in group A the deformity was practically not observed. (Fig. 1A, B and Table).

USA). Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) и медианы (25;75 перцентилями). Различия между 3 группами проанализированы с использованием метода Крускала-Уоллиса. При последующем апостериорном сравнении средних рангов всех пар групп была применена поправка Бонферрони при двустороннем уровне значимости. Статистическая значимость была определена при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование гистоморфологических препаратов выявило грубую деформацию дурального мешка у животных группы сравнения (B), тогда как у крыс основной группы (A) деформация практически не прослеживалась. (рис. 1 A, B и табл.).

Статистический анализ демонстрировал, что у животных группы В на уровне ламинэктомии происходит статистически значимое увеличение отношения поперечного/продольного сечения дурального мешка, чем у группы интактных животных ($p < 0,05$), преимущественно за счёт увеличения поперечного сечения, тогда как продольный размер изменялся меньше. Также в группе В статистически значимо увеличивался периметр в сравнении с группой неоперированных животных ($p < 0,05$) за счёт изменения формы и деформации дурального мешка. В группе А параметры изменялись незначимо в сравнении с группой интактных животных, и это указывает на то, что препарат Антиадгезин® не позволяет сформироваться соединительнотканному рубцу, скимающему дуральный мешок, и вызвать его деформацию и изменения формы.

Необходимо отметить, что у всех животных основной группы (A) при использовании Антиадгезина® выявлены гранулёмы с наличием клеток Пирогова-Лангханса как в мягких тканях в зоне операции (рис. 2), так и расположенных интрадурально (рис. 3), что можно расценить как реакцию на инородное тело, или же с позиций биосовместимости и деградации геля.

Исследования клеточной и молекулярной биологии механизмов образования рубцовых тканей свидетельствуют о важной роли фибробластов. В активации фибробластов участвует фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и трансформирующий фактор роста (TGF), которые имеют сильные ассоциации с секрецией коллагена фибробластами и

Statistical analysis showed a significant increase in the ratio of the width to length of the dural sac at the level of laminectomy in group B compared to the control group ($p < 0.05$), mainly due to an increase in the width, while the length was less subject to changes. Also, in group B, the perimeter increased statistically significantly in comparison with the group of non-operated animals ($p < 0.05$) due to a change in the shape of the dural sac. In group A, the parameters changed insignificantly in comparison with the control group, which indicates that Antiadhesin® prevented the formation of a connective tissue scar that compresses a dural sac and causes its shape changes.

It should be noted that in all animals of the Group A, when using Antiadhesin®, granulomas with Pirogov-Langhans cells were detected both in soft tissues in the operation area (Fig. 2) and intradurally (Fig. 3), which can be regarded as a reaction to a foreign body, or related to biocompatibility and degradation of the gel.

Studies of cellular and molecular biology of the mechanisms of scarring indicate the important role of fibroblasts. Fibroblast activation involves fibroblast growth factor (bFGF), connective tissue growth factor (CTGF), and transforming growth factor (TGF), which have strong associations with fibroblast collagen secretion and cell proliferation. TGF- β , which is secreted by resident macrophages and platelets after surgery, also promotes fibroblast proliferation. Collagen is synthesized 5-6 days after the operation. Within 1 week, collagen fibers enlarge and mature, and the remaining fibroblasts transform into quiescent cells. Granulation tissue gradually transforms into a scar. In the absence of secondary damage factors, the process lasts about 4 weeks. Thus, 4 weeks after the operation, we can state the presence or absence of the antifibrotic effect of the drug, which corresponds to the concept of the experimental model we used.

According to Wang K et al (2020), quantitative analysis of fibroblasts after 4 weeks shows no significant differences between the groups with or without application of a gel with cross-linked hyaluronic acid [6], which does not contradict to our data and does not require to increase the duration of the experiment.

The clinical efficacy of application of Antiadhesin® gel in decompressive operations on the spine was studied by Shvets VV et

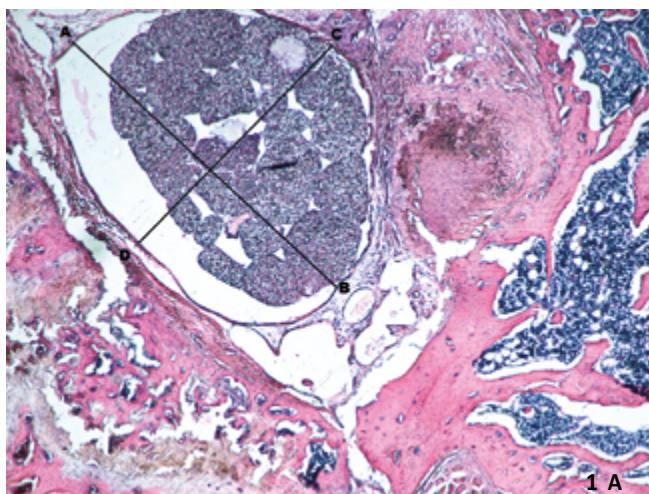


Рис. 1 A (группа А животных) и 1 В (группа В животных). 28-е сутки. Отмечено отрезками AB – поперечный размер и CD – продольный размер. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$

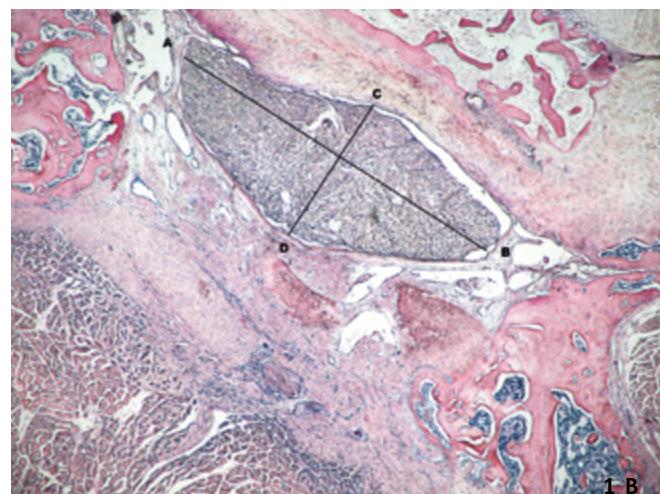


Fig. 1 A (Group A animal) and 1 B (group B animal). 28th day. AB – width; CD - length. H&E. $\times 20$

Таблица Показатели дурального мешка, измеряемые на гистологических препаратах

Параметр	Группа А n=7	Группа В n=7	Интактные n=7	p
Поперечное сечение, пикс.	1058,86±246,56 983,01 [893,51;1109,45]	1416,41±252,37 1349,99 [1246,32;1426,34]	858,65±4,08 860,32 [860,33;860,41]	p=0,001 p ₁₋₂ =0,479 p ₁₋₃ =0,080 p ₂₋₃ =0,0009
Продольное сечение, пикс.	752,86 ±191,05 774,95 [541,46;885,30]	835,10±201,81 858,960 [608,48;1021,76]	746,12±8,16 749,44 [749,4;749,5]	p=0,525 p ₁₋₂ =0,99 p ₁₋₃ =1,0 p ₂₋₃ =0,99
Отношение поперечного / продольного сечения	1,44±0,27 1,47 [1,24; 1,67]	1,77±0,47 1,76 [1,30;2,11]	1,15±0,007253 1,15 [1,15;1,15]	p=0,009 p ₁₋₂ =0,70 p ₁₋₃ =0,20 p ₂₋₃ =0,007
Площадь, пикс. ²	638001,7±245933,6 607630,5 [410387;868707]	980607,5±386035,5 915244,5 [639483;1184614]	544970,7±8164,97 548304,0 [548304;548304]	p =0,027 p ₁₋₂ =0,12 p ₁₋₃ =1,0 p ₂₋₃ =0,04
Периметр, пикс.	3111,5±671,1 2933,4 [2578,8;3572,3]	3899,9±727,9 3782,2 [3362,1;4171]	2737,9±40,83 2754,6 [2754,6;2754,6]	p =0,027 p ₁₋₂ =0,12 p ₁₋₃ =1,0 p ₂₋₃ =0,04

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); p₁₋₂ – статистическая значимость различий между группами А и В; p₁₋₃ – статистическая значимость между группой А и контролем; p₂₋₃ – статистическая значимость между группой В и контролем (апостериорное сравнение средних рангов для пар)

Table Dimensions of the dural sac on the histological slides

Parameter	Group A n=7	Group B n=7	Control n=7	p
Width, pix.	1058.86±246.56 983.01 [893.51;1109.45]	1416.41±252.37 1349.99 [1246.32;1426.34]	858.65±4.08 860.32 [860.33;860.41]	p=0.001 p ₁₋₂ =0.479 p ₁₋₃ =0.080 p ₂₋₃ =0.0009
Length, pix.	752.86±191.05 774.95 [541.46;885.30]	835.10±201.81 858.960 [608.48;1021.76]	746.12±8.16 749.44 [749.4;749.5]	p=0.525 p ₁₋₂ =0.99 p ₁₋₃ =1.0 p ₂₋₃ =0.99
Width/length ratio	1.44±0.27 1.47 [1.24;1.67]	1.77±0.47 1.76 [1.30;2.11]	1.15±0.007253 1.15 [1.15;1.15]	p=0.009 p ₁₋₂ =0.70 p ₁₋₃ =0.20 p ₂₋₃ =0.007
Area, pix. ²	638001.7±245933.6 607630.5 [410387;868707]	980607.5±386035.5 915244.5 [639483;1184614]	544970.7±8164.97 548304.0 [548304;548304]	p=0.027 p ₁₋₂ =0.12 p ₁₋₃ =1.0 p ₂₋₃ =0.04
Perimeter, pix.	3111.5±671.1 2933.4 [2578.8;3572.3]	3899.9±727.9 3782.2 [3362.1;4171]	2737.9±40.83 2754.6 [2754.6;2754.6]	p=0.027 p ₁₋₂ =0.12 p ₁₋₃ =1.0 p ₂₋₃ =0.04

Notes: p – statistical significance of differences in indicators between all groups (according to the Kruskal-Wallis test); p₁₋₂ – statistical significance of differences between groups A and B; p₁₋₃ – statistical significance between group A and control; p₂₋₃ – statistical significance between group B and control (post hoc comparison of average ranks for pairs)

Рис. 2 В группе А в 100% случаев выявлены гранулёмы с наличием клеток Пирогова-Лангханса в мягких тканях в зоне операции (указано зелёной стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

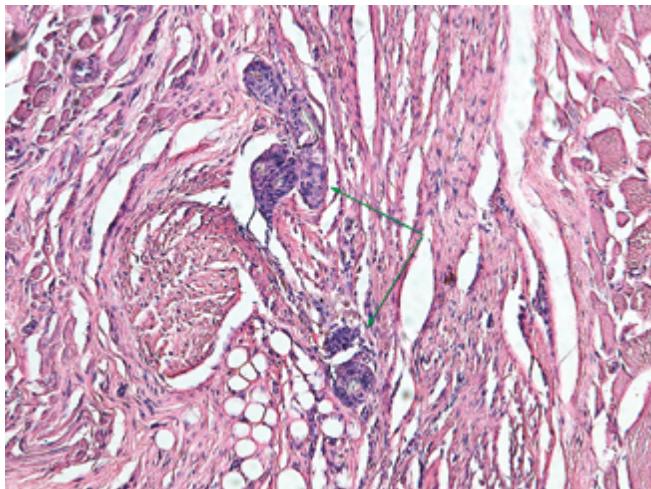


Fig. 2 In group A, granulomas with Pirogov-Langhans cells (green arrow) in soft tissues of the surgical area were detected in 100% of cases. H&E. $\times 100$

пролиферацией клеток. TGF- β , который секретируется местными макрофагами и тромбоцитами после операции, также способствует пролиферации фибробластов. Коллаген синтезируется через 5-6 дней после операции. В течение 1 недели волокна коллагена увеличиваются и созревают, а оставшиеся фибробlastы трансформируются в покоящиеся фибробlastы. Грануляционная ткань постепенно трансформируется в рубцовую ткань. При отсутствии вторичных факторов повреждения процесс длится около 4 недель. Таким образом, через 4 недели после операции можно констатировать наличие или отсутствие антифиброзного эффекта препарата, то есть соответствует концепции использованной нами экспериментальной модели.

По данным Wang K et al (2020) количественный анализ фибробластов через 4 недели свидетельствует об отсутствии существенных различий между группами с применением геля со сшитой гиалуроновой кислотой и без такового [6], что также не противоречит нашим данным и не требует увеличения сроков эксперимента.

Клиническая эффективность применения геля Антиадгезин® при декомпрессивных операциях на позвоночнике изучена Швец ВВ с соавт. [18]. В исследовании участвовало тридцать пациентов, которые были разделены на две группы: в первой после декомпрессии невральных структур позвоночного канала вводили гель Антиадгезин®, во второй – физиологический раствор. Выраженность рубцово-спаечного процесса верифицировали по данным МРТ; болевой синдром и степень ограничения жизнедеятельности оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы боли, опросника Освестри через 2 недели, 2 месяца и 1 год после операции. Авторы заключили, что применение геля Антиадгезин® снизило вероятность формирования рубцового процесса в эпидуральном пространстве позвоночного канала в 35% случаев по сравнению с контролем. Тем не менее, наши и другие многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о необходимости дальнейших разработок с целью получения биосовместимых имплантов способных ингибировать или уменьшать образование эпидуральных рубцов [14].

Рис. 3 В группе А клетки Пирогова-Лангханса расположены интрапарурально (указано зелёной стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

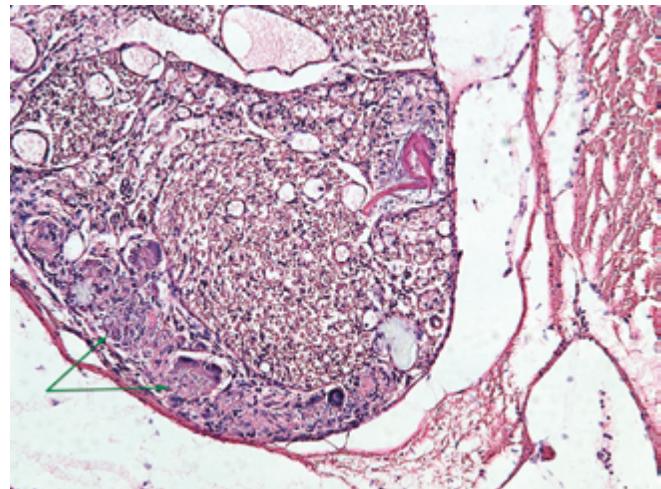


Fig. 3 Pirogov-Langhans cells located intradurally (green arrow) in the animal of Group A. H&E. $\times 100$

al [18]. The study involved thirty patients who were divided into two groups: in the first group, after decompression of the neural structures of the spinal canal, Antiadhesin® gel was injected, and in the second group, saline was administered. The severity of the cicatricial changes was verified by MRI data; pain syndrome and the degree of disability were assessed using the visual analogue scale of pain and the Oswestry questionnaire 2 weeks, 2 months and 1 year after surgery. The authors concluded that the use of Antiadhesin® gel reduced the likelihood of scarring in the epidural space of the spinal canal in 35% of cases compared with the control. Thus, our and other numerous experimental studies indicate the need for further development of preventive measures in order to obtain biocompatible implants capable of inhibiting or reducing the formation of epidural scars [14].

CONCLUSION

In clinical practice, there are no optimal materials for the prevention of epidural fibrosis. There is an obvious need for further research in order to obtain implants capable of inhibiting and reducing the formation of epidural fibrosis.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике нет оптимальных материалов для предотвращения эпидурального фиброза. Очевидна необходимость дальнейших исследований с целью получения имплантов, способных ингибиовать и уменьшать образование эпидурального фиброза.

ЛИТЕРАТУРА

- Karukonda TR, Mancini N, Katz A, Cote MP, Moss IL. Lumbar laminectomy in the outpatient setting is associated with lower 30-day complication rates. *Global Spine J.* 2020;10(4):384-92. Available from: <https://doi.org/10.1177/2192568219850095>
- Гринь АА, Никитин АС, Юсупов СР. Хирургическая тактика лечения стеноза позвоночного канала на поясничном уровне у лиц пожилого и старческого возраста. *Нейрохирургия.* 2020;22(1):93-102. Available from: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-1-93-102>
- Sobti S, Grover A, John BPS, Grewal SS, George UB. Prospective randomized comparative study to evaluate epidural fibrosis and surgical outcome in patients undergoing lumbar laminectomy with epidural autologous free fat graft or Gelfoam: A preliminary study. *Int J Appl Basic Med Res.* 2018;8(2):71-5. Available from: https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_349_17
- Животенко АП, Шурыгина ИА, Кошкарёва ЗВ, Гольберг ОА. Митоген-активируемые протеинкиназы и их значимость в reparativnom процессе при ламинэктомии: фундаментальные аспекты. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(4):151. Available from: <https://doi.org/10.17513/spno.29919>
- Mohi Eldin MM, Abdel Razek NM. Epidural fibrosis after lumbar disc surgery: Prevention and outcome evaluation. *Asian Spine J.* 2015;9 (3):370-85. Available from: <https://doi.org/10.4184/asj.2015.9.3.370>
- 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):129-40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06193-w>
- Bolat E, Kocamaz E, Kulahcilar Z, Yilmaz A, Topcu A, Ozdemir M, Coskun ME. 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):253-9. Available from: <https://doi.org/10.4184/asj.2013.7.4.253>
- Bosscher HA, Heavner JE. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: An endoscopic study. *Pain Pract.* 2010;10(1):18-24. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00311.x>
- Ji GY, Oh CH, Moon BG, Yi S, Han IB, Heo DH, et al. Efficacy and safety of sodium hyaluronate with 1,4-butanediol diglycidyl ether compared to sodium carboxymethylcellulose in preventing adhesion formation after lumbar discectomy. *Korean J Spine.* 2015;12(2):41-7. Available from: <https://doi.org/10.14245/kjs.2015.12.2.41>
- Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, Petrie JL, Obuchowski N, Modic MT, et al. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: Magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group. *Neurosurgery.* 1996;38(4):855-63.
- Quan M, Hwang WH, Kim JH, Kim YY. Analysis of pain markers and epidural fibrosis caused by repeated spinal surgery in Sprague-Dawley rats. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03920-z>
- Daniell JR, Osti OL. Failed back surgery syndrome: A review article. *Asian Spine Journal.* 2018;12(2):372-9. Available from: <https://doi.org/10.4184/asj.2018.12.2.372>
- Eisenmenger L, Clark AJ, Shah VN. Postoperative spine: What the surgeon wants to know. *Radiologic Clinics of North America.* 2019;57(2):415-38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2018.10.003>
- Животенко АП, Кошкарёва ЗВ, Сороковиков ВА. Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса. *Хирургия позвоночника.* 2019;16(3):74-81. Available from: <https://doi.org/10.14531/ss2019.3.74-81>

REFERENCES

- Karukonda TR, Mancini N, Katz A, Cote MP, Moss IL. Lumbar laminectomy in the outpatient setting is associated with lower 30-day complication rates. *Global Spine J.* 2020;10(4):384-92. Available from: <https://doi.org/10.1177/2192568219850095>
- Grin AA, Nikitin AS, Yusupov SR. Khirurgicheskaya taktika lecheniya stenozu pozvonochnogo kanala na pojasnichnom urovne u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Surgical treatment of spinal canal stenosis at the lumbar level in the elderly and senile patients]. *Neyrokhirurgiya.* 2020;22(1):93-102. Available from: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-1-93-102>
- Sobti S, Grover A, John BPS, Grewal SS, George UB. Prospective randomized comparative study to evaluate epidural fibrosis and surgical outcome in patients undergoing lumbar laminectomy with epidural autologous free fat graft or Gelfoam: A preliminary study. *Int J Appl Basic Med Res.* 2018;8(2):71-5. Available from: https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_349_17
- Zhivotenko AP, Shurygina IA, Goldberg OA, Koskaryova ZV. Mitogen-aktiviruyemye proteinkinazы i ikh znachimost' v reparativnom protsesse pri laminektomii: fundamental'nye aspekty [Mitogen-activated protein kinases and their significance in the reparative process in laminectomy: Fundamental aspects]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2020;(4):151. Available from: <https://doi.org/10.17513/spno.29919>
- Mohi Eldin MM, Abdel Razek NM. Epidural fibrosis after lumbar disc surgery: Prevention and outcome evaluation. *Asian Spine J.* 2015;9 (3):370-85. Available from: <https://doi.org/10.4184/asj.2015.9.3.370>
- 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):129-40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06193-w>
- Bolat E, Kocamaz E, Kulahcilar Z, Yilmaz A, Topcu A, Ozdemir M, Coskun ME. 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):253-9. Available from: <https://doi.org/10.4184/asj.2013.7.4.253>
- Bosscher HA, Heavner JE. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: An endoscopic study. *Pain Pract.* 2010;10(1):18-24. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00311.x>
- Ji GY, Oh CH, Moon BG, Yi S, Han IB, Heo DH, et al. Efficacy and safety of sodium hyaluronate with 1,4-butanediol diglycidyl ether compared to sodium carboxymethylcellulose in preventing adhesion formation after lumbar discectomy. *Korean J Spine.* 2015;12(2):41-7. Available from: <https://doi.org/10.14245/kjs.2015.12.2.41>
- Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, Petrie JL, Obuchowski N, Modic MT, et al. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: Magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group. *Neurosurgery.* 1996;38(4):855-63.
- Quan M, Hwang WH, Kim JH, Kim YY. Analysis of pain markers and epidural fibrosis caused by repeated spinal surgery in Sprague-Dawley rats. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03920-z>
- Daniell JR, Osti OL. Failed back surgery syndrome: A review article. *Asian Spine Journal.* 2018;12(2):372-9. Available from: <https://doi.org/10.4184/asj.2018.12.2.372>
- Eisenmenger L, Clark AJ, Shah VN. Postoperative spine: What the surgeon wants to know. *Radiologic Clinics of North America.* 2019;57(2):415-38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2018.10.003>
- Zhivotenko AP, Koskaryova ZV, Sorokovikov VA. Profilaktika posleoperatsionnogo rubtsovo-spaechnogo epidurita: sovremennoe sostoyanie voprosa [Prevention of postoperative epidural fibrosis: Current status of the issue].

15. Takenaka S, Makino T, Sakai Y, Kashii M, Iwasaki M, Yoshikawa H, et al. Prognostic impact of intra- and postoperative management of dural tear on postoperative complications in primary degenerative lumbar diseases. *The Bone & Joint Journal.* 2019;101-B(9):1115-21. Available from: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B9.BJJ-2019-0381.R1>
16. 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 Journal of Neurosurgery.* 2018;13(3):664-8. Available from: https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_294_16
17. Животенко АП, Сороковиков ВА, Кошкарёва ЗВ. Клинический случай формирования адгезивного арахноидита на фоне эпидурального фиброза как причина повторных хирургических вмешательств. *Acta Biomedica Scientifica.* 2019;5(3):54-61. Available from: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.3.8>
18. Швец ВВ, Колесов СВ, Карпов ИН, Пантелеев АА, Скорина ИВ, Горбатюк ДС. Противослаечный гель «Антиадгезин» при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника.* 2018;15(2):39-50. Available from: <https://doi.org/10.14531/ss2018.2.39-50>
19. Wang H, Sun W, Fu D, Shen Y, Chen YY, Wang LL. Update on biomaterials for prevention of epidural adhesion after lumbar laminectomy. *Journal of Orthopaedic Translation.* (2018);13:41-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.02.001>
20. Гольдберг ОА, Животенко АП, Самойлова ЛГ, Сороковиков ВА, Шурыгина ИА. Изменение формы дурального мешка на модели ламинэктомии на разных сроках репарационного процесса в эксперименте. *Acta Biomedica Scientifica.* 2020;5(6):259-64. Available from: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.34>
21. Животенко АП, Гольдберг ОА, Сороковиков ВА, Кошкарёва ЗВ, Шурыгина ИА. Формирование эпидурального фиброза при повреждении твёрдой мозговой оболочки при ламинэктомии в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;4:60. Available from: <https://doi.org/10.17513/spno.29118>
22. Шурыгина ИА, Шурыгин МГ. Способ приготовления препарата костной ткани и набор для его осуществления. Патент Российской Федерации № 2500104. 10.12.2013.
23. 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 Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000411>
24. Khirurgiya pozvonochnika. 2019;16(3):74-81. Available from: <https://doi.org/10.14531/ss2019.3.74-81>
25. Takenaka S, Makino T, Sakai Y, Kashii M, Iwasaki M, Yoshikawa H, et al. Prognostic impact of intra- and postoperative management of dural tear on postoperative complications in primary degenerative lumbar diseases. *The Bone & Joint Journal.* 2019;101-B(9):1115-21. Available from: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B9.BJJ-2019-0381.R1>
26. 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 Journal of Neurosurgery.* 2018;13(3):664-8. Available from: https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_294_16
27. Zhivotenko AP, Sorokovikov VA, Koshkaryova ZV. Klinicheskiy sluchay formirovaniya adgezivnogo arakhnoidita na fone epidural'nogo fibroza kak prichina povtornykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv [Formation of adhesive arachnoiditis with epidural fibrosis as a cause of repeated surgical interventions (clinical case.)]. *Acta Biomedica Scientifica.* 2019;5(3):54-61. Available from: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.3.8>
28. Shvets VV, Kolesov SV, Karpov IN, Panteleev AA, Skorina IV, Gorbatuk DS. Protivospaechnyy gel' «Antiadgezin» pri degenerativnykh zabolевaniyah poyasnichnogo otdela pozvonochnika [Antiadhesion barrier gel for degenerative diseases of the lumbar spine]. *Khirurgiya pozvonochnika.* 2018;15(2):39-50. Available from: <https://doi.org/10.14531/ss2018.2.39-50>
29. Wang H, Sun W, Fu D, Shen Y, Chen YY, Wang LL. Update on biomaterials for prevention of epidural adhesion after lumbar laminectomy. *Journal of Orthopaedic Translation.* (2018);13:41-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.02.001>
30. Goldberg OA, Zhivotenko AP, Samoylova LG, Sorokovikov VA, Shurygina IA. Izmenenie formy dural'nogo meshka na modeli laminektomii na raznykh srokakh reparatsionnogo protsessha v eksperimente [Change of the shape of the dural sac in the laminectomy model at different stages of the reparation in the experiment]. *Acta Biomedica Scientifica.* 2020;5(6):259-64. Available from: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.34>
31. Zhivotenko AP, Goldberg OA, Sorokovikov VA, Koshkaryova ZV, Shurygina IA. Formirovanie epidural'nogo fibroza pri povrezhdenii tvyordoy mozgovoy obolochki pri lyaminektomii v eksperimente [Formation of epidural fibrosis in case of dura mater damage during laminectomy in the experiment]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2019;4:60. Available from: <https://doi.org/10.17513/spno.29118>
32. Shurygina IA, Shurygin MG. Sposob prigotovleniya preparata kostnoy tkani i nabor dlya ego osushchestvleniya [A method for preparing a bone tissue preparation and a kit for its implementation]. Patent Rossiyskoy Federatsii № 2500104. 10.12.2013.
33. 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 Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000411>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шурыгина Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

ORCID ID: 0000-0003-3980-050X

SPIN-код: 6745-5426

Author ID: 161435E-mail: irinashurygina@gmail.com

Животенко Александр Петрович, научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

ORCID ID: 0000-0002-4032-8575

SPIN-код: 8016-5626

Author ID: 959049

E-mail: sivotenko1976@mail.ru

Гольдберг Олег Аронович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

ORCID ID: 0000-0003-1040-284X

SPIN-код: 1591-9935

Author ID: 559901

E-mail: goldberg.ol@yandex.ru

AUTHOR INFORMATION

Shurygina Irina Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

ORCID ID: 0000-0003-3980-050X

SPIN: 6745-5426

Author ID: 161435E-mail: irinashurygina@gmail.com

Zhivotenko Aleksandr Petrovich, Researcher, Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

ORCID ID: 0000-0002-4032-8575

SPIN: 8016-5626

Author ID: 959049

E-mail: sivotenko1976@mail.ru

Goldberg Oleg Aronovich, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

ORCID ID: 0000-0003-1040-284X

SPIN: 1591-9935

Author ID: 559901

E-mail: goldberg.ol@yandex.ru

Сороковиков Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Иркутского научного центра хирургии и травматологии; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

ORCID ID: 0000-0002-9008-6383

SPIN-код: 8379-4458

Author ID: 441270

E-mail: vasorokovikov@mail.ru

Ларионов Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-клинического отдела нейрохирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

ORCID ID: 0000-0001-9189-3323

SPIN-код: 6720-4117

Author ID: 639993

E-mail: snlar@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Животенко Александр Петрович

научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

664003, Российская Федерация, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1

Тел.: +7 (914) 8752067

E-mail: sivotenko1976@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШИА, СВА

Сбор материала: ШИА, ГОА

Статистическая обработка данных: ЛСН

Анализ полученных данных: ШИА, ЖАП, ГОА

Подготовка текста: ЖАП

Редактирование: СВА, ЛСН

Общая ответственность: СВА

Sorokovikov Vladimir Alekseevich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

ORCID ID: 0000-0002-9008-6383

SPIN: 8379-4458

Author ID: 441270

E-mail: vasorokovikov@mail.ru

Larionov Sergey Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of the Scientific and Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

ORCID ID: 0000-0001-9189-3323

SPIN: 6720-4117

Author ID: 639993

E-mail: snlar@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Zhivotenko Aleksandr Petrovich

Researcher, Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

664003, Russian Federation, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1

Tel.: +7 (914) 8752067

E-mail: sivotenko1976@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShIA, SVA

Data collection: ShIA, GOA

Statistical analysis: LSN

Analysis and interpretation: ShIA, ZhAP, GOA

Writing the article: ZhAP

Critical revision of the article: SVA, LSN

Overall responsibility: SVA

Поступила 30.03.22

Принята в печать 30.06.22

Submitted 30.03.22

Accepted 30.06.22