

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МОРОЗОВ Егор Андреевич

ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПОСОБА СТИМУЛЯЦИИ
РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ДИГЕСТИВНЫХ АНАСТОМОЗОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРОМБОЦИТАРНОЙ АУТОПЛАЗМЫ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Специальность 3.1.9. Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Поройский Сергей Викторович

Волгоград – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Эпидемиологии проблемы несостоятельности дигестивных анастомозов	15
1.2 Морфологические и клеточные аспекты заживления дигестивных анастомозов.....	18
1.3 Факторы риска и патогенетические аспекты нарушений репарации дигестивных анастомозов.....	23
1.4 Способы стимуляции репарации и профилактики несостоятельности кишечных анастомозов.....	28
1.5 Возможности и современные направления применения обогащённой тромбоцитами аутоплазмы в медицине.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Дизайн исследования	41
2.2. Реализация экспериментальной модели	42
2.3. Ведение послеоперационного периода, планирование методов экспериментальных исследований	46
2.4. Морфологическая (макроскопическая) оценка состояния исследуемых зон дигестивного анастомоза	47
2.5. Морфологическая (гистологическая) оценка состояния исследуемых зон дигестивного анастомоза	50
2.6. Оценка функционального состояния системы микроциркуляции (скорость локального кровотока и перфузия тканей) исследуемых зон дигестивного анастомоза.....	53
2.7. Методы статистической обработки.....	56
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
3.1. Разработка оперативного приема способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы	58

3.2	Макроскопическая морфологическая характеристика состояния кишечных анастомозов при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и без неё в динамике процесса послеоперационной репарации.....	63
3.2.1	Макроскопическая характеристика зон кишечного анастомоза и оценка спаечного процесса в динамике послеоперационного периода.....	63
3.2.2	Оценка индекса стенозирования зон кишечного анастомоза в динамике послеоперационного периода.....	68
3.3	Гистологическая характеристика репарации однорядных кишечных анастомозов при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и без неё в динамике послеоперационного периода	70
3.4	Сравнительная характеристика функционального состояния локального кровотока и перфузии тканей при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и без неё в динамике послеоперационной репарации дигестивного анастомоза	78
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ		86
ВЫВОДЫ		95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		99
ПРИЛОЖЕНИЕ А		131
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....		132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несостоятельность швов кишечных анастомозов (НШКА) является актуальной и значимой проблемой в хирургии желудочно-кишечного тракта, непосредственно связанной с характером, качеством и скоростью течения репаративной регенерации кишечной раны [47, 48]. Несмотря на значительные достижения в хирургии кишечника, одним из наиболее серьезных осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде является несостоятельность анастомоза, которое может привести к летальному исходу [50, 190]. Наиболее часто несостоятельность швов развивается в раннем послеоперационном периоде, что является ведущей причиной повторных вмешательств после формирования межкишечных соустьев в плановой и экстренной хирургии, достигая 50–56 % всех релапаротомий, и может приводить к ещё более грозному осложнению, развитию гнойно-септических процессов в брюшной полости, с летальностью у пациентов, прооперированных в экстренном порядке, достигающей 72,7 % [8, 10, 80, 203]. В. И. Миронов и соавт. (2007) в своей работе показали, что несостоятельность швов полых органов и анастомозов является частым (34,3 % всех релапаротомий) показанием к релапаротомии, что повышает риск неблагоприятного исхода [31], развития осложнений спаечного генеза.

Основные причины несостоятельности кишечных анастомозов можно разделить на две группы: механические, связанные с техникой наложения кишечных швов, и биологические, связанные с морфо-функциональными изменениями, возникающими в зоне анастомоза, связанными с патогенезом хронических заболеваний, возрастными аспектами, характером первичного фактора повреждения (минно-взрывные, огнестрельные ранения) [3, 5].

Проведено множество исследований, посвященных проблеме профилактики осложнений, связанных с несостоятельностью послеоперационных швов. Эти

работы направлены на решение технических проблем формирования дигестивных анастомозов, улучшение кровоснабжения в зоне анастомоза, профилактику осложнений, используя различные методы укрытия и защиты анастомозов желудочно-кишечного тракта, однако вопросы стимуляции направленной регенерации и восстановления биопотенциала анастомозируемых органов и тканей до настоящего времени рассмотрены недостаточно [25, 69, 85, 106, 222]. Создание условий для улучшения репарации дигестивных анастомозов является преимущественным направлением для улучшения результатов в хирургии кишечника [47, 77, 81, 144].

На сегодняшний день предложено множество средств для ускорения регенерации ран, таких как препараты пиримидиновых оснований (пентоксил, метилурацил, оксиметилурацил), ряд цитокинов, усиливающих образование оксида азота, антиоксиданты, но интерес к данной проблеме не уменьшается. Это связано с тем, что используемые препараты обладают недостаточной эффективностью, а некоторые способны вызывать побочные эффекты. Ряд способов, направленных на стимуляцию регенерации, требуют одновременного применения нескольких средств, воздействующих на разные звенья патогенеза раневого процесса [4, 53, 160, 201, 225].

В многочисленных исследованиях доказана роль факторов роста в процессах регенерации поврежденных тканей [6, 23, 49, 58, 183]. Использование обогащённой тромбоцитами аутоплазмы для ускорения роста кости и мягких тканей стало настоящим прорывом в стоматологии, травматологии и ортопедии, косметологии и хирургии [1, 23, 128, 135, 147, 183]. При этом механизмы влияния тромбоцитарной аутоплазмы на заживление кишечных ран, особенности течения репаративной регенерации и состояние системы микроциркуляции в зоне кишечных анастомозов остаются не в полном объеме изученными. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами (АОТ), является наиболее удобным источником комплекса аутогенных факторов роста. Тромбоциты и плазма содержат различные факторы роста, а также являются источником цито-, хемокинов и других белков, участвующих в процессе заживления поврежденной ткани [128, 135, 183]. По своему механизму действия факторы роста способствуют привлечению в зону

повреждения недифференцированных клеток и их пролиферацию, увеличивая потенциал заживления в области повреждения [1, 128].

Таким образом, разработка новых способов стимуляции регенерации кишечных анастомозов является «ключом» к проблеме несостоятельности анастомозов, возникающих в условиях наличия биологических причин, и остается актуальной до настоящего времени. В свою очередь выраженные репаративные эффекты аутоплазмы, связанные с концентрацией в ней биологически активных веществ, в том числе прямых регуляторов регенеративных процессов, может иметь высокий потенциал для рассмотрения ее применения в качестве стимуляции послеоперационной репаративной регенерации кишечных анастомозов в условиях биологических рисков их несостоятельности.

Степень разработанности темы исследования

Существующее множество способов и препаратов для стимуляции регенерации в хирургии желудочно-кишечного тракта, однако в ряде исследований отмечается недостаточная эффективность, а некоторые способны вызывать побочные эффекты [3, 4, 77, 81, 128, 135, 144, 183]. В настоящий момент не разработан способ стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием аутогенных факторов тромбоцитарной аутоплазмы. Не изучены механизмы влияния тромбоцитарной аутоплазмы на заживление кишечных анастомозов. Не изучены макроскопические морфологические изменения кишечного анастомоза в динамике процесса репаративной регенерации при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы. Не установлена динамика индекса стенозирования кишечного анастомоза при использовании способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов тромбоцитарной аутоплазмой. Не установлен характер изменений выраженности и уровня послеоперационного спаечного процесса в динамике регенерации дигестивного анастомоза при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы. Не изучено функциональное состояние

локального кровотока и перфузии тканей при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в динамике процесса репарации дигестивного анастомоза.

Цель исследования

Разработать и дать комплексное экспериментальное обоснование эффективности способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием аутогенных факторов тромбоцитарной аутоплазмы.

Задачи исследования

1. В эксперименте разработать и провести апробацию технических этапов выполнения нового способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы.

2. Дать сравнительную макроскопическую морфологическую характеристику состояния кишечных анастомозов (локальные осложнения, уровень адгезиогенеза, индекс стенозирования анастомоза) при применении способа стимуляции их репаративной регенерации с использованием тромбоцитарной аутоплазмы в динамике послеоперационного периода.

3. Дать сравнительную гистологическую оценку репаративной регенерации однорядных кишечных анастомозов при применении способа ее стимуляции тромбоцитарной аутоплазмой в динамике послеоперационного периода.

4. Дать сравнительную характеристику функционального состояния локального кровотока и перфузии тканей однорядных кишечных анастомозов при применении способа стимуляции их репаративной регенерации тромбоцитарной аутоплазмой в динамике послеоперационного периода.

Научная новизна

Впервые дано экспериментальное обоснование эффективности нового способа стимуляции регенерации кишечных анастомозов с использованием аутогенных факторов тромбоцитарной аутоплазмы. Впервые дана сравнительная макроскопическая морфологическая характеристика заживления однорядного кишечного анастомоза при применении способа стимуляции регенерации кишечных анастомозов с использованием аутогенных факторов тромбоцитарной аутоплазмы в динамике послеоперационного периода. Впервые представлена сравнительная динамика индекса стенозирования кишечного анастомоза при использовании способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов тромбоцитарной аутоплазмой. Впервые дана сравнительная характеристика выраженности и уровня послеоперационного спаечного процесса в динамике регенерации дигестивного анастомоза при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы. Впервые представлена сравнительная гистологическая оценка репаративной регенерации однорядных кишечных анастомозов при применении способа ее стимуляции тромбоцитарной аутоплазмой в динамике послеоперационного периода. Впервые дана оценка функциональному состоянию локального кровотока и перфузии тканей однорядных кишечных анастомозов при применении способа стимуляции их репаративной регенерации с использованием тромбоцитарной аутоплазмы в динамике послеоперационного периода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан, запатентован новый способ стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы и устройство для его реализации, проведено комплексное экспериментальное обоснование его эффективности.

Представлено патогенетическое обоснование применения тромбоцитарной аутоплазмы для стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов. Результаты экспериментального исследования служат основанием для проведения дальнейшего клинического исследования способа стимуляции регенерации дигестивных анастомозов с использованием аутогенных факторов тромбоцитарной аутоплазмы и последующего расширения показаний к применению аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в абдоминальной хирургии. Полученные данные играют важную роль в расширении представлений и арсенала исследований, направленных на снижение риска биологической несостоятельности кишечных анастомозов.

Методология и методы исследования

Методологией работы являлся системный подход в экспериментальных исследованиях. Экспериментальные исследования проведены на 30 кроликах породы «советская шиншилла» с изучением способа стимуляции регенерации кишечных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы. Для проведения исследования применялся комплекс современных морфологических, гистологических, функциональных и статистических методов исследования. Морфологические исследования выполнены на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение разработанных и апробированных в эксперименте способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы и устройства для интраоперационной фиксации стенки кишечника при инъекции препаратов в мышечный слой, является технически реализуемым и дополняет классический оперативный прием наложения кишечного анастомоза.

2. Способ стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы в динамике послеоперационного периода продемонстрировал способность снижать выраженность стенозирования анастомозов, уровень спаечного процесса, исключая потенцирование адгезиогенеза и увеличение риска развития местных осложнений.

3. Способ стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы в динамике послеоперационного периода продемонстрировал способность сокращать признаки и длительность воспалительной реакции, ускорять процесс клеточной дифференцировки с переходом от воспалительного к регенераторному типу, снижать выраженность гистологических признаков нарушений микроциркуляторного русла, а также стимулировать неоангиогенез и образование грануляционной ткани.

4. Способ стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы в динамике послеоперационного периода обеспечивает повышение показателей среднего потока перфузии крови, коэффициента вариации, уровня среднего квадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока, характеризуя способность снижения признаков ишемии тканей в зоне наложения кишечных анастомозов.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, корректным формированием дизайна исследования и изучаемых групп. Данные получены с учетом стандартизации условий и методов исследования, с использованием сертифицированного оборудования. Материал исследований, выводы и рекомендации опубликованы в рецензируемых изданиях, представлены на научно-практических конференциях различного уровня. Достоверность полученных данных подтверждена использованием адекватных цели и задачам исследования статистических методов.

Основные положения диссертации доложены на XXVI Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области (г. Волгоград, 19 ноября 2021 года), Международном молодежном форуме «Неделя науки – 2021» (г. Ставрополь, 22–26 ноября 2021 года), XVII Международной (XXVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва, 17 марта 2022 год), 80-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 27–29 апреля 2022 год), Всероссийской морфологической конференции, посвященной 120-летию со дня рождения С. Н. Касаткина (г. Волгоград, 20–21 мая 2022 год), XXVII Региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области (г. Волгоград, 8 ноября 2022 года), Международном молодежном форуме «Неделя науки – 2022» (г. Ставрополь, 28 ноября – 2 декабря 2022 года), IX Международном Молодежном Медицинском Конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2022» (г. Санкт-Петербург, 7–9 декабря 2022 года), VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 15–16 декабря, 2022 года), XVIII Международной (XXVII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва, 16 марта 2023 год), LXXXIV ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2023» (г. Санкт-Петербург, 01–27 апреля 2023 года), Российском образовательном симпозиуме детских хирургов «Кишечные анастомозы у детей» и 29-й Российской (62-й Всесоюзной) научной студенческой конференции «Актуальные вопросы хирургии, анестезиологии и реаниматологии детского возраста», посвящённые 80-летию Победы в Сталинградской битве и 50-летию организации кафедры детской хирургии Волгоградского государственного медицинского университета (г. Волгоград, 26–29 апреля 2023 год), XI Международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы» (г. Казань, 11–13 апреля 2024 года), 82-й Международной научно-практической

конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 24–26 апреля 2024 год), Алмазовском молодежном медицинском форуме в рамках VII Инновационного Петербургского медицинского форума (г. Санкт-Петербург, 11–16 мая 2024 года), Международном молодёжном форуме «Медицинская наука без границ» (г. Ставрополь, 13–15 ноября 2024 года), X Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Астрахань, 29–30 мая 2025 года), XI Международном Конгрессе акушеров-гинекологов Узбекистана (г. Ташкент, 24–26 ноября 2025 года).

Актуальность и новизна диссертационного исследования подтверждена победой в конкурсе научных грантов ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (справка № 168 от 25.12.2020 г.), получением патента на изобретение № 2801037С1 РФ от 26.05.2022 «Способ стимуляции регенерации кишечных анастомозов с использованием аутогенных факторов роста» (Приложение А), патента на изобретение № 2848394С2 от 14.03.2023 «Устройство для интраоперационной фиксации стенки кишечника при инъекции препаратов в мышечный слой» (Приложение Б).

Апробация диссертационного исследования проведена 23.12.2025 г. на расширенном межкафедральном заседании сотрудников хирургических кафедр, кафедры патологической анатомии и проблемной комиссией «Хирургические болезни» ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, кафедры госпитальной хирургии и кафедры экстремальной медицины и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России.

Реализация и внедрение результатов исследования

Материалы диссертации внедрены, используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедрах общей хирургии, патологической анатомии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательской работе кафедр госпитальной хирургии и хирургических болезней стоматологического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: принимал участие в разработке дизайна, планировании и проведении экспериментального исследования. Самостоятельно выполнил поиск и написание литературного обзора с использованием актуальных современных данных и литературных источников по изучаемой проблематике. Диссертант лично выполнил все экспериментальные оперативные вмешательства с наложением кишечного анастомоза и применением нового способа стимуляции репаративной регенерации, макроскопическое описание морфологических объектов, забор биопсийного материала. Диссертант участвовал в подготовке микропрепаратов для проведения гистологического исследования, их описании, а также в выполнении и анализе результатов исследования функционального состояния локального кровотока и перфузии тканей при экспериментальном исследовании нового способа. Автор самостоятельно выполнял статистическую обработку, анализ полученных данных, составлял графики, диаграммы, таблицы, иллюстрации.

Связь с планом научных исследований

Диссертационное исследование выполнялось в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Современные подходы к диагностике и лечению хирургических

заболеваний органов брюшной полости, забрюшинного пространства и магистральных сосудов», регистрационный номер НИОКТР АААА-А20-120092290008-5 от 01.09.2020 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 23 научные работы, в том числе 3 в рецензируемых журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по научной специальности «Хирургия», рекомендованных ВАК РФ, получено 2 патента РФ на изобретения.

Объём и структура исследования

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, иллюстрирована 33 рисунками и 8 таблицами. Библиографический указатель включает 104 отечественных и 125 иностранных источников. Работа оформлена с учётом рекомендаций ГОСТ 7.0.11-2011.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологии проблемы несостоятельности дигестивных анастомозов

Исторически проблема кишечного шва в абдоминальной хирургии возникла с первыми попытками ушивания кишечных ран. На протяжении становления хирургии желудочно-кишечного тракта проблема несостоятельности кишечных анастомозов является одной из важнейших и не утрачивает своей актуальности до настоящего времени, находясь в центре внимания фундаментальных и клинических исследований [19, 90].

Кишечные анастомозы являются одним из наиболее часто выполняемых технических этапов оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии. Анастомозы часто формируются после резекций желудочно-кишечного тракта, которые выполняются по поводу злокачественных или доброкачественных заболеваний, ишемии, перфорации или непроходимости. Заживление дигестивного анастомоза является сложным патофизиологическим процессом, зависящим от ряда биологических (физиологических) факторов организма, особенностей патогенеза и течения заболевания, от навыков оператора. Нарушение заживления анастомоза может привести к хирургическим осложнениям раннего и позднего послеоперационного периодов, в основе которых лежит его несостоятельность [19, 47, 48, 80, 90, 144, 203].

Несмотря на значительный прогресс в развитии абдоминальной хирургии, несостоятельность кишечных анастомозов остается одним из наиболее значимых и опасным осложнением после резекций и реконструктивных операций на полых органах брюшной полости, является одной из причин снижения эффективности хирургического лечения и высокой смертности [24, 80, 180].

В колоректальной хирургии НШКА остается одним из наиболее опасных осложнений, встречающихся до 39 % пациентов, перенесших резекцию кишечника с наложением межкишечного анастомоза [8, 10, 24, 80, 112, 176, 180, 190].

По литературным данным, возникновение в послеоперационном периоде НШКА значительно продлевает пребывание пациента в стационаре, является одним из самых частых показаний к релапаротомии (в плановой и экстренной достигая 50–56 % всех релапаротомий) и служит одной из причин летальных исходов [8, 10, 15, 17, 31, 80, 95, 203, 223].

Показано, что при операциях на желудке и двенадцатиперстной кишке НШКА как осложнение наблюдается в 2–3,5 % случаев, при операциях на тонкой – в 3–9 % и при операциях на толстой кишке – в 5–25 % случаев [46].

Исследование В. R. Phillips (2016) демонстрирует данные о частоте несостоятельности швов кишечника: после наложения тонкокишечных анастомозов составляет 1,0–3,8 %, тонко-толстокишечных анастомозов – 2,0–6,5 %, толстокишечных анастомозов – 3,0–5,4 %, толсто-прямокишечных анастомозов – 7,0–13,0 %, а после тонко-прямокишечных анастомозов – 5,0–19,0 % случаев [182].

Отмечается, что развитие несостоятельности швов кишечных анастомозов в 0,4–8 % случаев приводит к развитию гнойно-септических процессов в брюшной полости (перитонита), сопровождающихся летальностью, достигающей 72,7 % [17, 71, 80, 99, 223].

Помимо гнойно-септических клинических последствий НШКА может стать причиной отдаленных осложнений, определяющих развитие неблагоприятного прогноза: нарушение функции тазовых органов, местное рецидивирование рака, необходимости формирования постоянной стомы [111, 116].

К возникновению септических осложнений после наложения дигестивных анастомозов способствуют исходные физиологические особенности организма и патогенетические последствия основного заболевания, приводящие к нарушению условий репаративной регенерации анастомозов: пожилой возраст, иммунодефицит, истощение, воспаление, инфекция и т. д. [48, 157, 203]. Риск возникновения осложнений существенно увеличивается в экстренных ситуациях с неподготовленным кишечником или при его воспалении. Для предупреждения осложнений большинство хирургов предпочитают избегать наложение самого

анастомоза, изменяя оперативный прием и увеличивая этапность и радикальность выполнения оперативного вмешательства (операция Гартмана, формирование профилактической колостомы или илеостомы). При этом данные вмешательства не только удлиняют продолжительность лечения, но и увеличивают риски, не лишены осложнений, сопровождаются существенным снижением качества жизни пациентов [165].

Кроме того, осложнения, связанные с НШКА существенно увеличивают финансовое расходу на больницы, медицинское страхование и общество в целом. При этом основными факторами увеличения расходов являются: повторная госпитализация, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, повторные оперативные и иные медицинские вмешательства. Необходимо учесть и внебольничные расходы, которые несут пациент и его семья. Величина расходов сильно различается в разных странах, но остается значимой в независимости от международных особенностей различных систем здравоохранения [210].

Не смотря на развитие хирургической техники и способов профилактики, направленных на различные факторы риска развития НШКА, проблема несостоятельности швов в абдоминальной хирургии остаётся актуальной, без тенденции к устойчивому снижению [8, 10, 80, 105, 157, 165, 190, 203, 210]. Отсутствие существенного прогресса в решении вопросов, связанных с НШКА, сохраняет актуальность исследований необходимых для поиска новых решений стимуляции репаративной регенерации кишечных анастомозов.

Многочисленные доклинические и клинические исследования, направленные на разработку способов стимуляции заживления анастомозов, до настоящего времени не смогли продемонстрировать эффективность достигаемых результатов в клинической практике [144, 155].

Поиск и разработка новых способов, направленных на улучшение регенераторного потенциала кишечной раны, репаративной регенерации дигестивных анастомозов, направленных на снижение рисков НШКА и сопряженных осложнений, являются актуальными и требуют решения.

1.2. Морфологические и клеточные аспекты заживления дигестивных анастомозов

Проблеме поиска и оценки факторов риска, их сочетаний в развитии несостоятельности кишечных анастомозов посвящено большое количество клинических и экспериментальных исследований.

Технически и клинически успешный анастомоз требует здорового кишечника, адекватного кровоснабжения, отсутствия напряжения, минимального загрязнения и тщательного наложения швов для обеспечения герметичности. Даже когда анастомоз считается удовлетворительным по выше представленным параметрам, расхождение швов остается возможным, хотя и с наиболее минимальными рисками [71].

Даже в случае технически безупречного выполненного анастомоза можно выделить ряд факторов риска, угрожающих течению процесса заживления: биологические (снижение реактивности иммунной системы, возрастные особенности), нарушение техники наложения дигестивного анастомоза, а также патогенетические особенности протекающего патологического процесса (нарушение локальной перфузии тканей, выраженный воспалительный процесс) [32, 48, 155, 157, 228].

Ранее проведенные исследования позволили составить представление о физиологии заживления кишечной раны с выделением основных этапов данного процесса: воспалительная фаза (экссудативная фаза или фаза гемостаза), пролиферативная фаза и репаративная фаза (фаза ремоделирования, или созревания) [122, 150]. Несмотря на существование особенностей в заживлении анастомоза, кишечная ткань проходит аналогичные стадии регенерации, что и кожа [175].

Важнейшими в процессе заживления раны процессами являются межклеточные кооперации и дифференцировка клеточных элементов. В первой фазе происходит гемостаз и предварительное закрытие дефекта между краями раны. При этом гемостатический сгусток и прилежащие ткани анастомоза

образуют субстрат для последующей миграции клеток с образованием воспалительного инфильтрата. Важная роль отводится тромбоцитам, которые локализуются в ране, катализируя образование фибриновой пробки [175]. Эта пробка останавливает кровотечение и одновременно действует как каркас для отложения белков матрикса и миграции клеток. Одной из функций тромбоцитов является стимуляция высвобождения хемотаксических белков в месте повреждения [факторы роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)] и различных цитокинов [175, 185].

В течение нескольких часов после травмы в ответ на стимулирующее действие PDGF в область повреждения мигрируют нейтрофилы. Первоначально они служат для фагоцитирования нежизнеспособных тканей и бактериальных частиц, а также используют активные формы кислорода (ROS) для создания среды, враждебной бактериям. PDGF вместе с провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-1 (ИЛ-1), играет важную роль в привлечении нейтрофилов к месту повреждения для удаления бактерий [215]. После агрегации тромбоцитов нейтрофилы, а затем макрофаги являются первыми воспалительными клетками, которые мигрируют в место повреждения. Эти типы клеток остаются доминирующими в процессе репаративной регенерации анастомоза на протяжении всей воспалительной фазы, выполняя многочисленные функции, включая фагоцитоз потенциальных патогенов и высвобождение дополнительных факторов роста для стимуляции заживления ран [175]. Морфологически в данной фазе подслизистая оболочка кишечника имеет большое значение в заживлении анастомозов, так как является источником фибробластов, которые становятся активными и начинают образовывать коллагеновые структуры [150]. Исследование М. Ch. Weber и соавт. (2024) при гистологической оценке анастомозов как у людей, так и у мышей показало, что закрытие серозного слоя происходит в начале процесса заживления, формирование серозного рубца является важным механизмом обеспечения целостности кишечного анастомоза, а мезотелиальные клетки могут

существенно способствовать образованию рубца во время заживления анастомоза посредством эпителиально-мезенхимального перехода [201].

Н. Sengul и соавт. (2025) показали, что заживление кишечных анастомозов в экспериментальной модели происходило за счет образования фиброзной «шапочки» (грануляционной ткани) на серозной стороне, формирующей матрикс для фибробластов [160]. В данной фазе в развитии несостоятельности важен своевременный переход от провоспалительной к противовоспалительной передаче сигналов, чтобы вовремя ограничить воспалительную реакцию до физиологического предела. Эта концепция разрешения воспаления отмечена фенотипическим переключением иммунных клеток и белков (интерлейкинов), регулирующих фазы воспалительного ответа [151].

Затем процесс переходит в пролиферативную фазу, в которой мио- и фибробласты мигрируют в область анастомоза, участвуют в активизации пролиферации и образовании коллагена, метаболизма гладкомышечных клеток, приобретающих способность к пролиферации и продукции внеклеточного матрикса [173].

В пролиферативной фазе основное внимание в процессе заживления уделяется закрытию поверхности раны, ангиогенезу и эпителизации. Эпителизация начинается на ранней стадии заживления раны, определяясь пролиферативной активностью клеток. При этом эндотелиальные клетки вырабатывают сосудистый эндотелиальный фактор роста, имеющий решающее значение для активации ангиогенеза и восстановления нарушенного процесса локальной перфузии тканей [215]. Доминирующим типом клеток в данной фазе являются фибробласты. Основная функция фибробластов заключается в формировании коллагена, заменяя первоначальный временный фибриновый сгусток грануляционной тканью. Фибробласты изначально привлекаются к краю разреза кишки из-за высвобождения макрофагами хемотаксических факторов [PDGF, TGF- β и фактор роста фибробластов (FGF)]. В отличие от коллагенового состава кишечника, на 20 % состоящего из коллагена III типа, молодая грануляционная ткань содержит свыше 30–40 % коллагена III типа и требует ремоделирования на следующей фазе

заживления. Фибробласты начинают появляться на поздней стадии воспаления и являются преобладающим типом клеток в ране к четвертому дню, при этом фаза пролиферации обычно длится около 14 дней. По мере накопления фибробластов, число ранее доминирующих воспалительных клеток, включая нейтрофилы и макрофаги, уменьшается, и они заменяются лимфоцитами [160, 175].

Гладкомышечные клетки и миофибробласты появляются в конце этой фазы, поскольку анастомоз приобретает прочность, сокращаясь, чтобы уменьшить размер конечного рубца. С этого момента стабильность анастомоза обеспечивается выраженностью и состоянием коллагена, а шовный материал теряет свое значение. При этом полная механическая стабильность формируется в следующей фазе заживления анастомоза, за счет созревания, ремоделирования типа коллагена и волокон с образованием стабильного функционального рубца [160, 175].

Репаративная фаза – это фаза, когда кишечная рана достигает максимальной прочности по мере созревания. Она характеризуется сокращением раны и ремоделированием коллагена, а также реорганизацией отдельных слоев стенки кишечника. При этом существенной чертой нормального заживления ран является образование грануляционной ткани, содержащей фибробласты, коллаген и кровеносные сосуды. Присутствие воспалительных клеток, которые преобладали на ранних стадиях заживления, еще больше уменьшается по мере созревания раны, а фибробласты (как и в пролиферативной фазе), продолжают оставаться основным типом присутствующих клеток. Синтез коллагена продолжается после ранения, а его скорость во время заживления ран связана с увеличением количества фибробластов [175, 215, 227].

Активность коллагена и коллагеназы тесно взаимосвязаны с прочностью раны. При этом синтезируемый фибробластами в зоне повреждения кишечной стенки коллаген, представленный подтипами I, III, V продуцируется фибробластами в богатой коллагеном грануляционной ткани. Коллагеназная активность играет важную роль в заживлении анастомозов, где ее высокая активность вызывает лизис коллагена, что приводит к низкой прочности анастомоза сразу после его формирования [175, 178].

Соотношение коллагена типа I и III нормализуется на стадии ремоделирования, поскольку матриксные металлопротеиназы (ММП) работают над удалением коллагена типа III из грануляционной ткани и заменой его типом I. После ремоделирования и созревания заживающей ткани коллаген типа I составляет 68 % от общего содержания коллагена в подслизистой оболочке кишечника по сравнению с 80 % в заживающей дерме [162, 175].

Образующаяся комбинация представленных в ране типов коллагена реорганизуется в плотные пучки, в то время как миофибробласты сокращаются, чтобы укрепить заживающую рану. Новообразованные сосуды, которые начали формироваться на пролиферативной стадии, также реорганизуются в зрелую сеть, обеспечивающую локальную перфузионную потребность ткани, стабилизируются через несколько недель или месяцев [175, 215].

Описанные выше этапы заживления кишечной раны проходят между 0-ми и 4-ми сутками, с 3-го по 14-й день и с 10-го по 180-й день послеоперационного периода [151, 160, 175].

Особенное место в заживлении кишечной раны занимают факторы роста, интерлейкины и хемокины, которые опосредуют связь между иммунными клетками и клетками, формирующими матрикс, реализуя управление межклеточными кооперациями и дифференцировки. Металлопротеиназы являются высокоактивными на ранних фазах заживления, принимая активное участие в ремоделировании типов коллагена и соединительнотканых волокон с образованием стабильного функционального рубца [119, 125, 212].

Начальные фазы заживления кишечной раны вместе образуют острый период, который имеет важное значение в развитии несостоятельности анастомоза [155]. Считается, что наибольший риск для анастомоза возникает во время воспалительной фазы, когда протеолитическая активность коллагена максимальна. При этом через 48 часов прочность анастомозов желудочно-кишечного тракта снижается почти на 70 %. Прочность анастомоза постепенно увеличиваются по мере того, как фибробласты и гладкомышечные клетки синтезируют новый коллаген, в то время как рана ремоделируется [123, 221].

Даже если технически несовершенного шва с образованием первичного дефекта можно избежать, то существует множество возможных условий и факторов, нарушающих процесс заживления кишечных швов, особенно в ранних стадиях, создавая благоприятные условия для развития осложнений [61].

Объективное понимание состояния морфологических и клеточных изменений в зоне кишечного анастомоза, соотнесенных с фазами заживления, является основой доказательности точек приложения и эффективности влияния разрабатываемых способов стимуляции заживления дигестивных анастомозов. При этом важное значение приобретает объективизация оценки процесса неоангиогенеза и функционального состояния локальной перфузии тканей, являющихся важными факторами, влияющими на течение и исходы репаративной регенерации, а также иск развития осложнений.

1.3. Факторы риска и патогенетические аспекты нарушений репарации дигестивных анастомозов

В. А. Горский и соавт. (2005) отмечают, что целостность хирургических швов зависит от ряда причин как со стороны анастомозируемых органов, так и от внеорганных изменений (общее состояние пациента, характер патологии) [71].

При этом выделяют три группы причин, влияющих на нарушение целостности хирургических швов [71]:

- 1) неблагоприятные факторы, в условиях которых эти швы накладываются или которые возникают в послеоперационном периоде;
- 2) технические особенности наложения швов;
- 3) состояние и патоморфологические процессы, происходящие в ушиваемых или анастомозируемых органах.

При возникновении несостоятельности кишечных анастомозов ключевое значение играет совокупность нескольких групп факторов риска.

В литературе выделяют системные факторы риска развития НШКА, такие как: возраст, пол пациента, локализация опухоли, высокий индекс массы тела,

гипоальбуминемия, анемия, сахарный диабет [7, 92, 97, 117, 134]. К другим факторам риска, о которых сообщают хирурги, относятся периоперационное и длительное применение кортикостероидов, курение, лучевая терапия, переливание крови, ожирение и атеросклероз [100, 133, 163, 186, 187].

В метаанализе Х. Lin и соавт. (2015), посвящённому изучению влияния, сахарного диабета на риск несостоятельности колоректального анастомоза, установлено повышение риска данного осложнения в 1,7 раза. При этом диабетическая микроангиопатия является основной причиной нарушения функции капилляров кишки, приводящей к существенному снижению репаративного потенциала в зоне сформированного анастомоза [134].

В исследовании J. He и соавт. (2023) был проведен систематический обзор и метаанализ, в который были включены 115–462 пациента, и в общей сложности зарегистрировано 3 959 случаев несостоятельности анастомоза, в результате установлено, что факторами риска несостоятельности анастомоза после операции на толстой кишке были мужской пол, индекс массы тела, ожирение, сопутствующие заболевания легких [114].

В ряде работ отмечают отрицательное влияние коморбидного фона на течение послеоперационного периода, в том числе и на частоту развития послеоперационных осложнений [30, 100, 109]. Данной проблеме посвящено исследование группы авторов из университетской больницы Томаса Джефферсона, (США, Филадельфия), где провели сравнительное исследование корреляции между частотой развития несостоятельности толстокишечного анастомоза и индексами тяжести сопутствующей патологии (ASA), индексом коморбидности Чарльсона (CCI). При этом корреляция класса ASA и НШКА связана с большим количеством хронических состояний у пациента, определяющим риск развития несостоятельности дигестивного анастомоза [117].

Ряд авторов приводят результаты собственных исследований, в которых из предикторов, ассоциированных с патологическим процессом, являются состояния, обусловленные онкологической патологией и недостаточностью питания [107, 130, 198].

В хирургии особое значение в развитии несостоятельности анастомозов отводят интраоперационным факторам, таким как: продолжительность оперативного вмешательства, кровопотеря, степень нарушения кровоснабжения стенки кишечника, объем оперативного вмешательства, техника формирования кишечного анастомоза и возникновение интраоперационных осложнений [22, 197, 198, 209].

Важным фактором риска, признаваемым большинством авторов, является интраоперационная кровопотеря, которая требует интраоперационной коррекции. Так, ряд работ демонстрирует зависимость повышения риска несостоятельности кишечных анастомоз от объема кровопотери. Е. С. Zarnescu и соавт. (2021) отмечают, что увеличение риска несостоятельности кишечных анастомозов, наступает при снижении уровня гемоглобина менее 11 г/дл [229]. В систематический обзор М. Charalambides и соавт. (2022) было включено сорок девять исследований, в которых представили данные о 61 312 участниках, средний возраст которых составил от 53,4 до 78,1 года. Включенные исследования продемонстрировали, что массивная операционная кровопотеря является фактором риска несостоятельности анастомоза [108].

Кровотечение, приводящее к необходимости переливания крови, является еще одним фактором риска [189]. Переливание крови может привести к нарушению клеточно-опосредованного иммунного ответа, что увеличивает риск инфекции вокруг анастомозов и приводит к более длительному заживлению анастомоза [149]. В проспективном многоцентровом исследовании, включавшем 17 867 пациентов, О. Jannasch и соавт. (2015) обнаружили увеличение риска несостоятельности анастомоза у пациентов, перенесших переливание крови, независимо от количества единиц крови [200]. Среди отечественных исследователей данной проблеме посвящена работа В. В. Половинкина и соавт. (2013), демонстрирующая, что уменьшение объема интраоперационной кровопотери позволяет снизить частоту развития несостоятельности низких колоректальных анастомозов [96].

Одной из ключевых ролей в проблеме НШКА отводят снижению адекватного кровоснабжения в зоне анастомоза, развитию ишемии и нарушению репарации кишечной стенки в условиях воспалительного процесса, развивающегося в месте

соединения [11, 13, 14, 70]. Снижение интенсивности артериального кровотока в стенке кишки, которое может развиваться как на фоне перитонита, так и за счет травматического повреждения после пересечения кишки, подтверждено многочисленными морфологическими исследованиями [13, 86, 110].

В ответ на воспалительный процесс в брюшной полости в раннем послеоперационном периоде в сосудах стенки кишки возникает стаз и множественные микротромбозы. Как следствие стаза, объем микроциркуляторного русла кишечной стенки увеличивается, что указывается как прогностический признак несостоятельности дигестивного анастомоза [57, 76, 93, 195, 211].

Следует учитывать реакцию артериальных сосудов на травматическое повреждение при резекции кишки, которая проявляется спазмом артериальных сосудов, что приводит к снижению кровотока в кишечной стенке и проявляется повышением риска несостоятельностью межкишечного анастомоза [113].

Нарушение микроциркуляции в стенке кишки возникает как следствие ряда местных процессов (образование биологически активных веществ и нарастание внутрикишечной гипертензии в приводящей кишке) и системных изменений (гиповолемия, сопровождающаяся централизацией кровообращения и обеднением мезентериального кровотока, эндотелиальная дисфункция и изменение реологии крови), приводящих к развитию выраженных изменений в стенке кишечника, которые отрицательно влияют на процесс репарации кишечного анастомоза [9, 87, 94, 98, 101, 113].

Основной причиной развития НШКА как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях указывается нарушение тканевой перфузии/ишемии в зоне анастомоза, приводящие к значительному снижению процессов репаративной регенерации [32, 199]. Область кишечного анастомоза очень метаболически активна. Предполагается, что регенерирующая ткань имеет необходимый кровоток для снабжения заживающей раны кислородом и питательными веществами. Снижение перфузии и ишемия считается причиной несостоятельности анастомоза пищевода, тонкой и толстой/прямой кишки [52, 145, 153].

В исследованиях показано, что гипоксия нарушает синтез коллагена, тем самым препятствуя локальному укреплению анастомоза за счет коллагена, поскольку прочность хирургического шва со временем уменьшается [70, 193].

В эксперименте Д. В. Плечева и соавт. (2018) с исследованием более 420 моделей дигестивных анастомозов было показано, что критичными для развития несостоятельности анастомозов являются до 5 суток послеоперационного периода, когда отмечается максимальное снижение прочности кишечных анастомозов вследствие ишемических изменений и воспалительного отека кишечной стенки [75].

В литературе представлены данные о влиянии локальной ишемии на нарушение регуляции молекулярных факторов, влияющих на процесс регенерации ткани: тканевого активатора плазминогена (tPA), трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), матриксные металлопротеиназы (ММП), циклооксигеназы (ЦОГ) [121, 140, 156].

Ряд авторов в развитии несостоятельности кишечных швов выделяет проблему невозможности полного восстановления биопотенциала регенерации тканей в зоне анастомоза [44, 51, 70, 115, 169].

Данная проблема особенно актуальна при выполнении резекций полых органов желудочно-кишечного тракта больным, имеющим сопутствующие заболевания и пациентам геронтологического профиля, у которых часто встречается коморбидные состояния, существенно замедляя динамику восстановления [7, 30].

Стоит учитывать, что локальный воспалительный процесс в стенке кишечника приводит к снижению содержания коллагена в зоне анастомоза и отрицательно влияет на репарацию кишки в области анастомоза [72, 161].

В неотложной хирургии факторы, влияющие на нарушение процесса регенерации в области анастомоза, и резкое снижение репаративных резервов организма, при наличии инфицирования брюшной полости и воспалительных изменений в стенке кишки, оказывают непосредственное влияние на повышение риска развития несостоятельности дигестивных анастомозов [2, 8, 10, 11, 70, 99].

Успешное управление заживлением кишечного анастомоза требует глубокого понимания течения процесса репарации ран и связанных с ним регуляторов (клеточные, гуморальные). Учитывая многофакторность развития НШКА, можно прийти к заключению, что одним из перспективных направлений в профилактики НШКА является разработка новых способов влияния на улучшение условий регенерации ткани, за счет улучшения ее микроциркуляции и перфузии, снижения ишемии, активации клеточных и гуморальных факторов регуляции.

1.4. Способы стимуляции репарации и профилактики несостоятельности кишечных анастомозов

На протяжении нескольких десятилетий продолжается активный поиск новых способов стимуляции репаративной регенерации и профилактики несостоятельности швов кишечных анастомозов. Однако даже опытные хирурги продолжают сталкиваться с осложнениями, связанными с НШКА [124, 206].

При наложении швов желудочно-кишечного тракта важно придерживаться принципов классической хирургической практики: качественная предоперационная подготовка пациента, избегание натяжения швов и обеспечение адекватного кровоснабжения анастомоза [152].

В настоящее время для профилактики несостоятельности дигестивных анастомозов предложены различные способы и средства, влияющие на укрепление и герметичность линии анастомоза.

Так, в литературе описаны способы укрепления линии анастомоза аутоканью (прядь большого сальника, брыжейка толстой и тонкой кишки, жировые подвески, укрепление зоны анастомоза демукозизованным сегментом подвздошной кишки) [45, 88, 141, 179].

С целью укрепления и создания герметичности линии анастомоза описано применение биологического и синтетического клея, коллагеновой пленки с антибактериальным покрытием, соединительных элементов, содержащих

цефамезин, сангвиритрин, диоксидин, канамицин, коллагенсодержащих препаратов и прочее [88, 136, 161].

В литературе представлены исследования, связанные с применением синтетических адгезивных средств, таких как цианоакрилат и биологических клеев, фибрин-коллагеновой субстанции, аутофибринового клея, биоклея «ЛАБ» на различных моделях кишечных анастомозов, однако их эффективность для предотвращения НШКА в клинической практике была неоднозначно трактуема [20, 68, 88, 91, 129, 146, 168, 204].

Тканевые клеи обладают потенциалом для укрепления кишечных анастомозов с целью предотвращения НШКА, однако их свойства могут способствовать адгезиогенезу и развитию потенцируемых спаечным процессом осложнений в виде острой или хронической боли в животе, кишечной непроходимости. В исследовании отмечено, что индекс образования спаек в группе, получавшей лечение тканевыми клеями, был выше, чем в контрольной группе [174, 177].

Остаются вопросы безопасности применения синтетических адгезивов, связанные с прямым повреждением тканей во время реакций отверждения и токсичными продуктами распада, которые не подходят для медицинского применения, а также с увеличением уровня спаечного процесса за счет адгезии с другими органами [136].

С целью укрепления защитных свойств слизистой оболочки кишечника использовали препараты на основе целлюлозы, содержащие 50% раствор гентамицина, и вводимые в область соединения участков кишки, однако этот подход не стал распространенным [73].

В настоящее время все больший интерес вызывает регенераторная медицина, в рамках которой не исключением стал поиск новых способов профилактики НШКА, воздействующих на основные этапы процесса заживления кишечной раны.

В экспериментальной работе О. В. Галимова и соавт. (2008) проведено изучение результатов формирования анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта с применением препарата «Энтеросан», используемого для

профилактики несостоятельности анастомозов и сокращения сроков заживления. Согласно полученным экспериментальным данным, применение препарата снижало воспалительные изменения и способствовали ускорению процессов регенерации в зоне анастомоза [74].

R. A. Inglin и соавт. (2019) провели экспериментальную оценку кислородпродуцирующих биоматериалов, разработанных для целей тканевой инженерии. Авторы объединили готовые шовные материалы Vicryl с нанокристаллами пероксида кальция, встроенными в пленки poly(d,l-lactide-co-glycolide), использованные в эксперименте при заживлении колоректальных анастомозов.

Полученные результаты продемонстрировали тенденцию к улучшению заживления слизистой оболочки и повышению механической стабильности анастомозов по сравнению с контролем [137].

Одним из методов системного воздействия, применяемых для стимуляции заживления кишечной раны, является гипербарическая оксигенотерапия (ГБО). Метод представляет собой воздействие в барокамере 100% кислорода при давлении в 2–3 раза выше атмосферного. В единичных экспериментах на крысах применение ГБО показало незначительное улучшение показателей заживления анастомозов, однако результаты этого исследования были неоднородны для получения достоверных выводов [171, 219].

Одним из способов, направленных на улучшение результатов заживления кишечных анастомозов с нарушением локальной перфузии путем улучшения показателей метаболизма кислорода и воздействия на ишемию ткани, является индукция гипоксической реакции [208]. При этом в организме эритропоэтин и фактор роста эндотелия сосудов выступают как медиаторы адаптивного ответа на гипоксию, которые индуцируют немедленную защиту тканей и ангиогенез для улучшения состояния ишемизированных тканей. Однако существенных результатов, достоверно демонстрирующих эффективность применения данного способа для улучшения регенерации анастомозов, не было представлено [181].

В ряде экспериментальных работ описывается местное применение биоклея альбумина/глутарового альдегида (Bioglue™). При экспериментальной оценке заживления анастомоза с использованием биоклея в раннем послеоперационном периоде на крысах были получены результаты, характеризующие увеличение давления разрыва анастомоза [139]. Этот эффект Bioglue также был продемонстрирован при гастроеюнальном анастомозе в эксперименте на свиньях [207]. Однако биоклей вызывал воспалительную реакцию, увеличивающую время заживления и стимулирующую выраженный адгезиогенез.

Возможность ингибирования ферментов матричной металлопротеиназы, которые способны разрушать коллаген и, таким образом, подвергать опасности стабильность заживления кишечного анастомоза, была изучена в ряде исследований, показавших повышение давления разрыва анастомоза в эксперименте [119, 202]. Однако следует учитывать, что влияние матричных металлопротеиназ необходимо для процесса заживления анастомоза, а её ингибирование для предотвращения НШКА должно быть ограниченным и своевременным.

В эксперименте описано применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из жировой ткани, костного мозга, которые способствовали улучшению заживления кишечных анастомозов [205, 213]. Данные экспериментальные исследования показывали многообещающие результаты при анастомозах высокого риска, однако показана сложность в стандартизации процесса выделения и большой вариабельности получаемого клеточного материала [159].

Значительный интерес вызывал использование факторов роста для индукции процессов заживления желудочно-кишечного тракта. Перспективными направлениями стали исследования влияния на процесс репаративной регенерации дигестивных анастомозов: инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), гормона роста (GH), фактора роста фибробластов (FGF), эпидермального фактора роста (EGF), гепарин-связывающего EGF-подобного фактора роста, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста

тромбоцитов (PDGF) [148, 170, 181]. В экспериментальных исследованиях показано положительное влияние факторов роста на регенерацию кишечных анастомозов, однако требуется дальнейшее изучение и разработка способов их локального применения для минимизации риска их системного воздействия [181].

Учитывая многофакторность развития НШКА, отсутствие до настоящего времени эффективных способов стимуляции репаративной регенерации кишечных анастомозов, имеющих экспериментальную и клиническую доказательность, вопрос поиска новых направлений и способов управления репарацией операционной раны кишечника, направленных на сокращение риска послеоперационных осложнений, отсутствие системного влияния на организм и потенцирование осложнений (спайкообразование, стенозирование) является актуальным и нерешенным в абдоминальной хирургии.

1.5. Возможности и современные направления применения обогащённой тромбоцитами аутоплазмы в медицине

Изучение возможностей и применения аутоплазмы обогащенной тромбоцитами в медицине имеет исчисление со второй половины XX века [224]. В связи с расширением представлений о биологической активности компонентов тромбоцитарной аутоплазмы, в последние годы интерес к ее применению во многих областях медицины существенно возрос. Применение АОТ основательно закрепилось в эстетической, спортивной медицине, травматологии и имеет большой исследовательский потенциал и направления применения в иных клинических специальностях включая хирургию.

Применение АОТ нашло широкое применение в медицине в качестве «концентрата» аутологичных факторов роста и секреторных белков, которые способны усиливать процесс заживления на клеточном уровне. Представленный биологический потенциал АОТ стал основанием для проведения в настоящее время широко спектра экспериментальных исследований, определяющих потенциал ее клинического применения [65, 16, 184, 218].

Для лечения повреждений тканей применяют комплексную активность АОТ как аутогенного биологического стимулятора, воздействующего на процесс регенерации не только благодаря наличию в тромбоцитах факторов роста, но и участия в регулировании функции первичных факторов роста, в совокупности поддерживающих физиологический баланс в организме [65].

В составе жидкой части АОТ содержатся белки, углеводы, витамины, макро- и микроэлементы, но основной эффект обусловлен продуктами секреции тромбоцитов. В цитоплазме тромбоцитов содержатся органеллы и большое количество гранул, содержащих биологически активные вещества. Наиболее распространённым видом гранул тромбоцитов являются различные субпопуляции α -гранул, которые представляют наибольший интерес, за счёт способности выделять факторы роста, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), тромбоцитный эпидермальный фактор роста (PD-EGF), сосудистый фактор эндотелиального роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фибробластический фактор роста (FGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) [65].

После активации тромбоцитов различными химическими или физическими факторами происходит сливание α -гранул с цитоплазматической мембраной, а их содержимое высвобождается, оказывая свои биологические эффекты [16].

Стимуляция регенерации факторами роста, содержащимися в АОТ, обусловлено функционально дифференцированным воздействием каждого фактора в отдельности [65, 218]:

- PDGF – активирует пролиферацию и миграцию мезенхимальных клеток, стимулирует ангиогенез, усиливает образование грануляционной ткани;
- IGF – усиливает образование ткани и синтез коллагена, участвует в активации ангиогенеза, стимуляции заживления мышечной ткани;
- TGF- β – обеспечивает дифференцировку мезенхимальных клеток и выделение трансформирующих факторов роста морфогенетических белков, усиливает синтез белков межклеточного матрикса;
- PD-EGF/EGF – активирует пролиферацию эпидермальных и эпителиальных клеток, стимулирует ангиогенез;

- VEGF – стимулирует рост новых кровеносных сосудов, антиапоптоз;
- FGF – стимулирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов, улучшение заживления мышечной ткани.

PDGF был открыт почти 40 лет назад и является фактором, способствующим заживлению ран фактически всех органов. Фактор роста тромбоцитов является значимым медиатором на ранней стадии заживления ран и особенно важен для созревания кровеносных сосудов. Эксперименты *in vivo* показали, что PDGF играет важнейшую роль в привлечении перицитов в капилляры повышая структурную целостность этих сосудов. В исследованиях *in vivo* показано, что PDGF в сочетании с VEGF-E не только увеличивает привлечение перицитов, но и гладкомышечных клеток, что еще больше повышает целостность капилляров. PDGF играет важную роль в реэпителизации ткани, повышая выработку IGF-1 и тромбоспондина-1 *in vitro*. В свою очередь было показано, что IGF-1 увеличивает подвижность кератиноцитов, а тромбоспондин-1 задерживает протеолитическую деградацию и способствует пролиферативному ответу в ране *in vitro* [131].

В экспериментах *in vitro* показано, что VEGF важен для заживления ран, является мощным положительным медиатором для эндотелиальных клеток в процессе неоангиогенеза. Новые кровеносные сосуды появляются примерно с 3-го по 7-й день после травмы, а в последующем рост капилляров в травмированных участках обеспечивает локальную доставку питательных веществ и других медиаторов заживления раны. В дополнение к своим ангиогенным эффектам, подгруппа VEGF-A играет роль в лимфангиогенезе во время заживления ран [215].

Кроме вышеперечисленных факторов роста, АОТ содержит высокий уровень белков адгезии, таких как фибрин, фибронектин и витронектин, которые являются компонентами внеклеточного матрикса и играют важную роль в заживлении ран. Белки адгезии также являются источником цитокинов, хемокинов, мембранных гликопротеидов (CD40-лиганд, Р-селектин), по-разному вовлеченных в стимулирование хемотаксиса, неоваскуляризации в местах заживления путем увеличения количества питательных веществ, необходимых для привлечения стволовых клеток, модуляции «подстрекательских молекул» и привлечение

лейкоцитов. Также тромбоциты хранят антибактериальные и фунгицидные белки, протеазы и антипротеазы, такие как TIMP-4, металлопротеаза-4, α -1-антитрипсин и факторы коагуляции [166, 192].

Таким образом, эффективность применения АОТ обусловлено высвобождаемыми из α -гранул тромбоцитов аутогенными факторами роста, способствующими ускорению этапов процесса заживления, разрешению некроза тканей, стимуляции хемотаксиса, репарации, пролиферации и миграции клеток, синтезу внеклеточного матрикса, ремоделированию, ангиогенезу и эпителизации в зоне поврежденной ткани [220].

Богатая тромбоцитами аутоплазма одновременно и синергично запускает все звенья естественных процессов репаративной регенерации, являясь удобным и безопасным биологическим «инструментом», ускоряющим регенеративные процессы [217].

Обогащенную тромбоцитами аутоплазму получают путем центрифугирования цельной крови, что технически не сложно и является положительной стороной данного метода [66, 167].

При использовании АОТ следует учитывать то, что она является естественной для собственных тканей человека, биодоступной в том биохимическом соотношении компонентов, которое свойственно данному организму. Получаемая богатая тромбоцитами аутоплазма не является токсичной или иммунореактивной, обладает фагоцитарной, бактерицидной активностью, активирует потенциал иммунных клеток организма, а также поддерживает синтез коллагена и других белков [28].

Применение АОТ в различных областях медицины заняло свою доказанную и обоснованную нишу. Основными преимуществами использования АОТ в практике является простота получения, низкая стоимость процедуры, высокая доказательная база, отсутствие рисков ее применения [16].

Применение АОТ активно возрастает и в хирургической практике, а результаты исследований по ее применению представлены в клинических и экспериментальных работах [79].

Одним из ярких примеров доказанного клинического эффекта АОТ является стимуляция заживления хронических ран [120]. Применение АОТ в комплексной терапии трофических язв голени венозной этиологии улучшает регенерацию и репарацию поврежденных зон, положительно воздействует на результаты последующей аутодермопластики, что сокращает сроки лечения и улучшает качество жизни пациента, снижает стоимость лечения [102].

Опубликованы результаты, доказывающие в эксперименте положительное влияние АОТ при внутримышечных инъекциях на неоангиогенез при моделировании ишемии нижних конечностей [191].

Опубликовано большое количество работ, демонстрирующих результаты экспериментального и клинического применения АОТ в травматологии. При этом основной задачей ее применения является стимуляция процессов репаративного остео- и хондрогенеза, что помогло улучшить результаты хирургического лечения больных с дефектами костной и хрящевой тканей, повреждением капсульно-связочного аппарата, травмами сухожилий и мышц различной локализации [18, 138, 154].

В стоматологии и челюстно-лицевой хирургии продолжается успешный поиск и применение АОТ при лечении различных патологий. В клинических исследованиях по применению инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта было подтверждено, что АОТ позволяет ускорить эпителизацию тканей при эрозивно-язвенных процессах, стабилизировать воспалительный процесс, ускорить процессы репарации тканей, а также улучшает показатели микроциркуляции и активности кровотока, устраняет застойные явления в области повреждения [29, 103, 104].

Проводятся перспективные исследования в направлении использования АОТ для улучшения приживления зубных протезов [164].

Расширяются области применения обогащённой тромбоцитами аутоплазмы, в гинекологии и урологии. Так, в гинекологической практике АОТ активно используется для коррекции проблем, связанных с возрастной атрофией кожи и

слизистых половых органов, лечения крауроза вульвы, а также слабости мышц тазового дна и опущения стенок влагалища [16].

В исследованиях применения АОТ в области шва на матке в раннем и отдаленном послеоперационном периодах установлено, что применение аутоплазмы обогащённой тромбоцитами оптимизирует процесс васкуляризации и репаративной регенерации тканей в области рубца миометрия более совершенна при операции с использованием данного метода [12].

В урологии активно проводятся исследования по применению АОТ при стриктурной болезни уретры, эректильной дисфункции, а также лечение пузырно-влагалищных фистул. Так, в исследовании М. Rezaei и соавт. (2019), в котором приняли участие 87 пациентов с симптоматической стриктурой бульбозного отдела уретры, выполнялась внутренняя оптическая уретротомия с подслизистой инъекцией обогащённая тромбоцитами аутоплазмы (44 пациента). В результате получено достоверное снижение рецидивов через 12 месяцев наблюдения в группе с применением АОТ, с сохранением значительных различий между частотой рецидивов через 24 месяца. Кроме того, в случае возникновения рецидива, отмечалось уменьшение длины стриктуры [196].

В 2020 году J. F. Jhang и соавт. опубликовали перспективное исследования в применении аутотромбоконцентрата при лечении хронического интерстициального цистита. Исследователи провели оценку эффективности внутрипузырных инъекций АОТ с целью добиться регрессирования симптоматики у пациентов с резистентностью к стандартной терапии. Эффективность процедуры была отмечена в 76,7 % случаях, со снижением индексов симптомов по визуально-аналоговой шкале боли, а также увеличение объема мочевого пузыря в сравнении с исходными параметрами [194].

В ряде работ отмечено, что при необходимости локального регенеративного воздействия в области поврежденной ткани наибольший эффект достигается при инъекции обогащённой тромбоцитами аутоплазмы (коррекция рецидивирующих пузырно-вагинальных свищей, рецидивированные стриктуры уретры) с целью повышения локальной концентрации ростовых и антифибротических факторов [67].

В настоящее время применение АОТ активно возрастает и в хирургии желудочно-кишечного тракта, а активный поиск новых точек воздействия показывает актуальность применения богатой тромбоцитами аутоплазмы при несостоятельности кишечного шва [35, 183].

Одним из первых экспериментальных исследований по поводу изучения влияния обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на заживление толстокишечного анастомоза является исследование S. Yöl и соавт. (2008), в котором было установлено, что давление разрыва в области кишечного анастомоза было статистически выше в группе с применением АОТ, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), а гистопатологически в группе с применением АОТ наблюдалась меньшая воспалительная клеточная инфильтрация и повышенная выработка коллагена [142].

В другом экспериментальном исследовании на лабораторных крысах использовался гель из плазмы, обогащенной тромбоцитами для защиты толстокишечного анастомоза. В результате исследователи пришли к выводу, что закрытие анастомоза с применением геля АОТ может улучшить исход заживления толстокишечного анастомоза [188].

Исследователями L. Fresno и соавт. (2010) сообщается о влиянии АОТ на заживление экспериментальных кишечных ран у свиней. Обогащённую тромбоцитами аутоплазму наносили на одно из мест анастомоза, другое место служило контролем. Через 24, 48, 72 и 96 часов, а затем через 7 дней выполняли гистологию и измеряли прочность раны на разрыв через 72 часа и 7 дней. В результате применение АОТ увеличивало грануляционную ткань и фиброз, но не влияло на разрывную прочность анастомоза [143].

В исследовании применения мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при выполнении операций на гортани, глотке и полости рта было установлено, что в группе больных с применением мембран АОТ уменьшилось количество местных осложнений, связанных с несостоятельностью шва глотки, в 1,5 раза, и сократилось время пребывания в стационаре на 5 суток [78].

М. Daradka и соавт. (2019) в своем экспериментальном исследовании, направленным на оценку заживления кишечных анастомозов с использованием шовных материалов с покрытием АОТ на модели кроликов, выявило повышенную пролиферацию фибробластов и образование коллагена (главным образом, в серозном слое), повышенную неоваскуляризацию, инфильтрацию воспалительными клетками и увеличение толщины стенки кишечника с большим количеством грануляционной ткани у животных, получавших АОТ на 3-и и 10-е сутки послеоперационного периода [132].

В эксперименте М. А. Aydin и соавт. (2020) сравнивалось применение пропитанного АОТ шовного материала с низкой и высокой концентрацией тромбоцитов. Исследование показало эффективность использования пропитанных АОТ шовных материалов при наложении толстокишечного анастомоза для ускорения процесса заживления анастомоза с точки зрения оценки давления разрыва и концентрации коллагена в месте анастомоза [127].

В ряде работ исследования моделей анастомозов толстой кишки крыс описано применения АОТ на линию анастомоза с улучшением заживления кишечной раны, основанных на повышенных значениях давления разрыва и более высоких уровнях гидроксипролина в тканях, гистологическими признаками снижения воспалительной клеточной инфильтрации [126].

S. Осак и соавт. (2019 г.) в своём исследовании сообщили, что введение АОТ в кишечный анастомоз у крыс, подвергшихся гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии, уменьшало воспалительную реакцию, повышало давление разрыва анастомоза и уровень гидроксипролина [214].

В экспериментальном исследовании на свиньях G. Giusto и соавт. (2017) провели оценку эффектов плазмы, богатой тромбоцитами, на заживление кишечных анастомозов, методом погружения анастомозируемых концов кишечника в АОТ с их выдерживанием в течение 5 минут, пока препарат не образовывал студенистый сгусток. Было показано, что использование АОТ данным способом приводило к увеличению образования внутрибрюшных спаек по сравнению с контрольной группой [128]. Кроме того, применение предложенной

экспериментальной методики приводит к удлинению времени оперативного вмешательства.

Установлено, что тромбоциты играют важную роль на ранних стадиях заживления кишечных ран в раннем послеоперационном периоде (72 часа после наложения кишечного анастомоза) [118, 183].

Использование АОТ демонстрирует многообещающие результаты для разработки новых хирургических и клинических способов направленных на ускорения процессов заживления кишечных ран, имитируя естественный процесс заживление тканей, за счет локального высвобождения из тромбоцитарных α -гранул факторов роста, стимулирующих локальный процесс регенерации ткани [183, 216].

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует, что проблема несостоятельности кишечного шва остается актуальной на сегодняшний день, а большое разнообразие факторов, влияющих на развитие несостоятельности кишечных швов, побуждает ученых к поиску новых способов ее профилактики, воздействующих на разные этапы процесса заживления. АОТ является естественным и безопасным источником аутогенных факторов роста с доказанным влиянием на процесс стимуляции репаративной регенерации ран. Применение обогащённой тромбоцитами аутоплазмы в хирургии желудочно-кишечного тракта является перспективным, так как позволяет направленно воздействовать на процессы репаративной регенерации. Однако требуется дальнейшее изучение воздействия АОТ в периоды заживления кишечного анастомоза, основанного на оценке функционального состояния перфузии и кровоснабжения тканей, динамики гистологических и клеточных коопераций в процессе заживления, как основных патогенетических точек воздействия при поиске и обосновании эффективности новых способов применения АОТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Для реализации сформулированных цели и задач исследования был разработан дизайн и реализовано экспериментальное исследование (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Схема дизайна экспериментального исследования

2.2. Реализация экспериментальной модели

Экспериментальное исследование выполнено на базе отдела клинической и экспериментальной медицины лаборатории инновационных методов лечения и профилактики ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», кафедры медицины катастроф, кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (далее – ВолгГМУ). Протокол экспериментального исследования был рассмотрен и одобрен «Локальным этическим комитетом ВолгГМУ» (протокол № 2022/141 от 17.06.2022) и соответствует требованиям и положениям, утвержденным следующими нормативно-правовыми актами:

1) Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013;

2) ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;

3) ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур»;

4) ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами»;

5) Решение Евразийского экономического союза 81 от 3.11.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»;

6) Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

В качестве объекта экспериментального исследования использованы 30 половозрелых самцов кроликов породы «Советская шиншилла» (весом 2,5–3,0 кг), содержащихся в условиях вивария ($t^{\circ} = 22\text{--}24\text{ C}^{\circ}$, относительная влажность воздуха 40–50 %), соблюдая правила гуманного обращения с животными (Report of the AVMA Panel on Euthanasia JAVMA, 2001). Экспериментальные животные

содержались в стандартных условиях в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 "Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)" в отдельно оборудованных клетках на специальном древесном наполнителе (ООО «Производственный комплекс «ГлавРезерв»). Все животные перед включением в эксперимент были подвержены карантину в течение 21 дня и ежедневно осматривались ветеринарным врачом для оценки соматического статуса, кролики содержались в индивидуальных клетках и имели свободный доступ к воде и гранулированному корму. За 12 часа до начала эксперимента животные помещались в условия полной пищевой депривации, со свободным доступом к воде. Для исключения влияния на конечный результат эксперимента дополнительных факторов, связанных с индивидуальными физиологическими особенностями и с целью стандартизации условий течения процесса регенерации кишечного анастомоза, исследование осуществлялось в пределах одного организма. Каждому животному выполнялось наложение двух тонкокишечных анастомозов: тонкокишечный анастомоз на расстоянии 15 см проксимальнее от илеоцекального угла (1-я группа, контрольная) и тонкокишечный анастомоз отступив на 30 см проксимальнее от наложенного контрольного анастомоза с интраоперационным введением в мышечный слой кишки аутоплазмы обогащенной тромбоцитами (далее – АОТ), содержащей комплекс факторов роста (2-я группа, сравнения). Все оперативные вмешательства выполнялись одним хирургом, в стандартизированных условиях, с применением стандартизированных оперативных приемов, наборов хирургических инструментов и длительности оперативного вмешательства.

Перед выполнением оперативного вмешательства осуществлялось приготовление аутоплазмы обогащенной тромбоцитами, содержащей аутогенные факторы роста, для последующего ее использования для стимуляции репаративных процессов в зоне формируемого анастомоза. При этом осуществлялась катетеризация и забор венозной крови из краевой ушной вены кролика в объеме 6

мл с использованием специальной стандартной пробирки для приготовления АОТ, содержащей антикоагулянт (гепарина натрия) и разделительный гель-фильтрат, отделяющий тромбоцитарную взвесь от компонентов крови (Рисунок 2А). После заполнения венозной кровью стандартной пробирки выполнялось ее центрифугирование в режиме 3 500 оборотов в минуту в течение 5 минут (Рисунок 2Б). После центрифугирования пробирки с венозной кровью осуществляли забор выделившегося слоя аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в 6 шприцев по 0,5 мл плазмы в каждый (по 3 шприца на раневой край дистального и проксимального участка кишки формируемого анастомоза) [53].

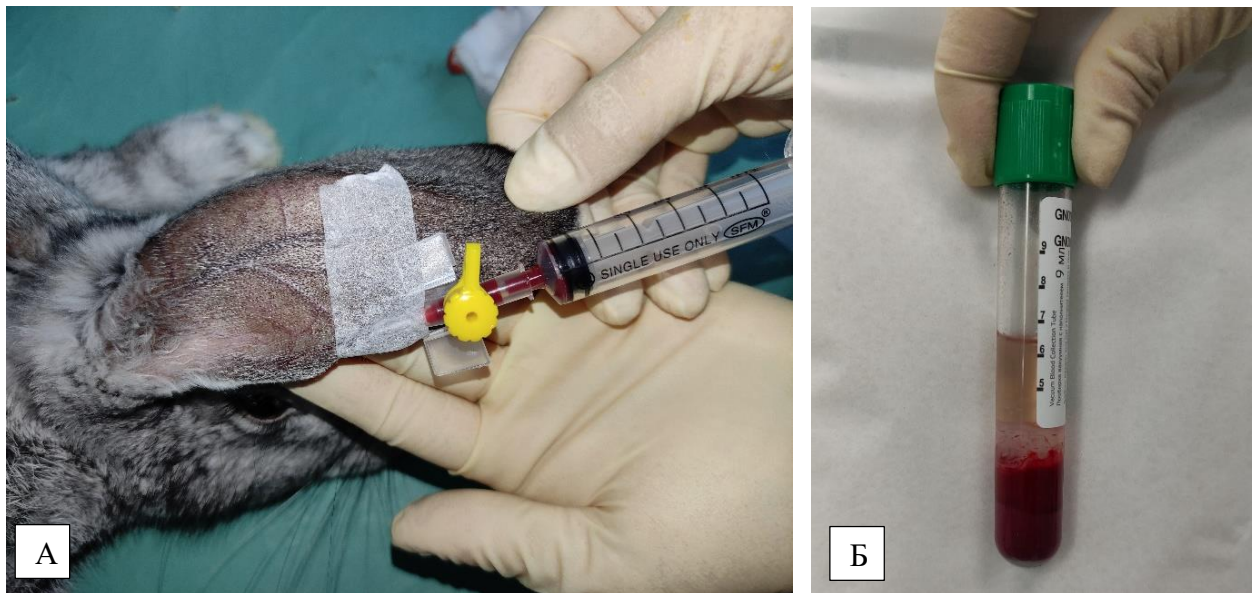


Рисунок 2 – Подготовка аутоплазмы обогащенной тромбоцитами:

А – забор венозной крови из краевой ушной вены кролика;

Б – пробирка с фракционированной кровью

Экспериментальные оперативные вмешательства выполнялись в асептических условиях, под внутривенным наркозом сочетанным применением ветеринарных препаратов тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид «Золетил 100» в дозировке 0,5 мг/кг. После того, как животное переставало реагировать на раздражение (угнетение роговичного рефлекса, болевой чувствительности), его фиксировали на операционном столе в положении на спине, осуществляли подготовку и обработку операционного поля раствором антисептика (йодонат, спирт). Выполнялась стандартных размеров (5 см) срединная лапаротомия (Рисунок 3А), в

брюшной полости визуализировался и выводился в рану купол слепой кишки и тонкий кишечник (Рисунок 3Б). На расстоянии 15 см проксимальнее от илеоцекального угла выполнялась энтеротомия с последующим наложением однорядного кишечного узлового серозно-мышечно-подслизистого анастомоза «конец в конец» (1-я группа, контрольная) (Рисунок 3В).

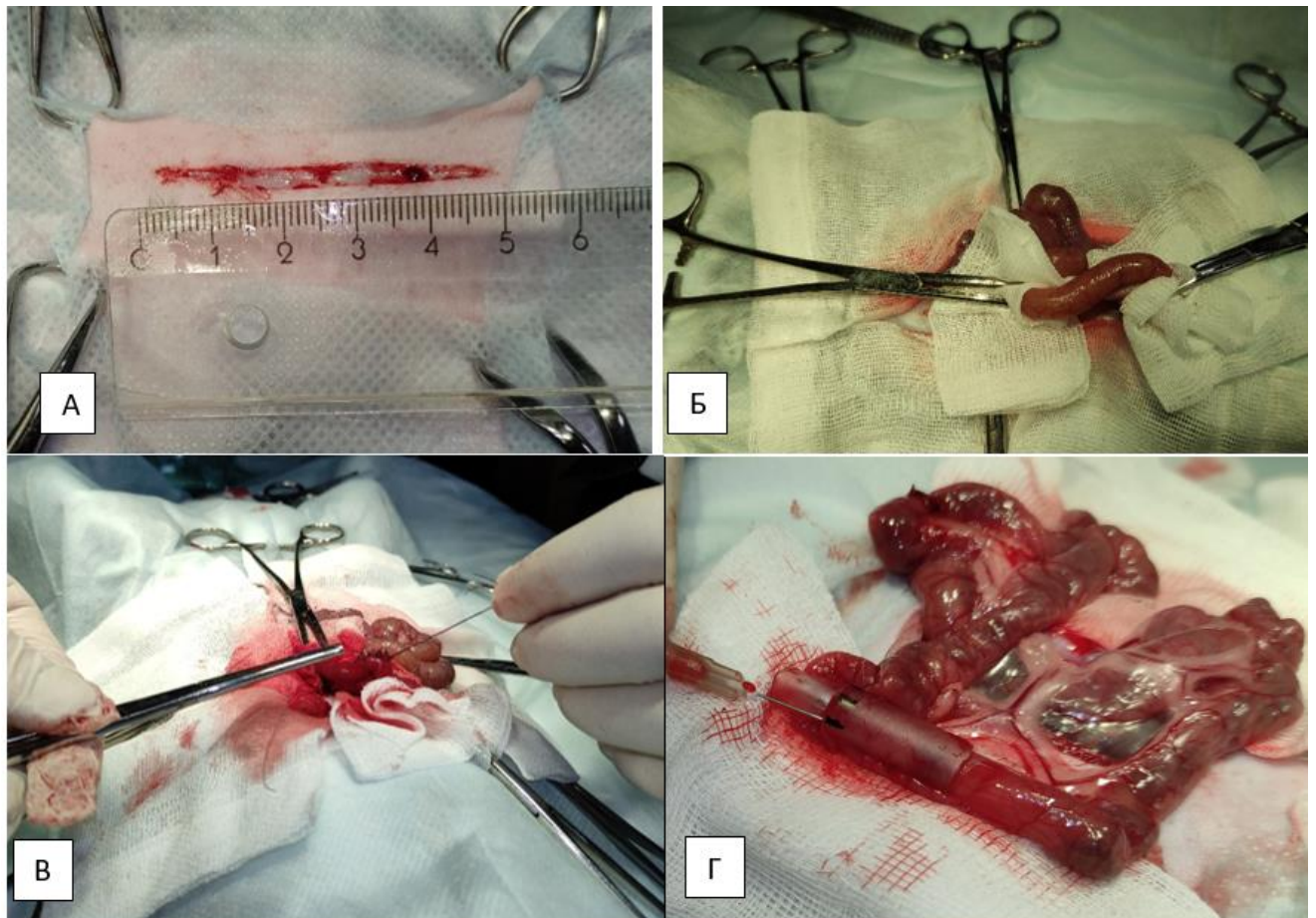


Рисунок 3 – Этапы выполнения оперативного вмешательства при реализации способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы в эксперименте: А – срединная лапаротомия; Б – участок тонкого кишечника, выведенный в рану, на расстоянии 15 см от илеоцекального угла; В – наложение однорядного узлового серозно-мышечно-подслизистого кишечного анастомоза «конец в конец» (1-я группа, контрольная); Г – наложение однорядного узлового серозно-мышечно-подслизистого кишечного анастомоза «конец в конец» после инъекции в мышечный слой АОТ (2-я группа, сравнения)

Затем, отступив на 30 см проксимальнее от наложенного анастомоза, выполнялась вторая энтеротомия. При этом перед наложением кишечного шва и формированием однорядного анастомоза в стенку раневого края анастомоза

(мышечный слой) вводилась обогащенная тромбоцитами аутоплазма, содержащая аутогенные факторы роста (2-я группа, сравнения) (Рисунок 3Г), согласно технологии разработанного нами способа (патент на изобретение РФ № 2801037 С1 от 26.05.2022 «Способ стимуляции регенерации кишечных анастомозов с использованием аутогенных факторов роста») и разработанного устройства (патент на изобретение РФ № 2848394С2 от 14.03.2023 «Устройство для интраоперационной фиксации стенки кишечника при инъекции препаратов в мышечный слой») (глава 3.1).

2.3. Ведение послеоперационного периода, планирование методов экспериментальных исследований

После стабилизации состояния животного и оценки витальных функций организма животное переводилось в виварий. В послеоперационном периоде кролики имели свободный доступ к воде и еде. Всем животным выполнялся ежедневный осмотр ветеринарным врачом. Все животные получали антибиотикотерапию препаратом цефтриаксон – 40 мг/кг внутримышечно каждые 12 часов в течение двух суток, и обезболивающую терапию – раствор метамизола натрия моногидрата «Мирамизол» 20 мг/кг (0,04 мл/кг) массы тела внутримышечно 1 раз в день в течение 3 суток.

В послеоперационном периоде осуществляли систематическое наблюдение ветеринарным врачом за животными с оценкой витальных функций организма и восстановления моторики кишечника. В первые сутки общее состояние у кроликов расценивалось как тяжелое. Наблюдалась адинамия, вялость, заторможенность. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем резких отклонений не было. Клинических признаков послеоперационных осложнений не отмечалось. Стул у всех исследуемых животных наблюдался с конца первых суток. Мочеиспускание не нарушалось. К концу первых суток состояние подопытных животных заметно улучшалось, принимали воду и пищу, становились более активными. Энтеральное кормление начинали по требованию животных. В

последующем у животных в послеоперационном периоде значимых нарушений витальных функций выявлено не было [62].

Сравнительная оценка состояния зон кишечного анастомоза без применения метода стимуляции репаративной регенерации (контрольная группа) и при стимуляции репаративной регенерации АОТ (группа сравнения) проводилась на 3-и, 7-е, 14-е сутки (по 10 животных в каждой временной точке). В указанные сроки в условиях операционной под внутривенным наркозом «Золетил 100» (в дозировке 0,5 мг/кг) выполнялась релапаротомия (на 1 см латеральные и параллельно первично наложенного шва) (Рисунок 4А, 4Б), ревизия брюшной полости и зон наложенных дигестивных анастомозов, макроскопическая оценка состояния зон дигестивных анастомозов, оценка выраженности послеоперационного адгезиогенеза в зонах наложения дигестивных анастомозов (морфологический тип каждого образовавшегося сращения, уровень спаечного процесса), оценка степени стенозирования зоны кишечного анастомоза, забор и гистологическое исследование биопсийного материала (участки зоны анастомоза), функциональная оценка скорости локального кровотока и перфузии тканей в области дигестивного анастомоза (лазерное доплеровское флоуметрическое исследование).

2.4. Морфологическая (макроскопическая) оценка состояния исследуемых зон дигестивного анастомоза

Макроскопическое визуальное исследование брюшной полости, зон контрольного и экспериментального дигестивных анастомозов, проводилось с оценкой следующих признаков: наличие спаечного процесса, перитонита и несостоятельности кишечных анастомозов, а также абсцессов и гранул в местах анастомозов (Рисунок 4В, 4Г).

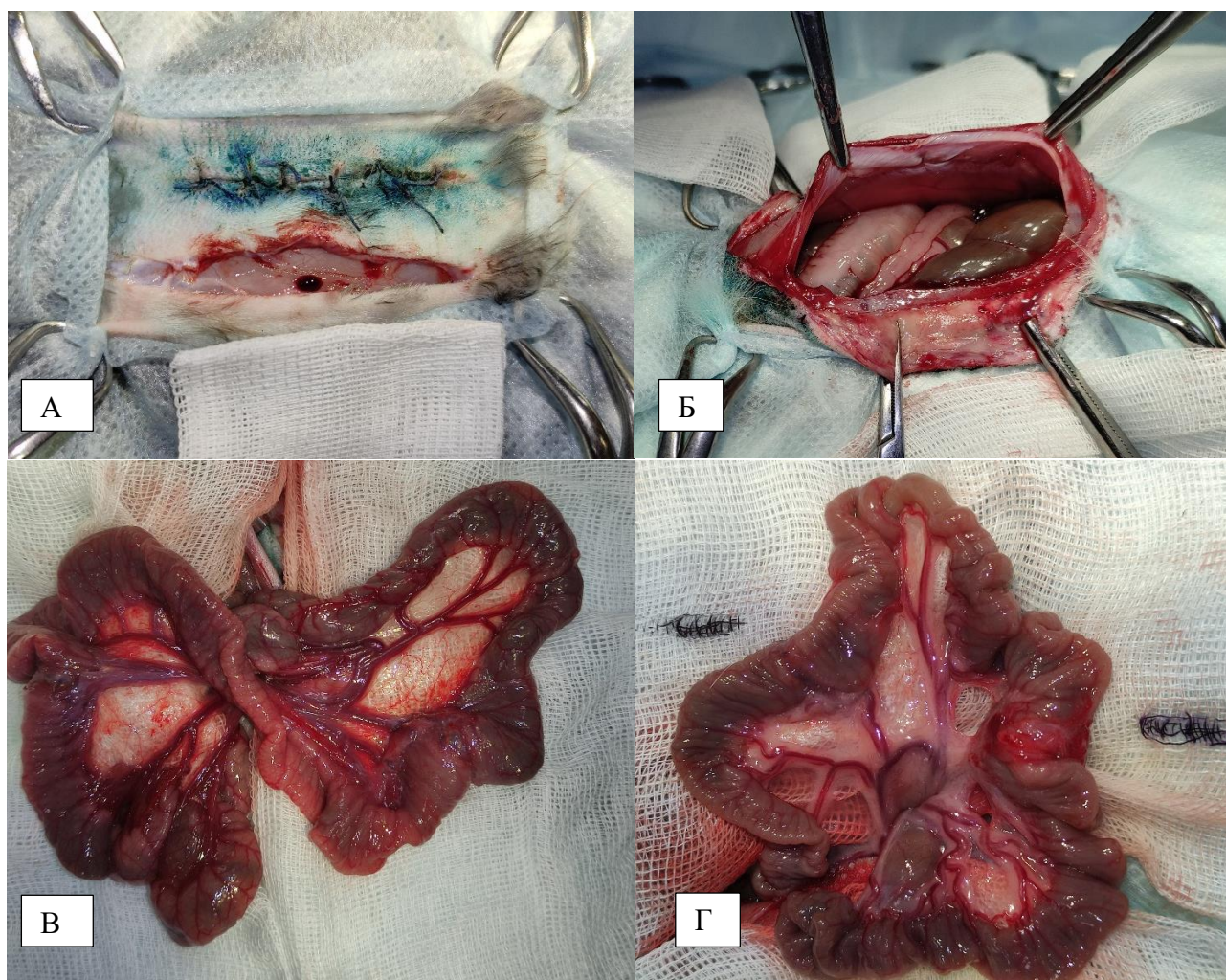


Рисунок 4 – Морфологическое (макроскопическое) исследование: А – лапаротомия на 1 см латеральные первичного доступа; Б – макроскопическая оценка состояния брюшной полости; В, Г – сравнительна визуальная оценка состояния зоны кишечных анастомозов на 3-и, 7-е, 14-е сутки

При оценке признаков и выраженности спаечного процесса в области кишечных анастомозов (Рисунок 5) выполнялась морфологическая оценка типа спаек: тяжевые, нитевидные, паутинные, пленчатые, плоскостные, а также оценка спаек в зонах наложения анастомозов по шкале Van der Ham и соавт. (1991), таблица 1 [226].

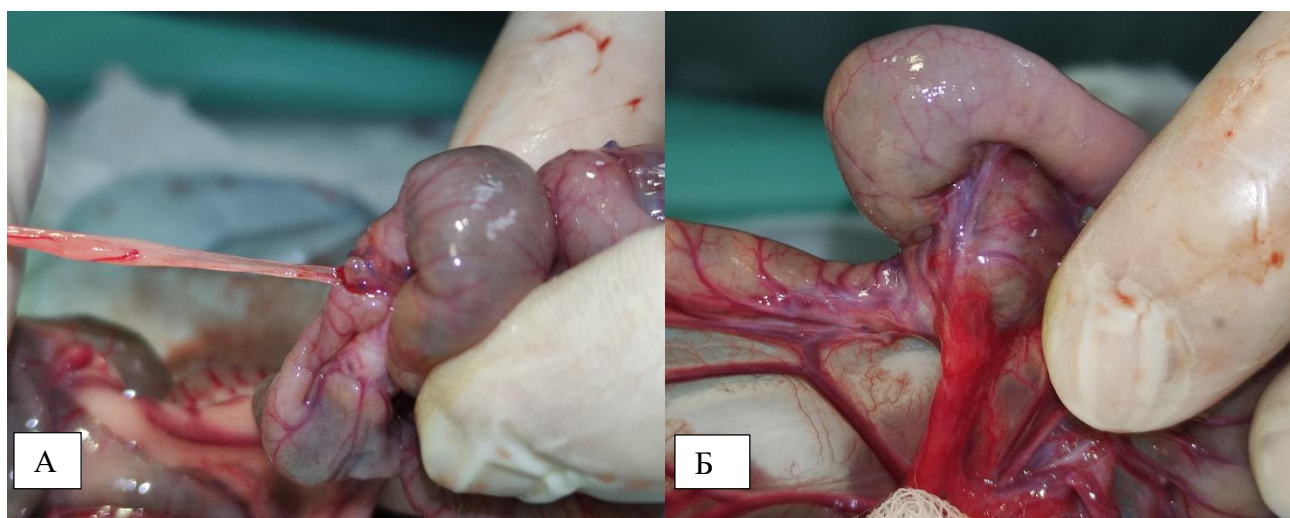


Рисунок 5 – Макроскопическая морфологическая оценка спаечного процесса: А – анастомоз с применением АОТ (7-е сутки); Б – анастомоз без применения АОТ (7-е сутки)

Таблица 1 – Шкала оценки спаечного процесса Van der Ham и соавт.

Баллы	Описание
0	Нет адгезии
1	Минимальные спайки, в основном между анастомозом и сальником
2	Умеренное сращение между сальником и анастомозом или между кишечником и анастомозом
3	Тяжелые и протяженные спайки с возможным образованием абсцессов

После определения морфологического типа каждой обнаруженной спайки рассчитывался уровень спаечного процесса (УСП) в зонах наложения кишечных анастомозов. УСП определялся с целью количественного сравнения характера репаративного процесса и влияния предложенного способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов на адгезиогенез [34]. Для оценки УСП в зоне кишечного анастомоза в группах сравнения определялись усредненные постоянные величины: для тяжевых, нитевидных и паутинных – площадь сечения каждого вида спаек, для пленчатых и плоскостных – толщина спаек, для определения общего объема спаек выполнялось измерение длины для тяжевых, нитевидных, паутинных спаек и площади для пленчатых и плоскостных. Расчет производился с помощью разработанной ранее математической формуле (1) предложенной А. А. Воробьевым и соавт., позволяющей выразить УСП в абсолютных величинах (см^3) (патент на изобретение № 2202279 от 20.04.2003) [54]:

$$V_{\text{спаяк}} (\text{УСП}) = \sum l_{\text{тяж.}} \pi (d_{\text{тяж.}} / 2)^2 + \sum l_{\text{нитч.}} \pi (d_{\text{нитч.}} / 2)^2 + \sum l_{\text{паут.}} \pi (d_{\text{паут.}} / 2)^2 + \sum S_{\text{плеч.}} h_{\text{плеч.}} + \sum S_{\text{плоск.}} h_{\text{плоск.}}, \quad (1)$$

где V – объем;

l – длина спайки;

d – диаметр поперечного сечения спайки;

S – площадь спайки;

h – толщина спайки, $\pi = 3,14$.

Способ обеспечивает достоверность результатов, прост в исполнении.

При последующем макроскопическом анализе производилась сравнительная оценка стенозирования кишечного анастомоза, для этого определялся индекса стенозирования. Расчет производился на основе формулы (2), предложенной Т. Ihrvin (1977), измеряя диаметр кишки в зоне анастомоза и на 2 см проксимальнее и дистальнее анастомоза [158]:

$$\text{ИС} = 100 \times \left(1 - \frac{2a}{b + c}\right) (\%), \quad (2)$$

где ИС – индекс стенозирования, %;

a – диаметр кишки в зоне анастомоза, см;

b – диаметр кишки на 2 см проксимальнее анастомоза, см;

c – диаметр кишки на 2 см дистальнее анастомоза, см.

2.5. Морфологическая (гистологическая) оценка состояния исследуемых зон дигестивного анастомоза

Для проведения качественного сравнительного анализа репаративного процесса в зонах наложения дигестивных анастомозов без использования способа стимуляции регенерации и с применением исследуемого способа стимуляции регенерации кишечного анастомоза введением АОТ проведено гистологическое исследование. Микроскопическая оценка выполнялась экспертом, который не знал, где находился контрольный и экспериментальный анастомоз.

Забор биопсийного материала циркулярных участков кишечной стенки анастомозов контрольной группы и группы сравнения осуществлялся на 3-и, 7-е, 14-е сутки после экспериментального моделирования.

Забор материала осуществлялся во время релапаротомии, выполненной у экспериментальных животных под наркозом, после проведенной макроскопической морфологической оценки зон наложения дигестивных анастомозов. Из взятого материала иссекали циркулярные кусочки, обязательно включающие шовный материал и прилежащие ткани. Биопсийный материал фиксировали в 10% растворе формалина. После фиксации в растворе формалина (1-е сутки) выполнялась промывка материала в проточной воде, после чего осуществлялась стандартная проводка материала в спиртах восходящей концентрации, в растворе спирта и ксилола (1:1), ксилола, парафина и ксилола (1:1), завершающаяся заливкой материала в парафиновые блоки по стандартной методике. Далее изготавливались гистологические срезы толщиной 5–7 мкм, которые после депарафинизации окрашивались гематоксилином и эозином (с целью обзорного изучения), окраской по Ван Гизон (оценкой структурной и компонентной организации соединительной ткани) [60].

Гистологическое исследование препаратов биопсийного материала зон дигестивных анастомозов выполнялась с использованием светового микроскопа Carl Zeiss Primo Start (Германия), Levenhuk [Levenhuk, Inc. (США)], фотографии микропрепаратов выполнялись на цифровую камеру Levenhuk C510 NG [Levenhuk, Inc. (США)].

Результаты исследования описывались с использованием полуколичественной балльной оценки гистологических образцов по модифицированной шкале раневого заживления M. Verhofstad (2001) [172] (Таблица 2). Согласно применяемой шкале морфологические критерии оценивались по четырехбалльной шкале с учетом полуколичественных характеристик, указанных в таблице 2 [0–3 баллов (0, +, ++, +++): очаги некроза, выраженность полиморфноядерных клеток, лимфоцитов, макрофагов, отек ткани, состояние слизистой оболочки, состояние подслизистого слоя.

Таблица 2 – Модифицированная шкала раневого заживления M. Verhofstad (2001)

Степень	«0»	«+»	«++»	«+++»
Очаги некроза	Отсутствуют	Единичные мелкие	Несколько мелких	Множественные обширные
Количество полиморфноядерных клеток	Норма	Умеренное повышение	Заметная инфильтрация	Массивная инфильтрация
Количество лимфоцитов	Норма	Умеренное повышение	Заметная инфильтрация	Массивная инфильтрация
Количество макрофагов	Норма	Умеренное повышение	Заметная инфильтрация	Массивная инфильтрация
Отек ткани	Отсутствует	1–1,5*	1,2–2*	>2*
Состояние слизистой оболочки	Нормальный призматический железистый эпителий	Нормальный кубический эпителий	Прерывающийся слой эпителия	Эпителий отсутствует
Состояние подслизистой основы	Плотная	Средней плотности	Дезорганизованная	Отсутствует
Дополнительные морфологические критерии				
Выраженность грануляционной ткани	Отсутствует	< 30 % полей зрения	30–50 % полей зрения	> 50 % полей зрения
Выраженность неоангиогенеза	Отсутствует	Единичные	Несколько	Множественные
Выраженность рыхлой соединительной ткани	Отсутствует	< 30 % полей зрения	30–50 % полей зрения	> 50 % полей зрения
Выраженность плотной соединительной ткани	Отсутствует	< 30 % полей зрения	30–50 % полей зрения	> 50 % полей зрения
* – толщина участка анастомоза в сравнении со стенкой интактной тонкой кишки.				

Для расширения информативности и сравнительного анализа данная шкала была модифицирована путем ее дополнения рядом морфологических критериев: выраженность грануляционной ткани, выраженность неоангиогенеза, выраженность и качество новообразованной соединительной ткани.

После забора биопсийного материала осуществлялась эвтаназия экспериментальных животных, находящихся под наркозом методом передозировки анестетика, согласно правилам «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» А. Н. Миронов, 2012 г., директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей и осуществлялась своевременно, без причинения страданий, в помещении, где не содержатся другие животные.

2.6. Оценка функционального состояния системы микроциркуляции (скорость локального кровотока и перфузия тканей) исследуемых зон дигестивного анастомоза

Для изучения функционального состояния системы локальной микроциркуляции тканей в исследуемых зонах дигестивных анастомозов применялась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с оценкой скорости локального тканевого кровотока и перфузии. Метод позволяет получить информацию о нарушениях регуляторных механизмов кровотока в микроциркуляторном русле, обладает высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамики. Метод ЛДФ основывается на оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов излучения, определяющего доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала, связанного с концентрацией эритроцитов в зондируемом объеме и их скоростью [27]. Данный метод исследования широко используется в хирургической практике [26, 36].

Сравнительная оценка функционального состояния системы микроциркуляции (скорость локального кровотока и перфузия тканей) исследуемых зон дигестивного анастомоза проводилась на 3-и, 7-е, 14-е сутки после экспериментального моделирования (формирование дигестивных анастомозов) с использованием двуканального лазерного анализатора ЛАКК-02 (ООО НПП «ЛАЗМА») (Рисунок 6).

В указанные сроки в условиях операционной животным под наркозом выполнялась релапаротомия, ревизия брюшной полости с последующим выведением в рану тонкой кишки с наложенными анастомозами. После этого проводилась оценка локального кровотока в режиме двуканальной записи в течение 1 минуты. Первый датчик устанавливался на зону контрольного кишечного анастомоза, второй в зону анастомоза с применением АОТ (объект сравнения). У каждого животного выполнялось две серии записи ЛДФ-граммы из разных участков исследуемых областей (Рисунок 7). В силу отсутствия литературных данных о нормах показателей микроциркуляции при проведении

ЛДФ кишечника кроликов дополнительно нами выполнялись исследования показателей ЛДФ-граммы в интактных участках кишечника для получения исходных значений показателей микроциркуляции, принимаемых за значение нормы (базовые показатели) [40, 63].



Рисунок 6 – Исследование функционального состояния зон дигестивного анастомоза с использованием двуканального лазерного анализатора ЛАКК-02



Рисунок 7 – Проведение ЛДФ в режиме двуканальной записи, черный датчик устанавливался на зону контрольного кишечного анастомоза, красный в зону кишечного анастомоза с применением АОТ

После записи ЛДФ-грамм на монитор выводились показатели амплитуд сигнала на выходе прибора в виде двух графиков величин среднего потока перфузии крови в интервале времени регистрации (Рисунок 8).

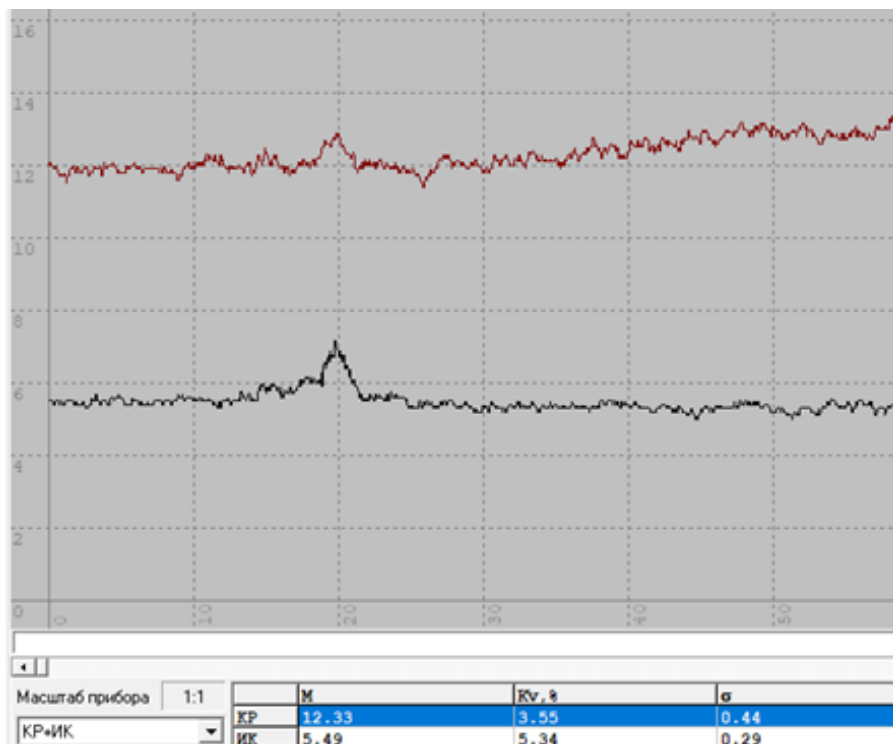


Рисунок 8 – Характерный вид ЛДФ – граммы

После выполнения ЛДФ, выполнялся стандартный анализ ЛДФ-грамм с определением стандартных показателей локальной микроциркуляции в области измерения.

Определялись статистические средние значения величины перфузии тканей кровью: «М» – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции. Этот параметр характеризует средний поток эритроцитов в единице объема ткани в зондируемом участке в интервале времени регистрации. Показатель «М», равно как и его среднее значение, измерялся в относительных, или перфузионных, единицах (пф. ед.). Параметр σ («флакс») – среднее квадратичное отклонение (СКО) амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (М), измерялся в перфузионных единицах (пф. ед.) и характеризовал величину временной изменчивости микроциркуляции. Величина СКО существенна для

оценки состояния микроциркуляции и сохранности механизмов ее регуляции, увеличение флакса показывает функциональное улучшение механизмов модуляции тканевого кровотока, тогда как его снижение свидетельствует об угнетении активных вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока или преобладании в регуляции тонических симпатических влияний. Интегральный показатель вариаций – K_v данного процесса, расчетные параметры которых позволяют проводить общую оценку состояния гемомикроциркуляции, вычисляется в процентах, по формуле – K_v ($K_v = \sigma/M \cdot 100 \%$). При этом увеличение величины K_v отражает улучшение состояния микроциркуляции, так как увеличение этого коэффициента связано с повышением σ в результате активации эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов контроля при практически не изменяющейся величине M . Увеличение амплитуд сердечного и иногда дыхательного ритмов сопровождается повышением параметра средней перфузии M и при нормировке σ/M влияние изменений последних ритмов нивелируется [21].

2.7. Методы статистической обработки

Определение используемых методов статистического анализа проводили в соответствии с ГОСТ Р ИСО 3534-2-2019.

Необходимое количество наблюдений для групп сравнения в диссертационном исследовании было определено на основании проведенных ранее экспериментальных исследований заживления анастомозов ЖКТ [132, 142, 143, 188, 214, 216], количество наблюдений которых позволило установить значимые различия.

Полученные в диссертации данные анализировали с использованием соответствующих методов статистических исследований для двух групп сравнения. Характер распределения непрерывных данных определяли на основании анализа гистограмм и расчета критерия Шапиро – Уилко. Учитывая характера распределения для статистических расчетов, были использованы

значения медиан (Me) с первой и третьими квартилями (Q1-Q3). Сравнение двух групп исследования выполняли с определением U-критерия Манна – Уитни.

Различия считали значимыми при величине $p \leq 0,05$, что является допустимым уровнем для экспериментальных медико-биологических исследований. Все вычисления выполнялись с помощью лицензионной версии программы Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corp., США) с дополнительным пакетом надстройки анализа данных (Analyze data) и пакета программы Statistica 10 (StatSoft Inc., USA).

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Разработка оперативного приема способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы

Перед выполнением оперативного вмешательства осуществлялось приготовление аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (АОТ), содержащей аутогенные факторы роста, для последующего ее использования для стимуляции репаративных процессов в зоне формируемого анастомоза по классической технологии (глава 2.2). После центрифугирования пробирки с венозной кровью осуществляли забор выделившегося слоя аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в 6 шприцев по 0,5 мл плазмы в каждый (по 3 шприца на раневой край дистального и проксимального участка кишки формируемого анастомоза).

Предложенный способ стимуляции регенерации кишечных анастомозов с использованием аутогенных факторов роста реализовывался путем модификации оперативного приема наложения однорядного кишечного анастомоза. При этом перед наложением кишечного шва и формированием однорядного анастомоза в стенку раневого края анастомоза (мышечный слой) вводилась обогащенная тромбоцитами аутоплазма, содержащая аутогенные факторы роста [64]. Тромбоцитарная аутоплазма вводилась с использованием инъекционной иглы размером 32G и инсулинового шприца (1 мл) согласно разработанной нами методике (патент на изобретение РФ № 2801037 С1 от 26.05.2022 «Способ стимуляции регенерации кишечных анастомозов с использованием аутогенных факторов роста») (Рисунок 9) [55]. Для исключения травматизации серозной и слизистой оболочки кишечника использовалось разработанное нами устройство для обеспечения фиксации и позиционирования стенки кишечника при выполнении инъекции препарата в мышечный слой (патент на изобретение РФ № 2848394 С2 от 14.03.2023 «Устройство для интраоперационной фиксации стенки кишечника при инъекции препаратов в мышечный слой») (Рисунок 10, 11) [56].

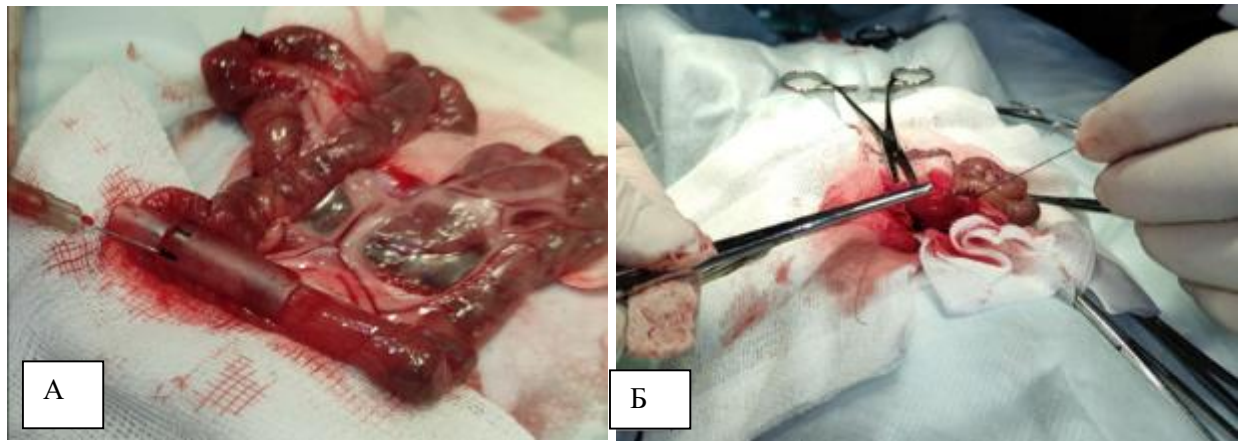


Рисунок 9 – Этапы выполнения оперативного вмешательства при реализации способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы в эксперименте: А – инъекция в мышечный слой дистального и проксимального частей дигестивного анастомоза АОТ; Б – наложение однорядного узлового серозно-мышечно-подслизистого кишечного анастомоза «конец в конец»

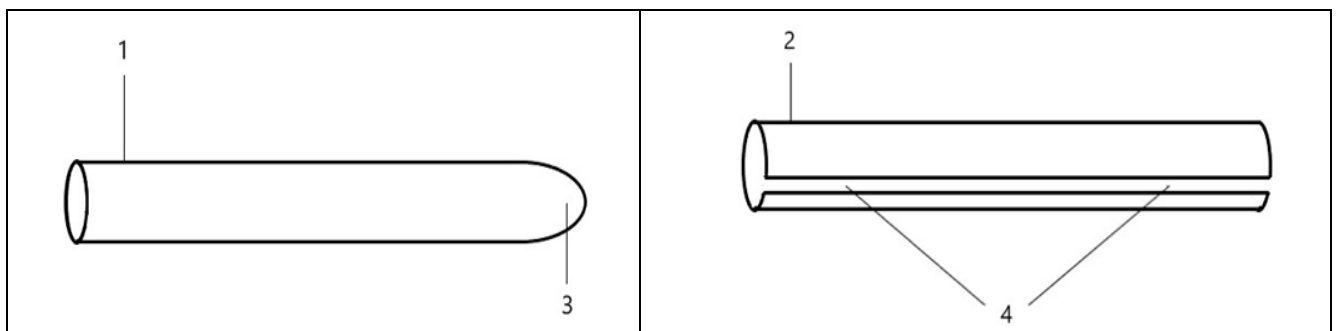


Рисунок 10 – Схема устройства для интраоперационной фиксации стенки кишечника при инъекции препаратов в мышечный слой: внутренняя трубка (1) с одним закругленным (атравматическим) концом (3), наружная трубка (2), имеющая продольную прорезь на всей её протяженности (4)

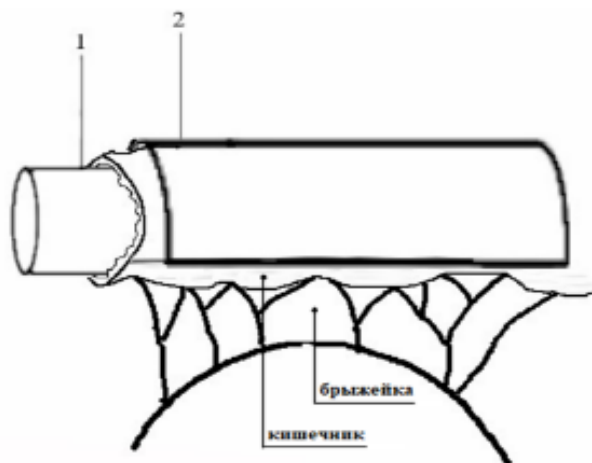


Рисунок 11 – Схема устройства с фиксированной кишечной стенкой

После выполнения энтеротомии, перед введением препарата в мышечный слой стенки кишечника, выполнялась установка внутренней силиконовой трубки с закругленным концом в просвет кишечника. После этого устанавливалась наружная силиконовая трубка большего диаметра с имеющейся продольной прорезью на всей её протяженности, при этом брыжейка кишки располагалась в продольной прорези без сдавления проходящих в ней питающих брыжеечных сосудов, обеспечивая возможность точного инъекционного введения АОТ в мышечный слой кишечной стенки (Рисунок 12).

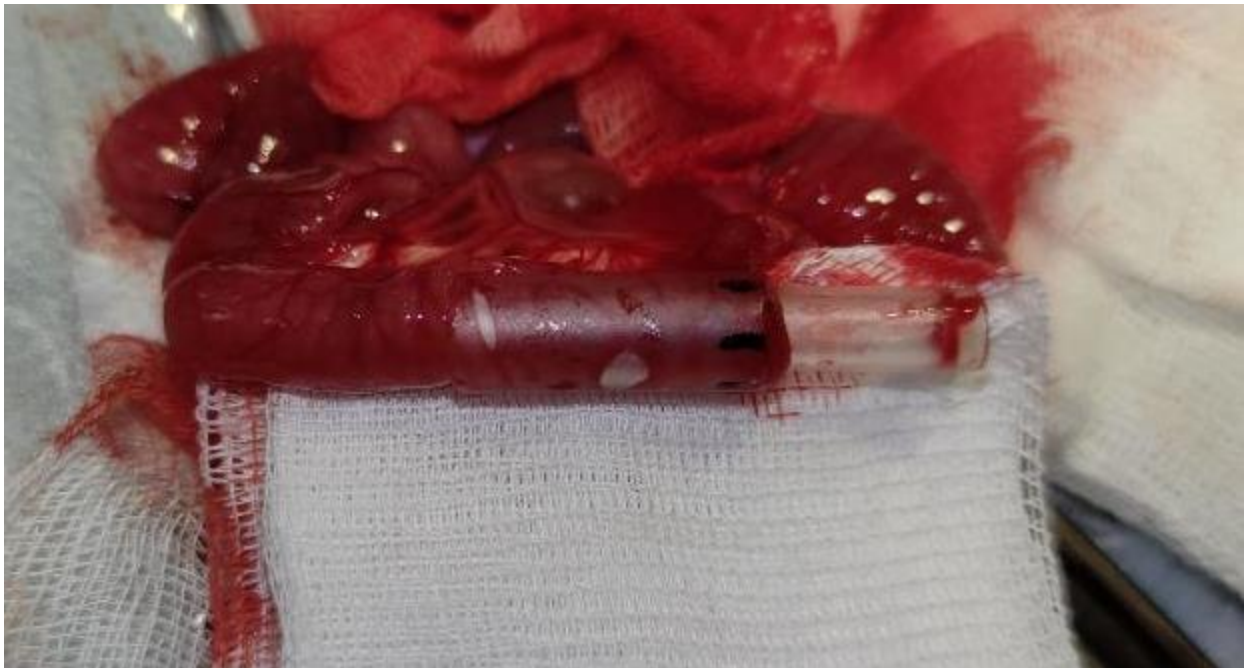


Рисунок 12 – Применение устройства для интраоперационной фиксации стенки кишечника при инъекции препаратов в слои кишечной стенки

В раневые края дистального и проксимального участка кишки, формирующих кишечный анастомоз, осуществляется по 3 инъекции с введением 0,5 мл обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, в проекции 3, 9 и 12 часов условного циферблата, принимая за 6 часов брыжеечную часть раневого края кишки (Рисунок 13), при этом введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, содержащей аутогенные факторы роста, проводится со стороны раневого края кишки, исключая травматизацию серозной и слизистой оболочки, путем введения иглы на глубину 5 мм от края (Рисунок 14).

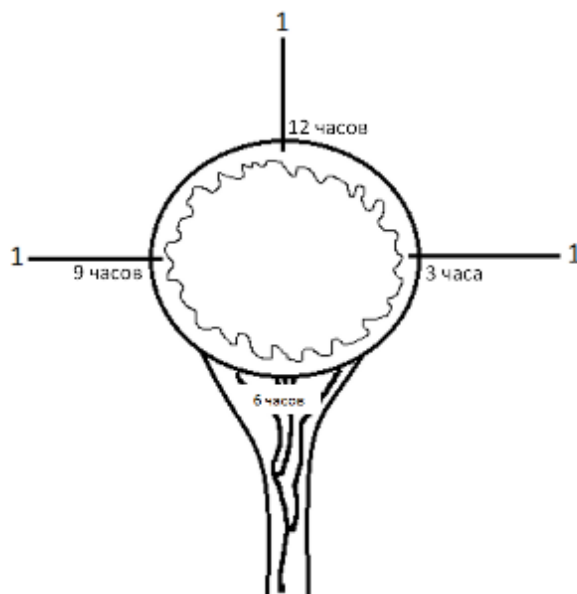


Рисунок 13 – Схема инъекции АОТ в проекции 3, 9 и 12 часов условного циферблата. Места инъекций обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в раневые края дистального и проксимального участка кишки (1)

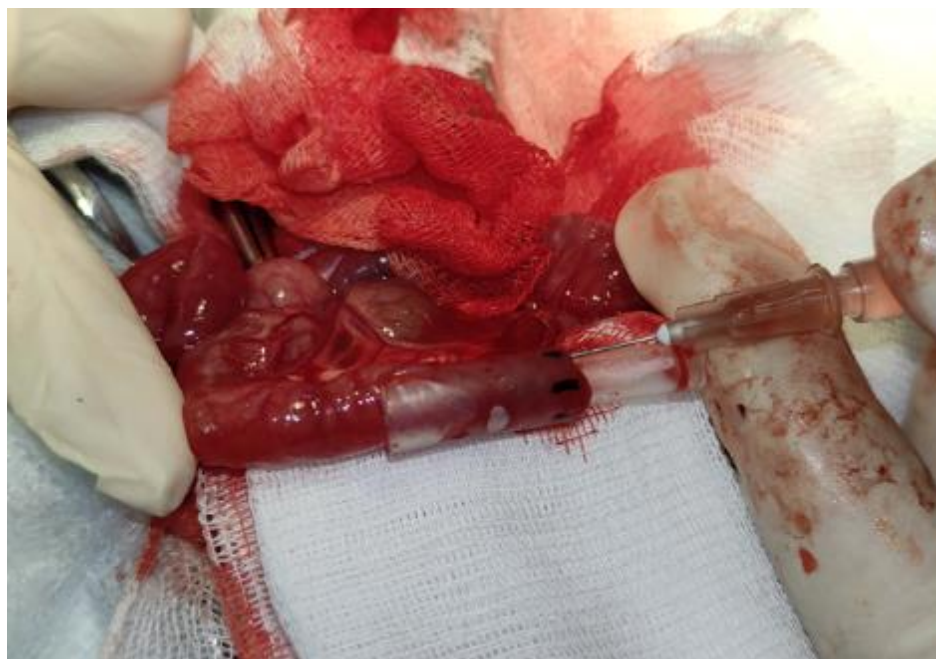


Рисунок 14 – Инъекция обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в мышечный слой в проекции 3 часов условного циферблат

После введения в раневые края дистального и проксимального участка кишки обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, содержащей аутогенные факторы роста, осуществляется наложение кишечных швов с окончательным формированием кишечного анастомоза (Рисунок 15А). Все анастомозы выполнялись однорядным

узловым серозно-мышечно-подслизистым швом, атравматическим шовным материалом «VICRYL 4-0» (Рисунок 15Б). После наложения анастомоза производилась их визуальная оценка на состоятельность и герметичность с последующим послойным ушиванием брюшной стенки (Рисунок 15В, 15Г).

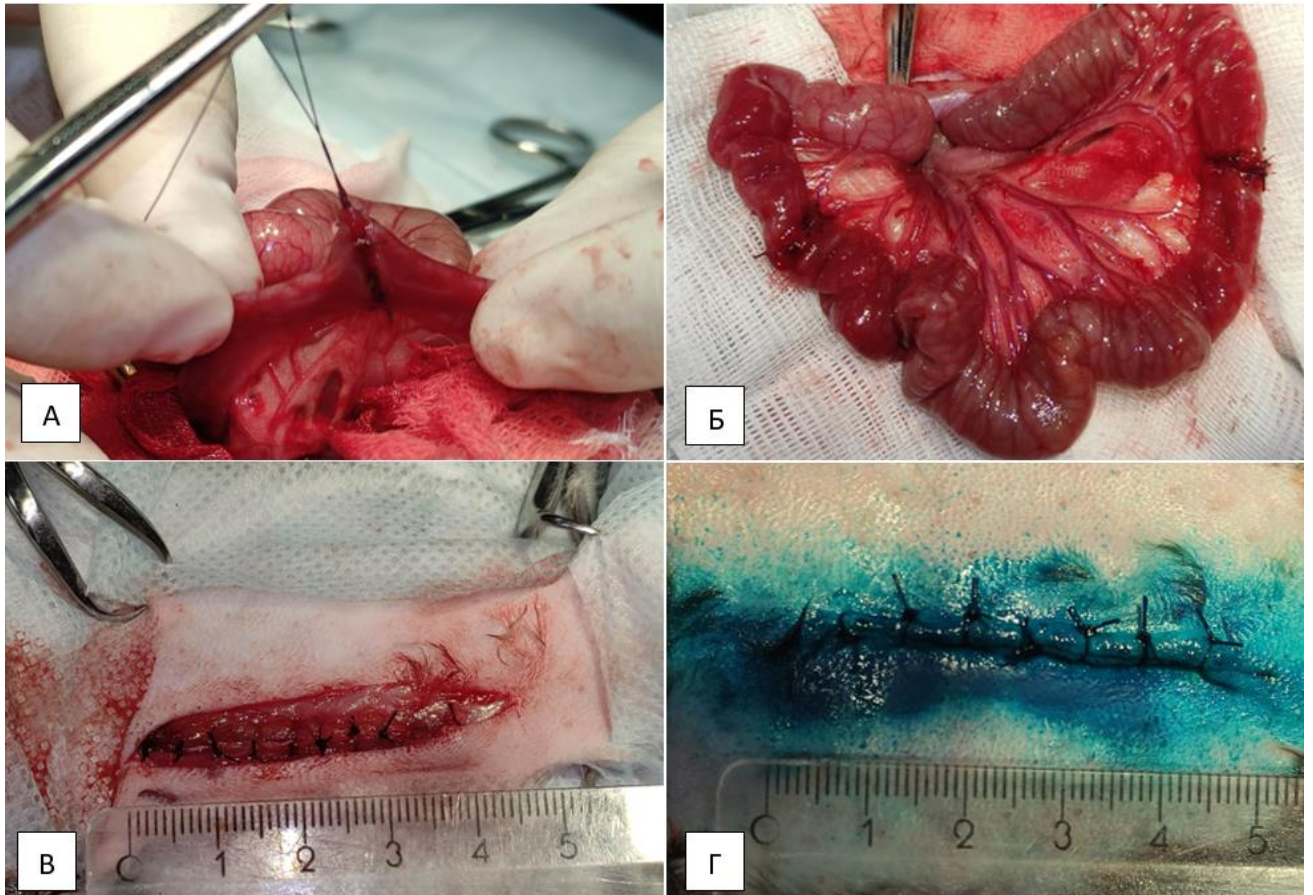


Рисунок 15 – Этапы оперативного вмешательства: А – формированием кишечного анастомоза (группа сравнения); Б – окончательный вид сформированных тонкокишечных анастомозов; В, Г – послойное наложение швов на лапаротомную рану

3.2. Макроскопическая морфологическая характеристика состояния кишечных анастомозов при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и без неё в динамике процесса послеоперационной репарации

3.2.1. Макроскопическая характеристика зон кишечного анастомоза и оценка спаечного процесса в динамике послеоперационного периода

Оценка морфологического (макроскопического) состояния области дигестивного анастомоза выполняла на 3-и, 7-е, 14-е сутки экспериментального исследования в группах по 10 кроликов под внутривенным наркозом «Золетил 100» в дозировке 0,5 мг/кг, выполнялась релапаротомия, ревизия брюшной полости.

При макроскопической визуальной оценки брюшной полости и зоны дигестивных анастомозов были фиксированы следующие находки:

- а) спайки;
- б) признаки перитонита;
- в) признаки несостоятельности анастомоза;
- г) наличие абсцессов или гранулем в местах анастомозов.

На 3-и сутки экспериментального исследование признаки перитонита и несостоятельности кишечных анастомозов, а также наличие абсцессов в области кишечного анастомоза не наблюдалось. В 10 % случаев у анастомозов с применением АОТ и у 20 % контрольных анастомозов наблюдалась гранулематозная ткань в области кишечного анастомоза размерами около 1 см. Спайки в области кишечного анастомоза наблюдались у 5/10 (50 %) в группе анастомозов с применением АОТ и у 6/10 (60 %) в контрольной группе, при макроскопическом исследовании образовавшиеся спайки были мягкой консистенции. Среди обнаруженных спаек преобладали плоскостные сращения, встретившиеся в 30 % (3) в группе с применением АОТ и 40 % (4) в контрольной группе. Пленчатые спайки встретились в 20 % (2) и 20 % (2) случаях

соответственно. Большой сальник принимал участие в образовании 10 % (1) и 20 % (2) сращений соответственно, все спайки были рыхлые и легко разделялись путем незначительной тракции (Рисунок 16).

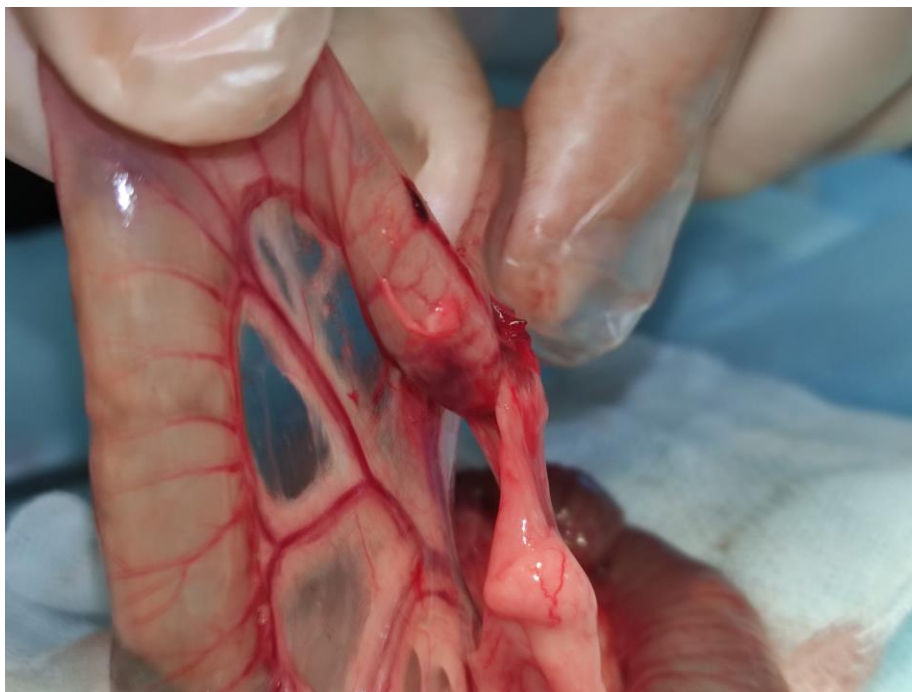


Рисунок 16 – Контрольный анастомоз на 3-и сутки послеоперационного периода, визуализировано плоскостное сращение между зоной кишечного анастомоза и петлей тонкого кишечника, разделяющееся легкой тракцией

На 7-е сутки исследования при макроскопической оценки 10 животных признаков несостоятельности кишечных анастомозов, а также наличие абсцессов и гранул в области кишечного анастомоза не наблюдалось. Спайки в области кишечного анастомоза наблюдались у 6/10 (60 %) в группе анастомозов с применением АОТ и 7/10 (70 %) в контрольной группе, при макроскопическом исследовании образовавшиеся спайки были мягкой консистенции, преобладали плоскостные сращения, встретившиеся в 30 % (3) в группе с применением АОТ и 20 % (2) в контрольной группе. Пленчатые спайки встретились в 30 % (3) и 50 % (5) случаях соответственно. Большой сальник принимал участие в образовании 20 % (2) и 20 % (2) сращений соответственно (Рисунок 17). Все спайки, свободно разделялись путем тракции или диссекции тупым способом.

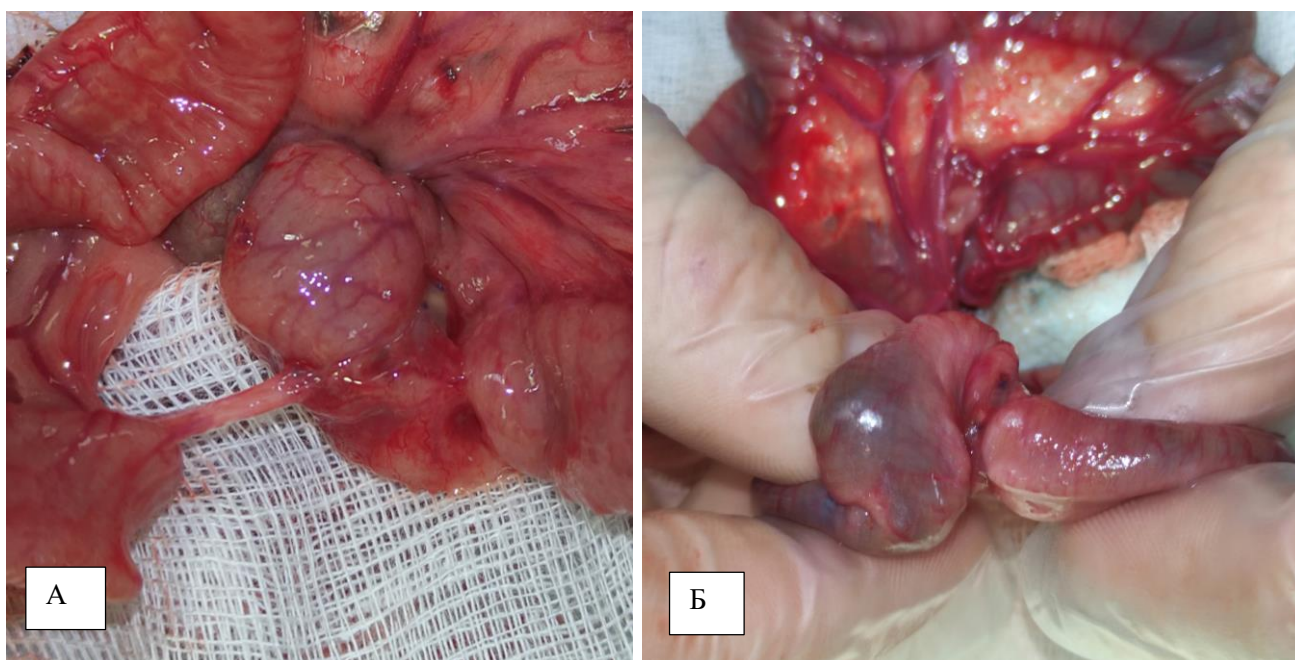


Рисунок 17 – Макроскопическая оценка 7-е сутки послеоперационного периода: А – визуализирована спайка между зоной контрольного кишечного анастомоза и петлей тонкого кишечника; Б – спаечное сращение между зоной анастомоза с применением АОТ и петлей тонкого кишечника

На 14-е сутки эксперимента при макроскопической оценки 10 животных признаков несостоятельности кишечных анастомозов, а также наличие абсцессов и гранул в области кишечного анастомоза не наблюдалось. Спайки в области кишечного анастомоза наблюдались у 5/10 (50 %) в группе анастомозов с применением АОТ и у 5/10 (50 %) в контрольной группе, при макроскопическом исследовании образовавшиеся спайки были плотной консистенции с преобладали плоскостных и пленчатых сращений, встретившиеся в 50 % (5) в группе с применением АОТ и 40 % (4) в контрольной группе. Тяжевые спайки встретились в 10 % (1) случаях в контрольной группе исследования (Рисунок 18). Спайки, разделялись путем диссекции тупым или острым способом [89].

При оценке выраженности спаечного процесса по шкале Van der Ham и соавт., учитывающей морфологические типы образовавшихся сращений, были получены следующие балльные значения (Таблица 3).



Рисунок 18 – Область контрольного анастомоза на 14-е сутки послеоперационного периода, визуализирован спаечный конгломерат между зоной кишечного анастомоза и петлей тонкого кишечника и сальника

Таблица 3 – Оценка спаечного процесса в динамике послеоперационного периода (шкала Van der Ham и соавт.)

Период исследования	Анастомоз с применением АОТ (балл)	Контрольный анастомоз (балл)	Значимость различий
3-и сутки	1 [1–1]	1 [1–2]	$U = 13^*; p = 0,471$
7-е сутки	1 [1–2]	1 [1–2]	$U = 19,5^*; p = 0,889$
14-е сутки	1 [1–2]	1 [1–2]	$U = 11,5^*; p = 0,92$
* – U-критерий Манна – Уитни по отношению к контрольной группе.			

Показатели оценки выраженности спаечного процесса на 3-и, 7-е, 14-е сутки послеоперационного периода (Рисунок 19) показали отсутствие значимого различия с контрольной группой анастомозов.

Оценка уровня спаечного процесса (УСП) в зоне кишечного анастомоза применена ранее разработанная математическая формула А. А. Воробьевым и соавт. (2003) [54], учитывающего суммарный объем образовавшихся сращений показала следующие результаты:

– на 3-и сутки послеоперационного периода УСП в области контрольного анастомоза составил $0,036 [0,032–0,08] \text{ см}^3$, а в зоне анастомоз с применением АОТ $0,044 [0,025–0,059] \text{ см}^3$;

– на 7-е сутки послеоперационного периода УСП в области контрольного анастомоза составил 0,069 [0,066–0,077] см³, а в зоне анастомоз с применением АОТ 0,084 [0,082–0,085] см³;

– на 14-е сутки послеоперационного периода УСП в области контрольного анастомоза составил 0,128 [0,108–0,14] см³, а в зоне анастомоз с применением АОТ 0,156 [0,144–0,16] см³.

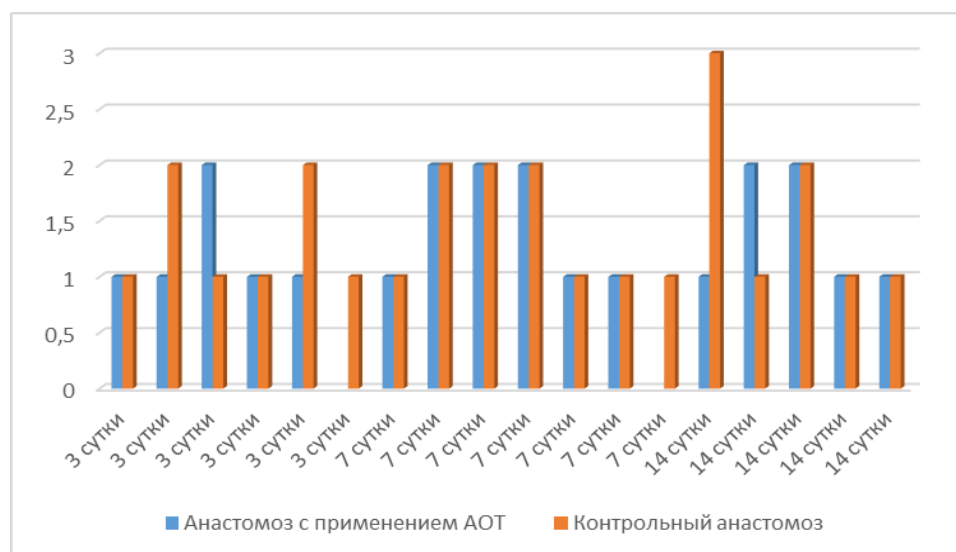


Рисунок 19 – Выраженность послеоперационного спайкообразования в динамике заживления анастомозов контрольной группы и группы сравнения

При анализе полученных данных отмечалась тенденция нарастания УСП в зоне анастомоза к 14-м суткам послеоперационного периода в обеих группах, однако в группе анастомозов с применением АОТ на 7-е и 14-е сутки исследования УСП был статистически значимо ниже, что демонстрирует потенциал аутоплазмы снижать уровень адгезиогенеза при предложенном способе ее введения (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровень послеоперационного спаечного процесса в динамике послеоперационного периода

Период исследования	УСП анастомоз с применением АОТ (см ³)	УСП контрольный анастомоз (см ³)	Значимость различий
3-и сутки	0,036 [0,032–0,08]	0,044 [0,025–0,059]	U = 14,5*; p > 0,05
7-е сутки	0,069 [0,066–0,077]	0,084 [0,082–0,085]	U = 5,5*; p < 0,05
14-е сутки	0,128 [0,108–0,14]	0,156 [0,144–0,16]	U = 2*; p < 0,05
* – U-критерий Манна – Уитни по отношению к контрольной группе.			

3.2.2. Оценка индекса стенозирования зон кишечного анастомоза в динамике послеоперационного периода

При макроскопической оценке состояния просвета кишечных анастомозов в динамике послеоперационного периода и процесса их репарации нами определялся индекс стенозирования (далее – ИС) (Таблица 5, Рисунок 20).

На 3-и сутки послеоперационного периода в обеих группах исследования отмечалось значительное сужение просвета анастомозов, что было связано с сохраняющимися признаками воспалительного процесса (отек подслизистого и мышечного слоев стенки кишки, гиперемия). Однако в сравнительном аспекте ИС в группе анастомозов с применением АОТ был статистически значимо ниже, составив 12,52 [9,82–15,76] %, тогда как в контрольной группе он составлял 29,22 [22,6–33,33] % ($p < 0,01$). В динамики дальнейшего послеоперационного периода отмечалась тенденция к снижению ИС в обеих группах исследования, что объяснимо снижением выраженности местного послеоперационного воспалительного ответа тканей (Рисунок 20). При этом на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода сохранялась статистически значимая разница ИС кишечных анастомозов с применением АОТ, отражающая существенно меньшее значение сужения проходимости зоны наложения кишечных швов. Так, на 7-е сутки послеоперационного периода ИС составил в контрольной группе 17,09 [12,26–21,3] %, тогда как в группе сравнения 12 [6,07–13,04] % ($p = 0,034$). На 14-е сутки макроскопические признаки воспалительного отека в зоне анастомоза были минимальны, при этом ИС в контрольной группе 13,04 [12,00–14,8] %, тогда как в группе сравнения 9,55 [8,52–11,5] % ($p < 0,05$).

Таблица 5 – Результаты оценки индекса стенозирования в динамике послеоперационного периода

Период исследования	Анастомоз с применением АОТ (%)	Контрольный анастомоз (%)	Значимость различий
3-и сутки	12,52 [9,82–15,76]	29,22 [22,6–33,33]	$U = 9^*$; $p < 0,01$
7-е сутки	12 [6,07–13,04]	17,09 [12,26–21,3]	$U = 21,5^*$; $p = 0,034$
14-е сутки	9,55 [8,52–11,5]	13,04 [12,00–14,8]	$U = 21,5^*$; $p < 0,05$
Примечание: * – U-критерий Манна – Уитни по отношению к контрольной группе.			

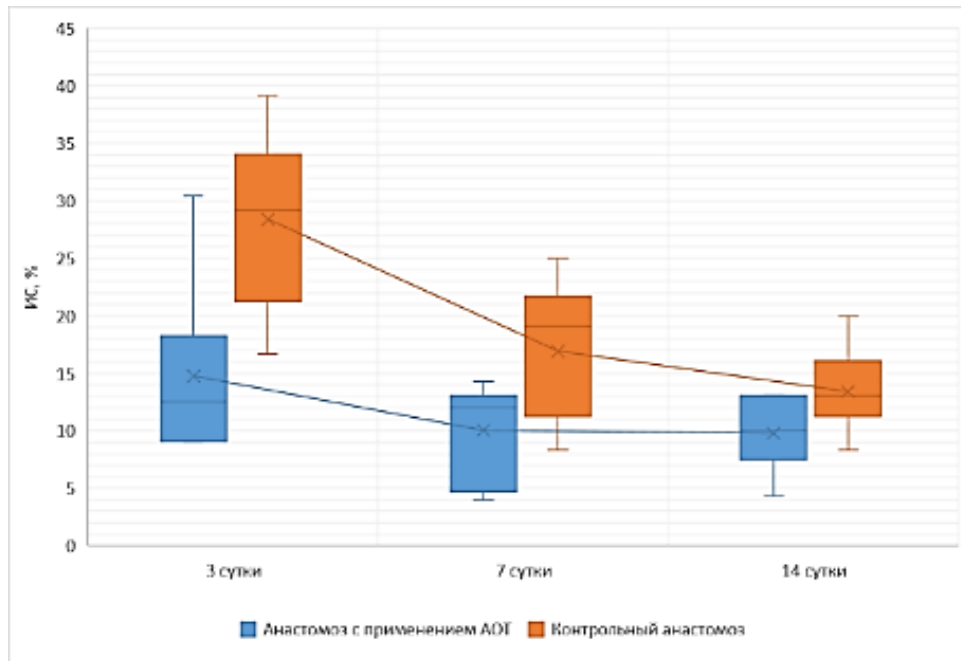


Рисунок 20 – Динамика индекса стенозирования кишечных анастомозов контрольной группы и группы сравнения в послеоперационном периоде

Таким образом, макроскопическая картина в зонах экспериментальных анастомозов контрольной группы и группы сравнения показали отсутствие признаков их несостоятельности. При этом целесообразно учесть высокую зависимость данного критерия от технических навыков оператора. В условиях стандартизации условий и технического приема наложения кишечных анастомозов, включая выполнение экспериментальной модели одним оператором, исследование динамики послеоперационного адгезиогенеза в сравнительном аспекте показало сопоставимые значения выраженности образовавшихся спаек разных морфологических типов, однако их объем (УСП) имел тенденцию к снижению в группе сравнения. При этом в исследовании доказано отсутствие эффекта АОТ потенцировать спаечный процесс при ее инъекционном введении в мышечной слой кишечной стенки дистального и проксимального участков кишечного анастомоза. Оценка индекса стенозирования дигестивных анастомозов в динамике послеоперационного периода свидетельствует о статистически значимом снижении показателя сужения просвета анастомозов в группе с применением АОТ. Полученные данные явились основанием для углубленного исследования особенностей течения послеоперационной репаративной

регенерации кишечных анастомозов в условиях инъекционного применения АОТ. С этой целью нами проведено гистологическое исследование кишечных анастомозов и функциональное исследование состояния локального кровотока в динамике послеоперационного периода.

3.3 Гистологическая характеристика репарации однорядных кишечных анастомозов при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и без неё в динамике послеоперационного периода

Для сравнительной оценки динамики регенерации кишечного анастомоза в группе без использования аутоплазмы и при ее инъекционном применении проведено морфологическое исследование гистологических препаратов стенки тонкой кишки, взятых в зонах наложения кишечных анастомозов, на 3-и сутки и в динамике его заживления на 7-е и 14-е сутки. При микроскопическом исследовании гистологическая картина сравнивалась с интактной кишечной стенкой. Микроскопическая (гистологическая) оценка динамики регенерации кишечного анастомоза без и с использованием АОТ на 3-и, 7-е и 14-е сутки в сравнении с гистологической картиной интактного кишечника экспериментального животного показала следующие результаты (Рисунок 21, 22).

На 3-и сутки в группе без применения аутоплазмы слизистая и подслизистая оболочки, примыкающие к зоне анастомоза, и сам анастомоз характеризовались выраженным отеком (+++) и очаговой десквамацией поверхностного эпителия (Рисунок 21). Отмечались признаки выраженной воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации (+++), представленной лейкоцитами (+++), с примесью лимфоцитов (++). Выявлены признаки нарушения кровообращения в виде полнокровия сосудов (+++) и единичных тромбозов (+). Наблюдались обширные и очаговые кровоизлияния, затрагивающие не только зону анастомоза, но и подслизистый, мышечный и серозный слои, местами с нитями фибрина. В подслизистом слое визуализировались солитарные фолликулы с гиперплазией.

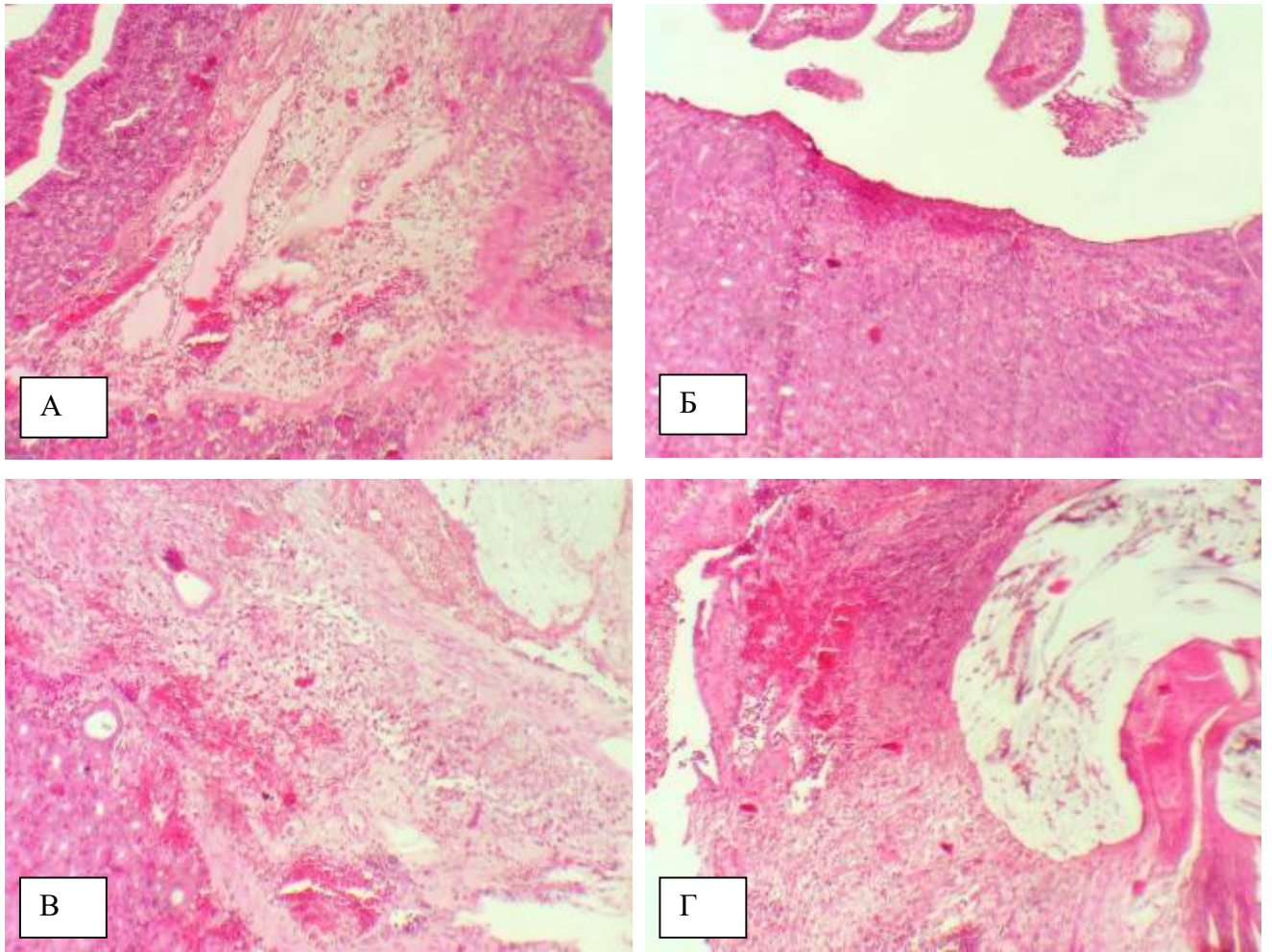


Рисунок 21 – Микропрепарат анастомоза тонкого кишечника, группа без применения аутоплазмы (3 сутки): А, В, Г – воспалительная лимфогистиоцитарная инфильтрация, полнокровие и единичные тромбозы сосудов; Б – признаки десквамации поверхностного эпителия. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 40$

На 3-и сутки в группе с интраоперационной инъекцией аутоплазмы слизистая оболочка, подслизистый слой в зоне анастомоза характеризовались выраженным отеком (+++) (Рисунок 22). Слизистая была густо наполнена ворсинками, отмечалось увеличение количества бокаловидных клеток. В слизистой и подслизистом слоях в области анастомоза отмечалась умеренная воспалительная инфильтрация (++), представленная лейкоцитами (+++), с примесью лимфоцитов (+) и эозинофилов (+). Отмечены умеренно выраженные признаки расстройства кровообращения (++) в виде полнокровия, отмечались единичные кровоизлияния) (Рисунок 22).

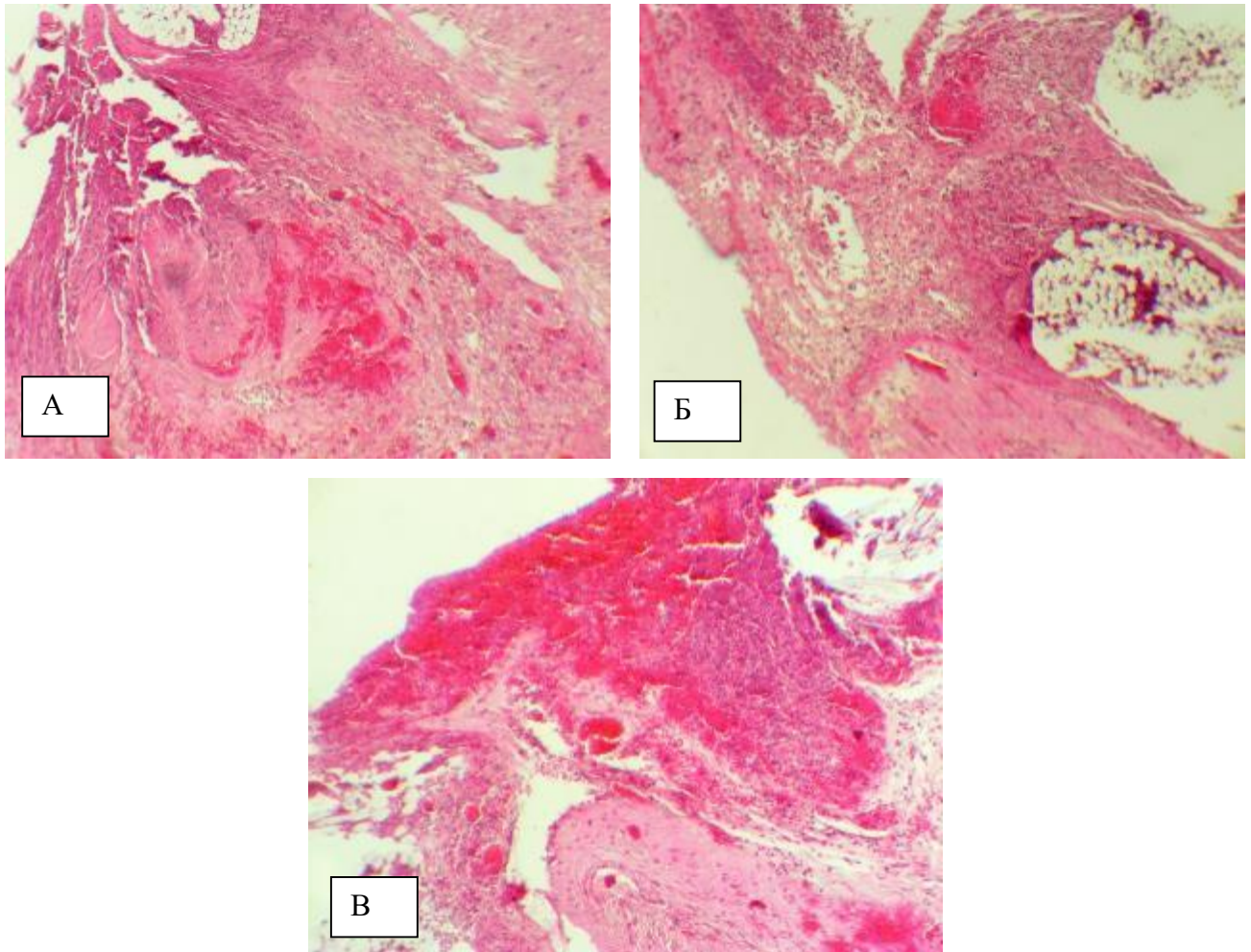


Рисунок 22 – Микропрепарат анастомоза тонкого кишечника, группа с интраоперационной инъекцией аутоплазмы (3 сутки): А, Б – выраженный отек, умеренная лейкоцитарная инфильтрация; В – полнокровие сосудов, признаки кровоизлияний. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 40$

На 7-е сутки, в группе без применения аутоплазмы, в слизистой оболочке наблюдались единичные очаги десквамации, местами покрытые фибрином. Сохранялся отек (+++), распространяющийся на все слои кишечной стенки, сопровождающийся выраженной (+++) смешанно-клеточной инфильтрацией, состоящей из полиморфно-клеточных лейкоцитов (+++), моноцитов, эозинофилов (+++), плазмоцитов и фибробластов (+) [89]. Сохранялись морфологические признаки нарушения микроциркуляции в виде очаговых кровоизлияний, стаза и тромбоза сосудов (Рисунок 23).

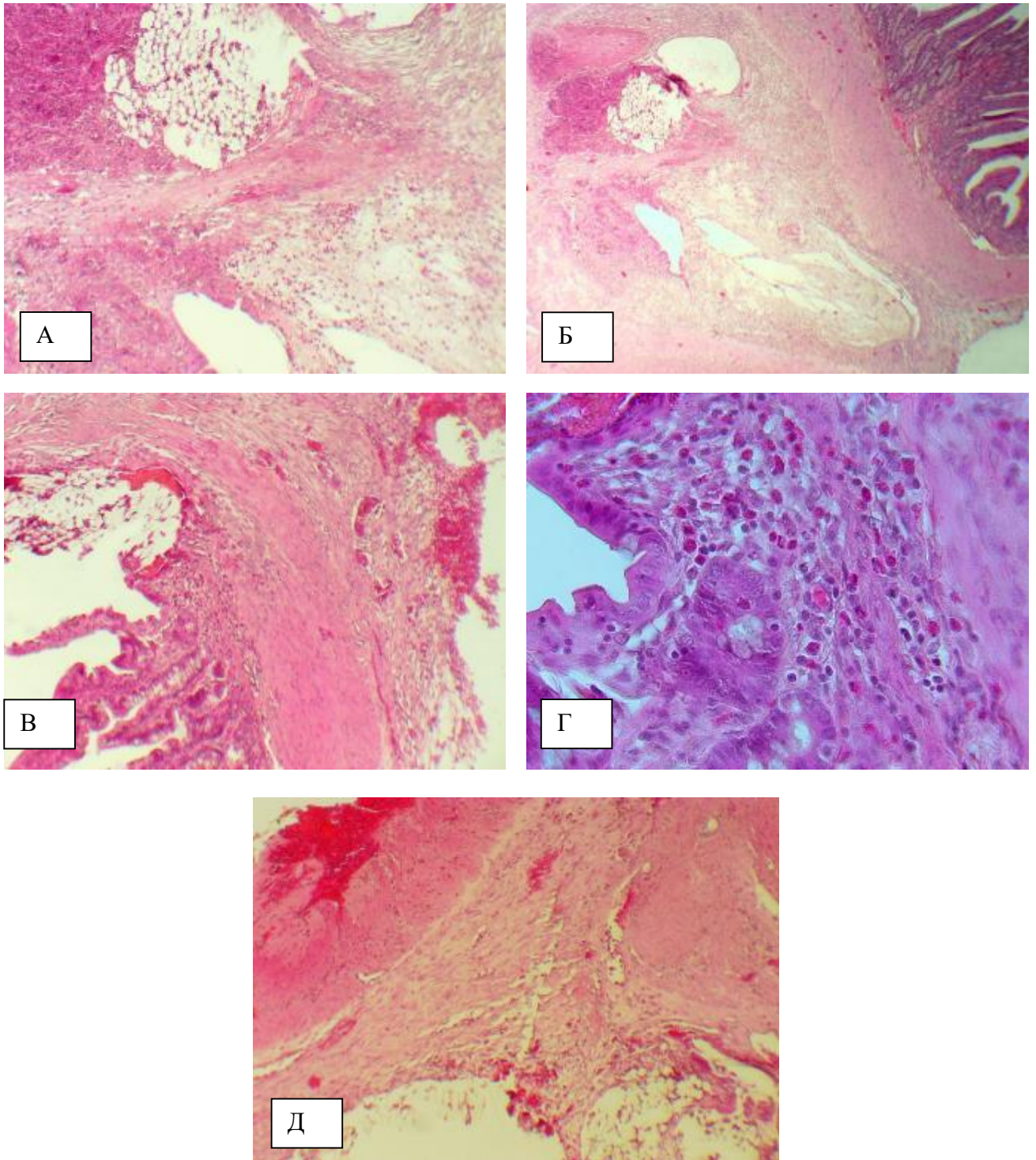


Рисунок 23 – Микропрепарат анастомоза тонкого кишечника, группа без применения аутоплазмы (7-е сутки): А, Б – отек всех слоев кишечной стенки; В, Г – смешанно-клеточной инфильтрация (полиморфно-клеточные лейкоциты, моноциты, эозинофилы, плазмоциты, фибробласты); Д – очаговые кровоизлияния, стаз и тромбоз сосудов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 40$, микропрепарат Г. Ув. $\times 60$

На 7-е сутки в группе с интраоперационной инъекцией аутоплазмы слизистая оболочка не имела признаков деструкции. Отмечалась слабовыраженная

гиперплазия бокаловидных клеток. По периметру анастомоза прослеживалась линия новообразованной грануляционной ткани (++), с большим количеством молодых вновь образованных кровеносных сосудов (++) (Рисунок 24).

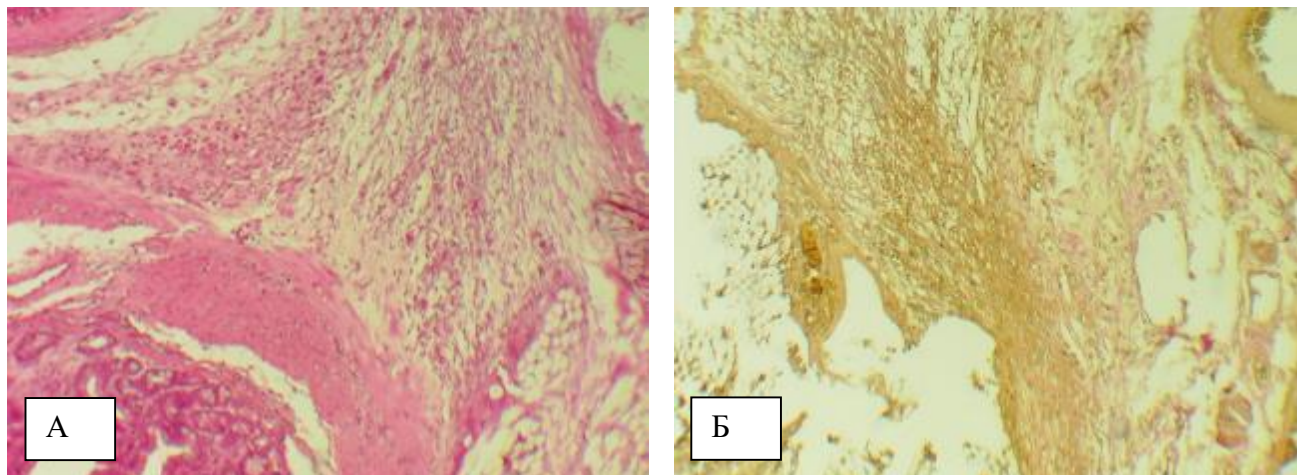


Рисунок 24 – Микропрепарат анастомоза тонкого кишечника, группа с интраоперационной инъекцией аутоплазмы (7-е сутки): А – новообразованные кровеносные сосуды. Окраска гематоксилин-эозином. Ув $\times 40$; Б – новообразованная грануляционная ткань. Окраска Ван – Гизон. Ув. $\times 40$

На 7-е сутки в группе с интраоперационной инъекцией аутоплазмы со стороны серозной оболочки обнаруживалось начало созревания грануляционной ткани. Новообразованная грануляционная ткань была обильно представлена фибробластами и гистиоцитами (+++) (Рисунок 24Б). Умеренно-выраженная воспалительная реакция отмечалась преимущественно в зоне анастомоза (++) и характеризовалась преобладанием мононуклеарных элементов над полиморфноядерными лейкоцитами.

В смешанном клеточном составе преобладали макрофаги, лимфоциты и эозинофилы (Рисунок 25).

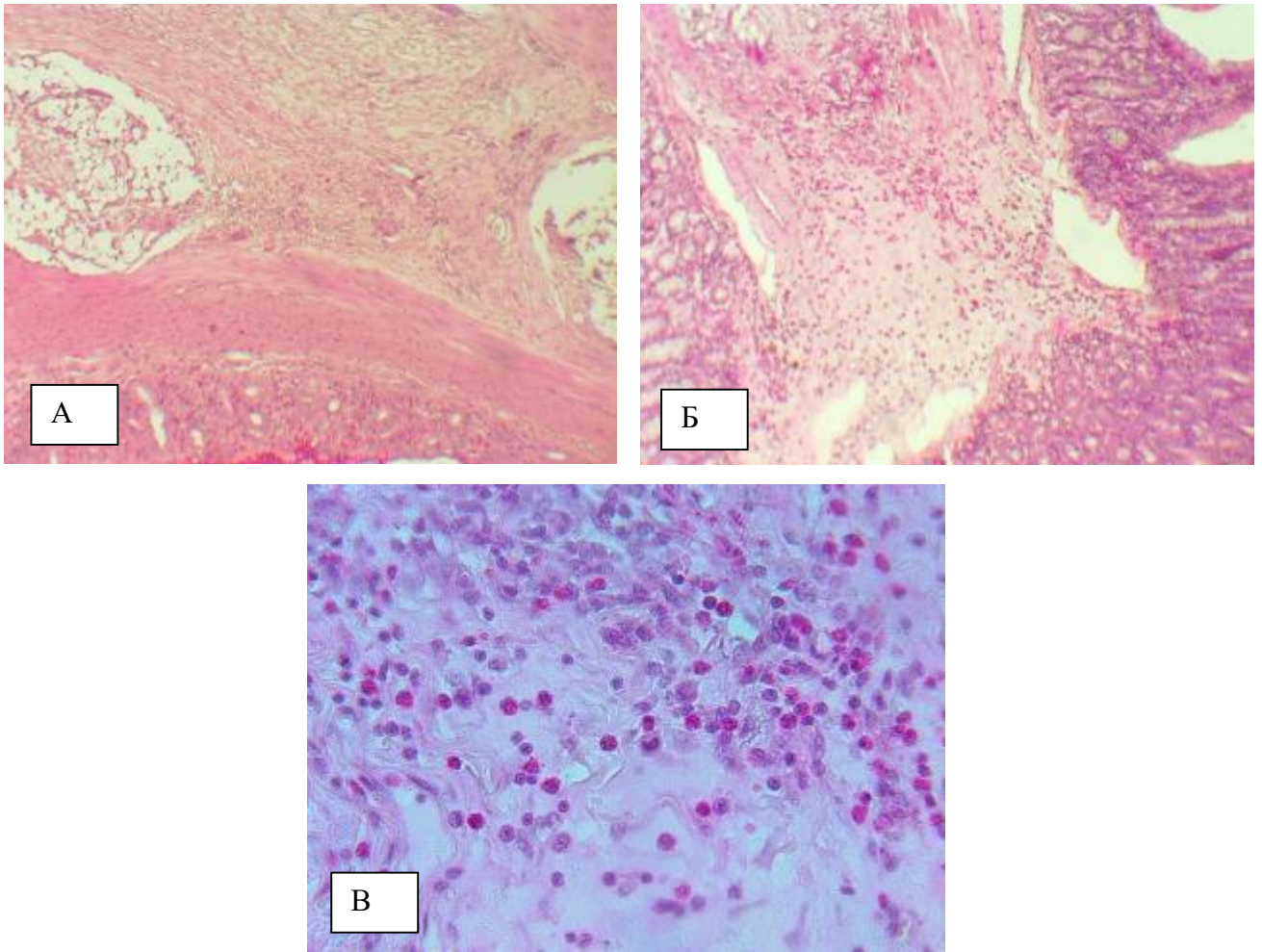


Рисунок 25 – Микропрепарат анастомоза тонкого кишечника, группа с интраоперационной инъекцией аутоплазмы (7 сутки): А, Б – умеренно-выраженная воспалительная реакция с преобладанием мононуклеарных элементов над полиморфноядерными лейкоцитами. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 40$; В – смешанный клеточный состав с преобладанием макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 60$

На 14-е сутки в группе без применения аутоплазмы в зоне анастомоза обнаруживались нечеткие очертания грануляционной ткани (+) с признаками новообразования сосудов (+). Сохранялась распространенная воспалительная смешанная инфильтрация (++), представленная макрофагами, примесью эозинофилов. В 60 % препаратов сохранялись признаки геморрагий (Рисунок 26).

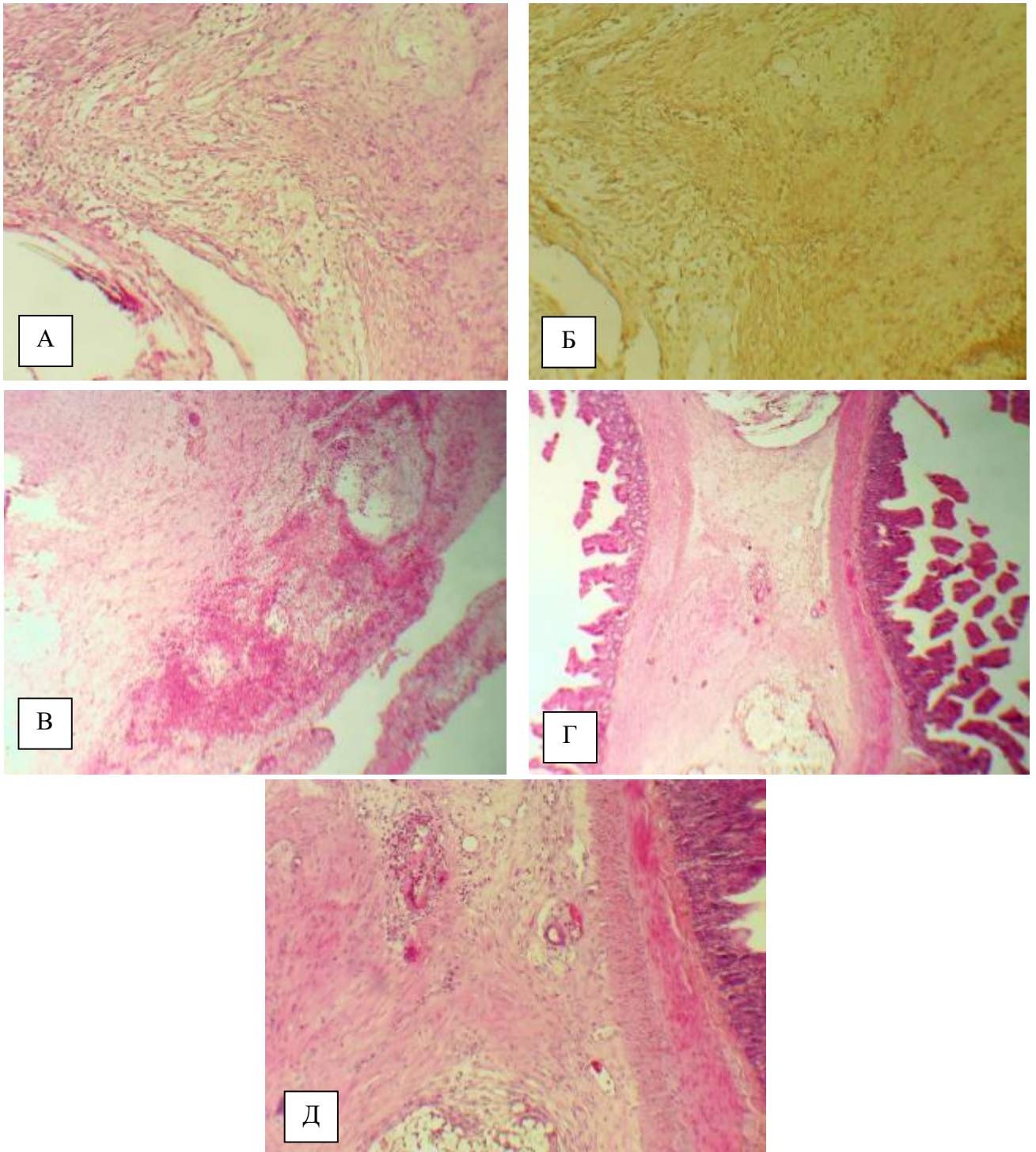


Рисунок 26 – Микропрепарат анастомоза тонкого кишечника, группа без применения аутоплазмы (14-е сутки): А, В – распространенная воспалительная смешанная инфильтрация, геморрагии; Б, Г, Д – признаки грануляционной ткани и новообразования сосудов. Окраска гематоксилин-эозином, Ван – Гизон. Ув. $\times 40$

На 14-е сутки в группе с применением аутоплазмы в зоне анастомоза обнаруживались выраженные признаки формирования грануляционной ткани (+++) с признаками новообразования сосудов (+++). Зона анастомоза была четко

очерчена грануляционной тканью с обилием фибробластов и сетью новообразованных кровеносных сосудов. Со стороны серозной оболочки обнаруживались участки с рыхлыми коллагеновыми волокнами, при окраске по Ван-Гизону – положительная реакция (Рисунок 27).

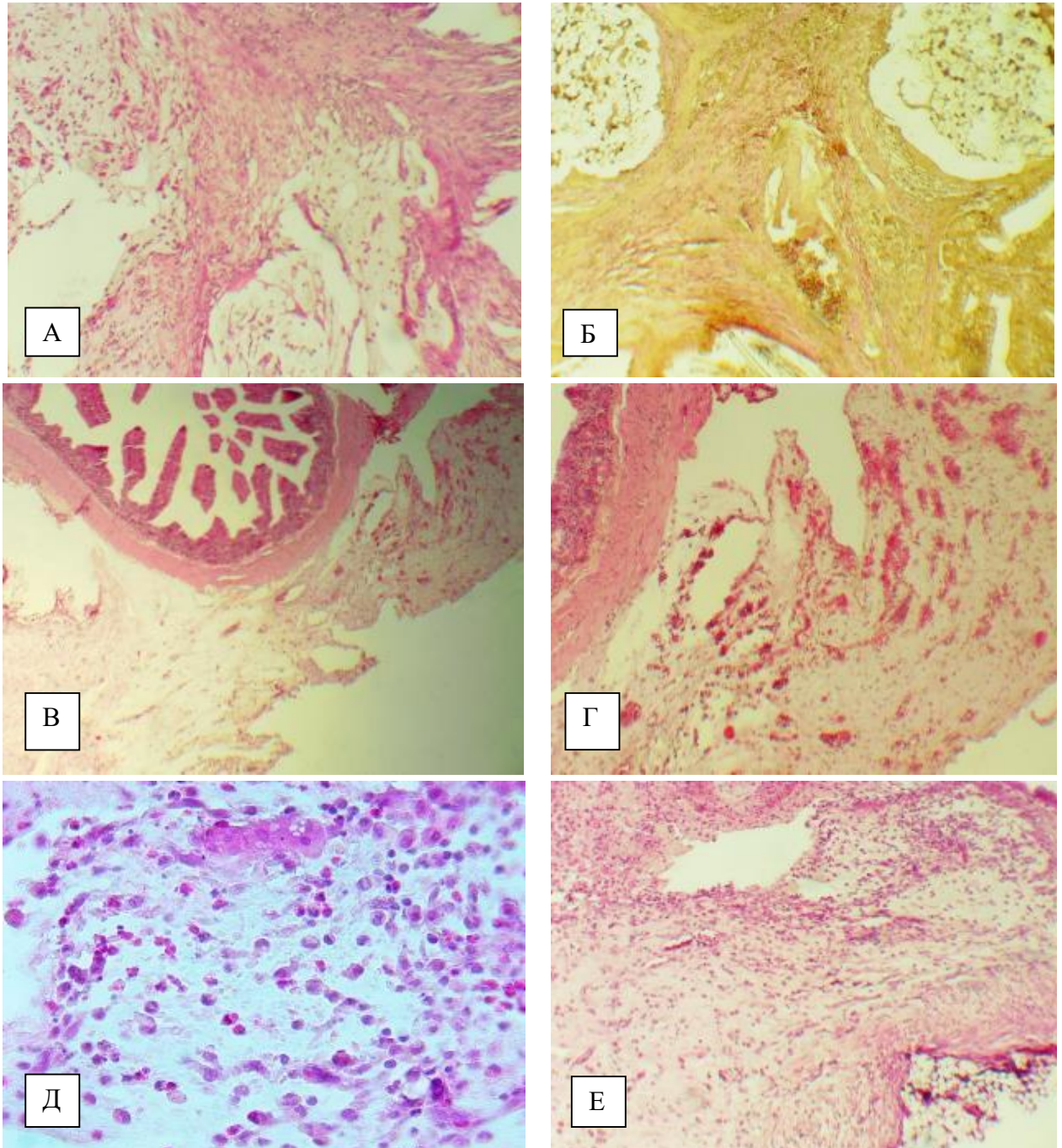


Рисунок 27 – Микропрепарат анастомоза тонкого кишечника, группа с интраоперационной инъекцией аутоплазмы (14-е сутки): А, Б – выраженные признаки формирования грануляционной ткани; В, Г – признаки выраженного новообразования сосудов; Д, Е – слабо выраженная воспалительная смешанная инфильтрация, представленная макрофагами и лимфоцитами. Окраска гематоксилин-эозином, Ван – Гизон. Ув. $\times 40$. Микропрепарат Д, Ув. $\times 60$

В 40 % микропрепаратов зоны анастомоза отмечались признаки слабо выраженной воспалительной смешанной инфильтрации (+), представленной макрофагами и лимфоцитами.

Таким образом, полученные данные гистологического исследования свидетельствуют о способности АОТ ускорять морфологические признаки регенерации кишечного анастомоза и клеточную пролиферацию соединительной ткани, существенно стимулировать неоангиогенез и снижать длительность проявления признаков воспалительного ответа в зоне кишечного анастомоза. Полученная гистологическая характеристика послеоперационной репарации кишечных анастомозов на фоне ее стимуляции интраоперационным введением АОТ обосновывает данные макроскопических методов исследования, показавших влияния нового способа на снижение объема адгезиогенеза (УСП) и индекса стенозирования анастомозов за счет повышения микроциркуляции.

3.4. Сравнительная характеристика функционального состояния локального кровотока и перфузии тканей при местном инъекционном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и без неё в динамике послеоперационной репарации дигестивного анастомоза

Оценка состояния локального кровотока и перфузии тканей с использованием ЛДФ выполнялась интраоперационно на 3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода. Для получения эталонных данных перфузии тканей кишечника экспериментального животного ЛДФ измерения выполнялись интраоперационно с использованием одномоментно второго датчика, расположенного в области интактного кишечника.

Протокол исследования микроциркуляции с помощью ЛДФ включал:

- 1) определение средней величины потока крови в интервалах времени регистрации – M (пф. ед.);
- 2) определение среднего колебания перфузии относительно среднего потока крови $M - \sigma$ (пф. ед.) или СКО;

3) определение коэффициента вариации – К (%).

При оценке ЛДФ-грамм интактного кишечника были получены эталонные значения основных показателей:

- показатель микроциркуляции (М) – 29,31 [28,21–30,81] пф. ед.;
- коэффициент вариации (Kv) – 6,35 [3,90–8,81] %;
- среднее колебание перфузии относительно среднего потока крови, σ – 1,76 [1,12–2,57] пф. ед.

При анализе ЛДФ-грамм в раннем послеоперационном периоде (3-и сутки) получены данные представленные в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели состояния микроциркуляторного русла в области кишечного анастомоза в раннем (3 сутки) послеоперационном периоде

Показатели	Контрольный анастомоз	Анастомоз с применением АОТ	Значимость различий
М, пф. ед.	4,42 [3,41–5,24]	10,10 [7,22–12,27]	$U = 8,5^*; p < 0,0001$
Kv, %	7,23 [6,7–8,26]	7,87 [7,46–11,35]	$U = 108,5^*; p = 0,014$
σ , пф. ед.	0,37 [0,20–0,64]	0,69 [0,46–1,32]	$U = 102^*; p = 0,008$
* – U-критерий Манна – Уитни по отношению к контрольной группе.			

В раннем (3-и сутки) послеоперационном периоде в обеих группах исследования отмечается значительное снижение среднего потока перфузии крови и снижение локального кровотока в области кишечных анастомозов по сравнению со значениями интактного кишечника (Рисунок 28), что связано с ухудшением перфузии тканей кровью в области анастомозов, однако при сравнительной оценки показателей микроциркуляции в группе исследования с применением аутоплазмы в зоне анастомоза (10,10 [7,22–12,27] пф. ед.) и группы контроля (4,42 [3,41–5,24] пф. ед.) наблюдалось увеличение тканевого кровотока в 2,3 раза ($p < 0,0001$), что свидетельствует о формировании в области анастомозов с применением АОТ более лучших условий перфузии тканей.

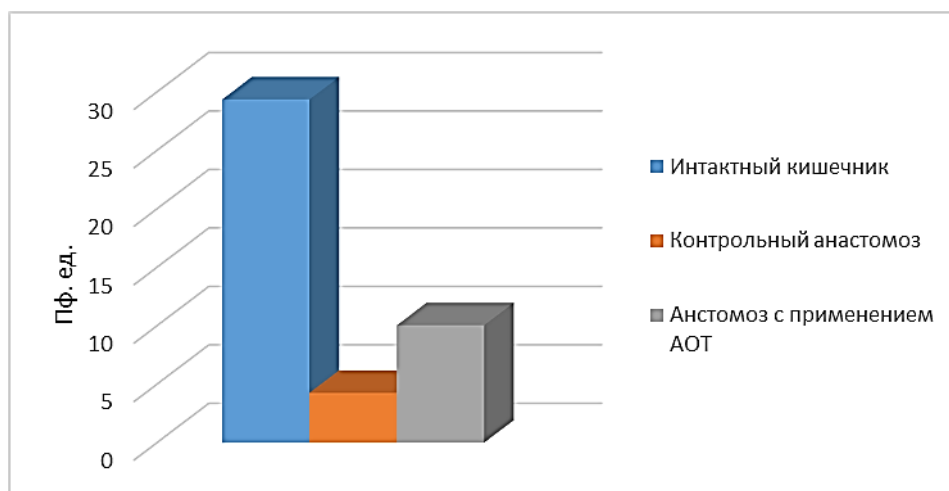


Рисунок 28 – Средние значения перфузии тканей кровью (3-и сутки послеоперационного периода)

Уровень «флакса» на 3-и сутки послеоперационного периода был снижен в обеих группах исследования, однако при сравнительном анализе в области анастомоза без применения аутоплазмы (0,37 [0,20–0,64] пф. ед.) он был в 1,9 раз меньше ($p = 0,008$), чем в группе анастомозов с применением АОТ (0,69 [0,46–1,32] пф. ед.).

Определялся прирост коэффициента вариации, однако в области контрольного анастомоза его значение было меньше по сравнению с экспериментальной группой (7,87 [7,46–11,35] %), при этом данная разница являлась статистически значимой ($p = 0,014$).

Одновременно определялось увеличение величины K_v (%) в области кишечного анастомоза с применением АОТ на 8,13 %, что связано с повышением среднего колебания перфузии относительно значения среднего потока перфузии крови в результате активации эндотелиальной секреции, миогенного и нейрогенного механизмов контроля, свидетельствуя об увеличении вазомоторной активности сосудов [64].

При анализе ЛДФ-грамм на 7-е сутки послеоперационного периода были получены показатели, характеризующие состояние системы микроциркуляции в исследуемых группах (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели состояния микроциркуляции в области кишечного анастомоза на 7 сутки послеоперационного периода

Показатели	Контрольный анастомоз	Анастомоз с применением АОТ	Значимость различий
М, пф. ед.	14,48 [13,71–15,23]	17,97 [16,81–19,1]	$U = 3^*; p < 0,0001$
Kv	7,06 [5,18–8,22]	8,29 [6,88–10,15]	$U = 122,5^*; p = 0,038$
σ , пф. ед.	1,12 [0,88–1,63]	1,51 [1,18–1,89]	$U = 127^*; p < 0,05$
* – U-критерий Манна – Уитни, по отношению к контрольной группе.			

При изучении показателей базального кровотока на 7-е сутки послеоперационного периода отмечалась положительная динамика по всем показателям, однако разница показателей, характеризующих состояние микроциркуляции по сравнению с интактным кишечником, оставалась значимой. Показатель среднего потока перфузии крови M в группе кишечных анастомозов с применением АОТ была на 3,49 пф. ед. больше, чем в группе без применения АОТ ($p < 0,0001$) (Рисунок 29).

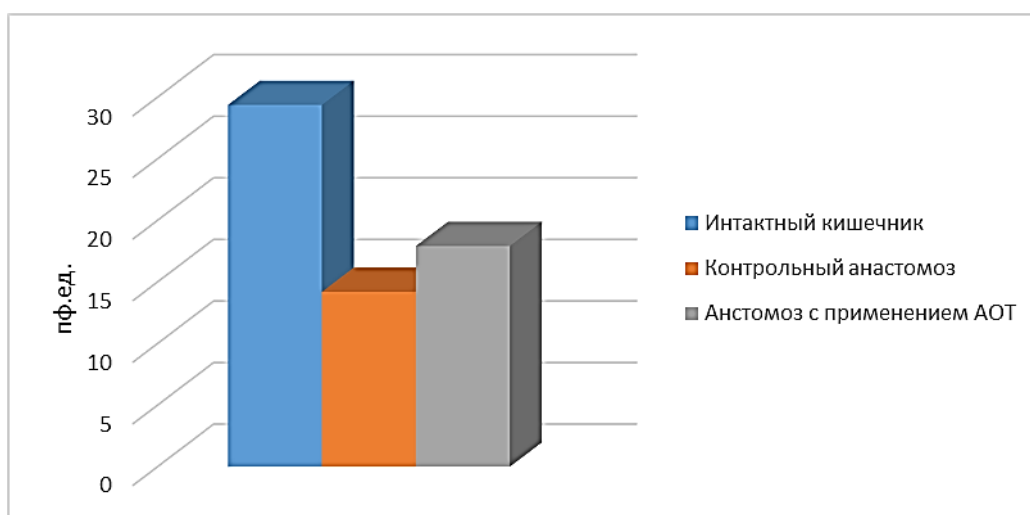


Рисунок 29 – Средние величины перфузии тканей кровью (7 сутки послеоперационного периода)

На 7-е сутки послеоперационного периода сохранялось статистически значимое увеличение коэффициента вариации в группе анастомозов с применением АОТ. Коэффициент вариации в группе анастомозов с применением

АОТ приближался к значению интактного кишечника. Сохранение увеличенного показателя данного коэффициента свидетельствует о повышенной вазомоторной активности сосудов в опытной группе. Оценка уровня среднего квадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения в группе с интраоперационным применением АОТ (1,51 [1,18–1,89] пф. ед.) на 25,83 % была выше, чем в группе контроля (1,12 [0,88–1,63] пф. ед.), данная разница является статистически значимой ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении функционирования механизмов модуляции тканевого кровотока [64].

При анализе ЛДФ-грамм на 14-е сутки послеоперационного периода были получены показатели, характеризующие состояние системы микроциркуляции в исследуемых группах (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели состояния микроциркуляции в области кишечного анастомоза на 14-е сутки послеоперационного периода

Показатели	Контрольный анастомоз	Анастомоз с применением АОТ	Значимость различий
М, пф. ед.	19,89 [18,86–21,70]	22,36 [21,41–23,31]	$U = 112^*$; $p = 0,011$
K_v	5,33 [4,17–7,98]	5,61 [4,82–6,60]	$U = 185^*$; $p = 0,697$
σ , пф. ед.	1,19 [0,88–1,42]	1,40 [1,18–1,71]	$U = 114^*$; $p = 0,021$
* – U-критерий Манна – Уитни по отношению к контрольной группе.			

На 14-е сутки в обеих группах исследования показатели микроциркуляции в области кишечных анастомозов приближались к значениям интактного кишечника (Рисунок 30).

В группе с применением АОТ в зоне анастомоза показатель среднего потока перфузии крови на 11,05 % был выше, чем в группе без применения АОТ ($p = 0,011$). Величина среднего квадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока в группе анастомозов с применением АОТ в 1,2 раза выше значений, чем в области анастомоза без применения АОТ, что свидетельствует об улучшении функционирования механизмов модуляции тканевого кровотока.

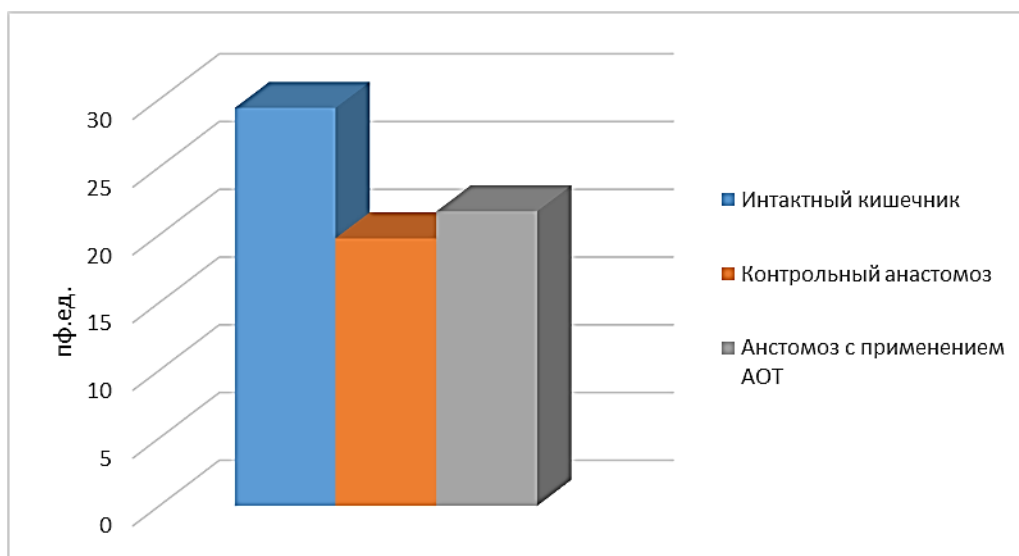


Рисунок 30 – Средние величины перфузии тканей кровью (14-е сутки послеоперационного периода)

При оценке динамики показателей микроциркуляции отмечалась положительная динамика величины среднего потока перфузии крови (М) в раннем (3-и сутки) и позднем (7-е, 14-е сутки) послеоперационном периоде (Рисунок 31). При этом наибольшее увеличение показателей базального кровотока и перфузии тканей области дигестивного анастомоза с применением АОТ наблюдалось в раннем послеоперационном периоде (3-и сутки), тогда как в области контрольных анастомозов отмечалось максимальное снижение перфузии ткани [39].

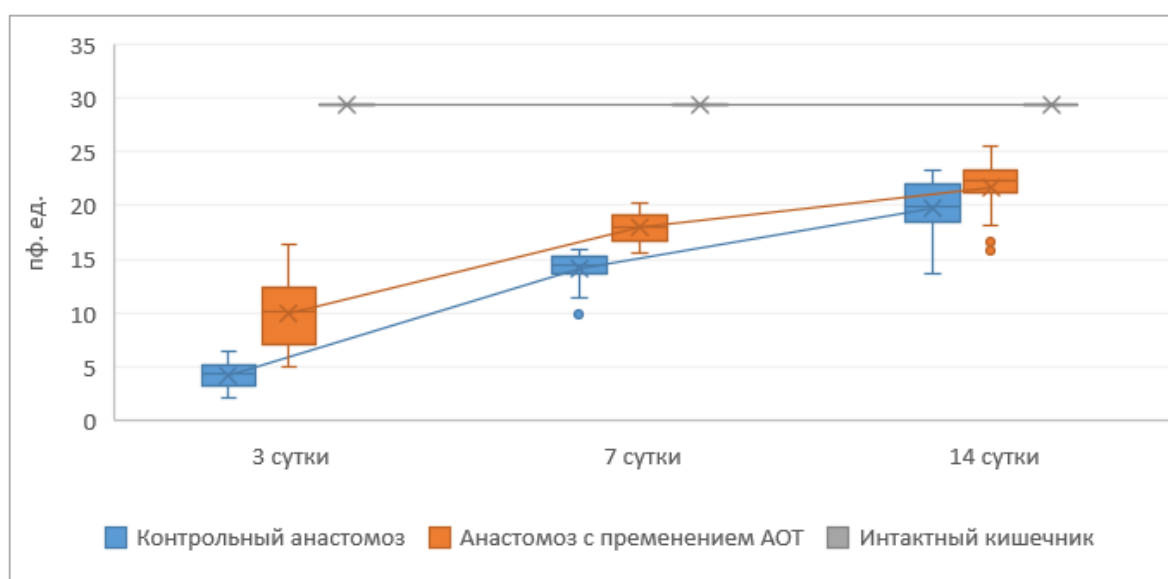


Рисунок 31 – Динамика средней величины перфузии тканей кровью в раннем и позднем послеоперационном периоде

При оценке динамики уровень «флакса» на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода была получена статистически значимая разница, а показатель СКО приближались к значениям интактного кишечника к 14-м суткам (Рисунок 32). Показатель коэффициента вариации на 3-и и 7-е сутки оставался выше в группе сравнения с выравниванием значений к 14-м суткам послеоперационного периода (Рисунок 33).

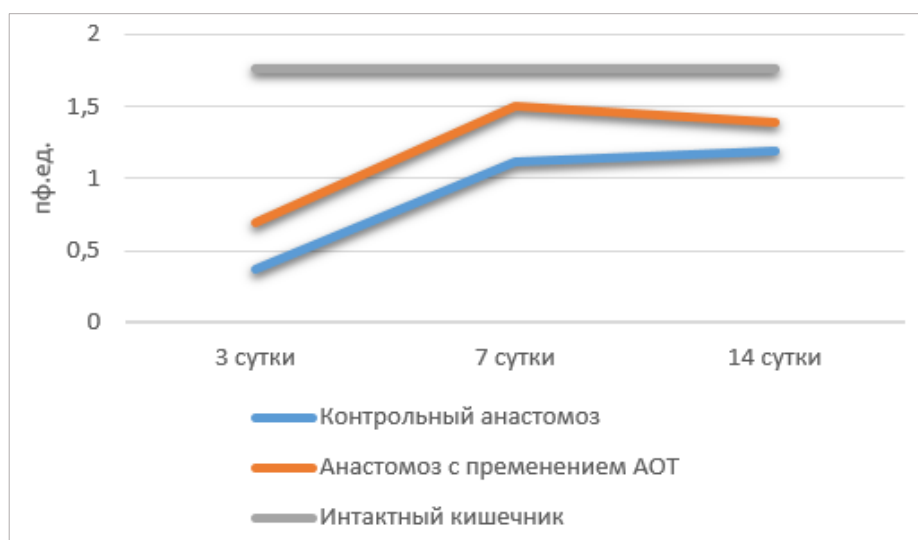


Рисунок 32 – Динамика «флакса», среднего квадратичного отклонения амплитуды колебания кровотока от среднего арифметического значения M в раннем и позднем послеоперационном периоде

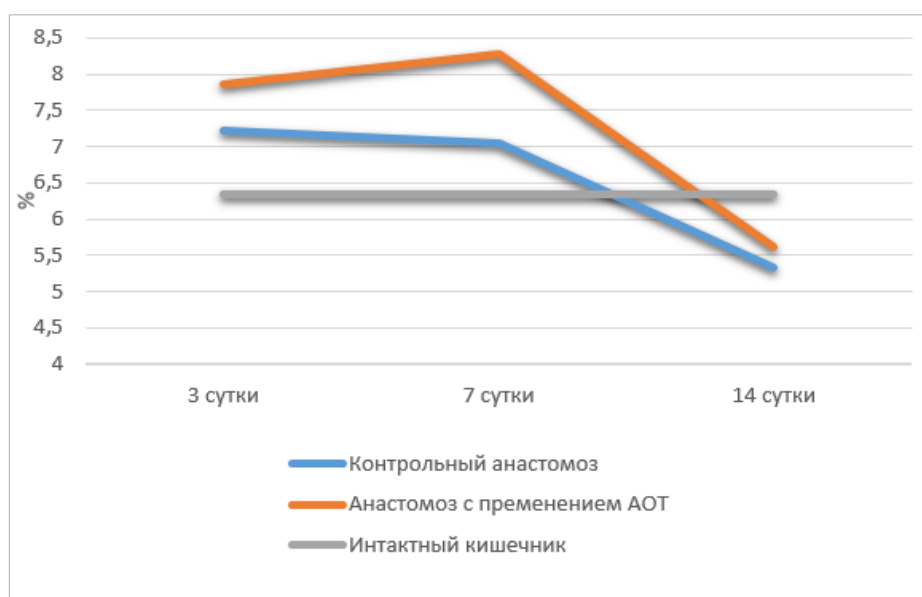


Рисунок 33 – Динамика коэффициента вариации в раннем и позднем послеоперационном периоде

Таким образом, при изучении параметров ЛДФ-метрии определяется увеличение перфузии ткани в области анастомоза с интраоперационным применением АОТ на всем периоде наблюдения, с наибольшим увеличением показателей ЛДФ в зоне дигестивного анастомоза с применением АОТ в раннем послеоперационном периоде. Полученные данные свидетельствуют об улучшении микроциркуляции ткани в послеоперационном периоде в области анастомоза с применением АОТ за счет стимуляции более раннего процесса свидетельствуя о формировании более лучших условий перфузии тканей, что снижает ишемию и позволяет ускорить регенерацию ткани в области анастомозов с интраоперационным введением АОТ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на значительные достижения в хирургии желудочного-кишечного тракта, исследования, посвященные вопросам регенерации кишечных анастомозов и разработки новых методов ее стимуляции, до настоящего времени не теряют своей актуальности. Актуальность связана с возможностью развития серьезного осложнения раннего и позднего послеоперационного периода – несостоятельностью дигестивных анастомозов, имеющей высокий процент летальности.

Оценивая факторы риска развития несостоятельности кишечных анастомозов, даже в случае их технически безупречного выполнения, существует ряд причин биологической несостоятельности, в основе которых лежат патологические состояния, сопровождающиеся нарушением тканевой перфузии/ишемии, морфо-функциональные изменения приводящие к снижению регенераторного потенциала тканей: хронические заболевания, старческий возраст, особенности минно-взрывных и огнестрельных ранений [11, 13, 14, 44, 51, 70, 115, 169]. Актуальность проблемы явилась основанием для проведения нами научного поиска, формирования гипотезы и проведения исследований, направленных на разработку новых подходов к стимуляции процесса заживления кишечных анастомозов и их обоснованию.

Одним из перспективных направлений комплексного воздействия на патофизиологические факторы снижения регенераторного потенциала тканей является применение аутоплазмы обогащенной тромбоцитами, способствующей локальному высвобождению из тромбоцитарных α -гранул комплекса факторов роста, потенцирующих неоангиогенез и систему клеточных коопераций [118, 126, 127, 214, 216]. Высокий потенциал активности АОТ в отношении факторов влияния на регуляцию регенераторного процесса стало основанием для формулирования гипотезы о возможности ее применения в основе разрабатываемого способа, цели и задач выполненного исследования.

Для реализации поставленной цели и подтверждения гипотезы исследования был разработан новый способ стимуляции регенерации кишечных анастомозов с использованием аутогенных факторов роста (патент на изобретение РФ № 2801037 С1 от 26.05.2022) [55], включающий оперативный прием с применением предложенного устройства для исключения травматизации серозной и слизистой оболочки кишечника и обеспечения фиксации и позиционирования стенки кишечника при выполнении инъекции АОТ в мышечный слой (патент на изобретение РФ № 2848394С2 от 14.03.2023. Устройство для интраоперационной фиксации стенки кишечника при инъекции препаратов в мышечный слой) [56].

Для обоснования эффективности предложенного способа было проведено комплексное экспериментальное исследование. При этом были получены новые данные, характеризующие в сравнительном аспекте макроскопическую картину в динамике заживления кишечных анастомозов при использовании АОТ, оценку уровня спаечного процесса, степени стенозирования анастомозов. Получены новые данные о динамике гистологических изменений, клеточных коопераций в динамике заживления кишечных анастомозов при использовании АОТ. Представлены новые данные о влиянии нового способа стимуляции регенерации на состояние системы микроциркуляции кишечных анастомозов в динамике их заживления с проведением функциональной оценки локального кровотока и перфузии тканей.

Макроскопическая оценка локального состояния кишечных анастомозов в динамике экспериментального исследования (3-и, 7-е, 14-е сутки послеоперационного периода) не выявила признаков определяющих наличие дефектов оперативной техники (перитонит, абсцессы, несостоятельность кишечных анастомозов) как в группе контрольных анастомозов, так и в группе анастомозов с интраоперационным инъекционным применением АОТ. При этом важными условиями, позволяющими стандартизировать реализацию эксперимента и достигнуть достоверности при сравнении полученных данных явились: контроль исходного состояния лабораторных животных, допущенных в эксперимент,

контроль состояния здоровья лабораторных животных в динамике эксперимента, выполнение оперативных вмешательств одним оператором (стандартизация по «кривой обучения»), реализация экспериментальной модели и оперативного приема в условиях одного организма.

Макроскопическая морфологическая оценка выраженности адгезиогенеза в области анастомозов по балльной шкале Van der Ham и соавт. продемонстрировала отсутствие в динамике послеоперационного периода эффекта потенцирования спаечного процесса при реализации предложенного способа [34]. При этом полученные результаты в контрольных точках послеоперационного периода демонстрировали статистически сопоставимые значения выраженности спаечного процесса (в баллах) при относительно более низких абсолютных значениях средних величин в группе анастомозов с применением АОТ (контрольные анастомозы): на 3-и сутки – 1 [1–2] балл, на 7-е сутки – 1 [1–2] балл, на 14-е сутки – 1 [1–2] балл; анастомозы с применением АОТ на 3-и сутки – 1 [1–1] балл ($U = 13$; $p = 0,471$), на 7-е сутки – 1 [1–2] балл ($U = 19,5$; $p = 0,889$), на 14-е сутки – 1 [1–2] балл ($U = 11,5$; $p = 0,92$).

Оценка уровня спаечного процесса (в см³) выявила на 3-и сутки послеоперационного периода отсутствие статистически значимых различий в группе контрольных анастомозов и в группе анастомозов с использованием АОТ. При этом на 7-е и 14-е сутки исследования в группе анастомозов с инъекционным применением АОТ наблюдалось статистически значимое снижение уровня спаечного процесса в 1,2 раза ($U = 5,5$; $p < 0,05$) и в 1,22 раза ($U = 2$; $p < 0,05$) соответственно [38]. С нашей точки зрения снижение тканевого объема спаечного процесса в динамике послеоперационного периода связано с способностью АОТ снижать выраженность воспалительного процесса, улучшать условия локальной микроциркуляции и перфузии тканей в зоне анастомоза за счет более раннего неоангиогенеза, что в последующем продемонстрировали результаты примененных гистологического и ЛДФ методов.

Влияние исследуемого способа на процесс организации соединительной ткани в зоне кишечных анастомозов, определяющей в том числе их

функциональное состояние, определялось путем оценки индекса стенозирования. При этом на 3-и сутки послеоперационного периода отмечалось статистически значимое сужение просвета кишечника в зоне кишечного шва как в группе контрольных анастомозов, так и в группе анастомозов с применением АОТ. Однако индекс стенозирования группы анастомозов с применением АОТ был статистически значимо меньшим на протяжении всего послеоперационного периода на 3-и сутки – в 2,33 раза ($U = 9$; $p < 0,01$), на 7-е сутки – в 1,42 раза ($U = 21,5$; $p = 0,034$), на 14-е сутки – в 1,37 раз ($U = 21,5$; $p < 0,05$) [41]. Полученный результат мы связываем с ранее представленными факторами, влияющими на снижение уровня спаечного процесса (в см³), а также результатами, полученными при гистологическом исследовании, свидетельствующими о более раннем уменьшении признаков воспалительной реакции тканей (отек подслизистого и мышечного слоев, клеточная лейкоцитарная инфильтрация, гиперемия) в группе с применением АОТ, при сохранении гистологических признаков воспаления в контрольной группе анастомозов даже на 14-е сутки послеоперационного периода. Необходимо обратить внимание на гистологические признаки более раннего образования рыхлой соединительной ткани в группе с инъекционным применением АОТ, свидетельствующие о стимулирующем действии АОТ в отношении процесса клеточных коопераций, результатом которых является организация соединительной ткани в зоне кишечного шва.

Сравнительное гистологическое исследование биоптатов анастомозов определило динамику морфологических изменений, характеризующих признаки воспалительного процесса, неоангиогенеза, состояния микроциркуляторного русла и признаки организации соединительной ткани в послеоперационном периоде.

При этом на 3-и сутки послеоперационного периода в контрольной группе анастомозов и группе анастомозов с инъекцией АОТ слизистая и подслизистая оболочки, примыкающие к зоне анастомоза, и сам анастомоз характеризовались выраженным отеком (+++) и очаговой десквамацией поверхностного эпителия.

К 7-м суткам послеоперационного периода в группе без применения аутоплазмы еще сохранялся отек (+++), распространяющийся на все слои кишечной стенки, а также единичные очаги десквамации слизистой оболочки местами покрытые фибрином [89]. В сравнении с группой с применением АОТ, где признаки отека были слабо выражены (+), слизистая оболочка не имела признаков деструкции. Тогда как уменьшение признаков отека (+) в группе без применения аутоплазмы наблюдалось только к 14-м суткам послеоперационного периода.

Сравнительная гистологическая картина препаратов анастомозов в динамике послеоперационного заживления характеризовалась морфологическими признаками меньшей выраженности признаков воспалительного клеточного ответа в группе анастомозов с применением АОТ. При этом на 3-и и 7-е сутки в группе анастомозов без применения аутоплазмы отмечались признаки выраженной воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации (+++) в слизистой и подслизистом слоях в области анастомоза, тогда как в группе анастомозов с применением АОТ отмечалась умеренная воспалительная инфильтрация (++), представленная к 7-м суткам послеоперационного периода преимущественно в зоне анастомоза. В гистологических препаратах анастомозов группы без применения аутоплазмы распространенная воспалительная смешанная инфильтрация (++) сохранялась включительно и на 14-е сутки послеоперационного периода, тогда как в группе с применением аутоплазмы отмечались признаки слабо выраженной воспалительной смешанной инфильтрации (+) [33].

Сравнительная динамика клеточных коопераций в процессе послеоперационного заживления анастомозов характеризовалась морфологическими признаками ускорения процесса регенеративной клеточной дифференцировки в группе анастомозов с применением АОТ [59]. При этом на 3-и сутки в гистологических препаратах обеих групп анастомозов воспалительная инфильтрация (+++) была представлена лейкоцитами (+++) с примесью лимфоцитов (+++) и единичными эозинофилами (+). Существенные различия гистологических препаратов исследуемых групп в клеточном представительстве

отмечались с 7-х суток [82]. При этом в группе без применения аутоплазмы на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода сохранялась воспалительная инфильтрация, представленная значительным количеством полиморфноядерных лейкоцитов (+++), моноцитов и эозинофилов (+++), а также слабо выраженным количеством плазмоцитов и фибробластов (+). Тогда как в группе с применением аутоплазмы уже на 7-е сутки послеоперационного периода в составе умеренно выраженной клеточной инфильтрации (++) преобладали мононуклеарные элементы над полиморфноядерными лейкоцитами. При этом в смешанном клеточном составе преобладали макрофаги, лимфоциты и эозинофилы, новообразованная грануляционная ткань была обильно представлена фибробластами и гистиоцитами (+++), отражая переход процесса репаративной регенерации от воспаления к формированию соединительной ткани [89].

Морфологические различия в группе с интраоперационным применением АОТ и без ее использования отмечались и при оценке состояния сосудистого русла. Так, на 3-и сутки послеоперационного периода в группе с интраоперационным применением АОТ отмечались умеренно выраженные признаки расстройства кровообращения (++) в виде полнокровия, единичные кровоизлияния, тогда как в группе без применения АОТ признаки нарушения кровообращения были выраженными в виде полнокровия сосудов (+++), тромбозов (+), обширных и очаговых кровоизлияний подслизистого, мышечного и серозного слоев. На 7-е сутки в группе без применения аутоплазмы также наблюдались более выраженные морфологические изменения сосудистого компонента в виде очаговых кровоизлияний, стаза и тромбоза сосудов, тогда как в группе с применением АОТ в этот период уже наблюдались признаки новообразования грануляционной ткани (++) и неоангиогенеза (++). Даже к 14-м суткам послеоперационного периода в группе без применения АОТ отмечались слабые признаки новообразования сосудов (+), обнаруживались геморрагии.

При гистологическом исследовании в группе с применением АОТ уже на 7-е сутки обнаруживались признаки умеренного образования грануляционной ткани (++) по периметру анастомоза, с большим количеством молодых вновь

образованных кровеносных сосудов (++)), новообразованная грануляционная ткань была обильно представлена фибробластами и гистиоцитами (+++). В группе без применения аутоплазмы слабовыраженные гистологические признаки образования грануляционной ткани (+) и новообразования сосудов (+) обнаруживалось только к 14-м суткам послеоперационного периода, тогда как в это же время в группе с применением аутоплазмы обнаруживались выраженные признаки формирования грануляционной ткани (+++) и неоангиогенеза (+++), обилие фибробластов, участки с новообразованных рыхлых коллагеновых волокон [89].

Таким образом, данные проведенного морфологического (гистологического) исследования характеризовали способность интраоперационной инъекции АОТ улучшать условия регенерации кишечного анастомоза, сокращать признаки воспалительной реакции (отек, воспалительной клеточной инфильтрации), ускорять процесс клеточной дифференцировки с переходом от воспалительного к регенераторному типу, снижать выраженность гистологических признаков нарушений сосудистого русла, стимулировать неоангиогенез и образование грануляционной ткани в зоне кишечного анастомоза, сокращая период их выраженности с 14 до 7 суток послеоперационного периода по сравнению с группой без применения АОТ.

Данные гистологического исследования обосновывают полученные результаты макроскопического морфологического исследования, показавшие влияние нового способа на снижение объема адгезиогенеза (УСП) и индекса стенозирования анастомозов, за счет раннего улучшения микроциркуляции и потенцирования репарации в зоне кишечного анастомоза.

При оценке функционального состояния системы микроциркуляции в зоне кишечного анастомоза с использованием ЛДФ-метрии по сравнению с интактным кишечником на 3-и сутки исследования отмечалось снижение функциональных показателей в группах как с применением, так и без использования АОТ, определяющих развитие локальной ишемии в зоне кишечных анастомозов, являющейся важнейшей причиной развития их биологической несостоятельности

[61, 83]. При этом в зоне анастомозов с применением АОТ показатель перфузии тканей (M) был в 2,3 раза ($U = 8,5$; $p < 0,0001$), а показатель «флакс» в 1,9 ($U = 108,5$; $p = 0,014$) раза выше по сравнению с группой без инъекции АОТ. Значения коэффициента вариации (Kv) в зоне анастомозов с применением АОТ был также выше в 1,1 раза ($U = 102$; $p = 0,008$), демонстрируя увеличение вазомоторной активности сосудов за счет активации эндотелиальной секреции, миогенного и нейрогенного механизмов контроля [37]. На 7-е сутки послеоперационного периода оценка функционального состояния микроциркуляции показала положительную динамику по всем показателям, однако их разница по сравнению с интактным кишечником оставалась значимой [42]. При этом в группе с применением АОТ по сравнению с группой без инъекции АОТ отмечались более высокий показатель среднего потока перфузии крови (M) в 1,24 раза ($U = 3$; $p < 0,0001$), статистически значимое увеличение коэффициента вариации (Kv) – в 1,17 раза ($U = 122,5$; $p = 0,038$), уровня среднего квадратичного отклонения (СКО) амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения – в 1,35 раза ($U = 127$; $p < 0,05$). Это свидетельствует о сохранении в послеоперационном периоде в группе с применением АОТ тенденции к повышению вазомоторной активности сосудов, улучшению условий модуляции тканевого кровотока, увеличению показателей перфузии тканей в зоне анастомоза [84]. Полученные результаты подтверждают данные гистологического исследования, характеризующие в группе с применением АОТ формирование к 7-м суткам послеоперационного периода морфологические признаки новообразования грануляционной ткани и неоангиогенеза. На 14-е сутки полученные данные ЛДФ-метрии области кишечных анастомозов в группе с применением АОТ и группе без использования АОТ приближались к значениям интактного кишечника. Однако в группе анастомозов с применением АОТ отмечались сравнительно большие значения функциональных показателей микроциркуляции по сравнению с группой анастомозов без использования АОТ: средняя величина потока крови (M) – выше в 1,12 раз ($U = 112$; $p = 0,011$), уровень СКО – выше в 1,18 раз ($U = 114$; $p = 0,021$). В этот же период отмечалось выравнивание значений коэффициента вариации (Kv) ($U = 185$; $p = 0,697$) в обеих группах исследования,

сохраняя относительно более высокие значения перфузии ткани в области кишечного анастомоза в группе анастомозов с применением АОТ [64].

Таким образом, сравнительное исследование функционального состояния системы локальной микроциркуляции с использованием ЛДФ-метрии показало способность АОТ существенно повышать показатели среднего потока перфузии крови, коэффициента вариации, уровня среднего квадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока в динамике всего послеоперационного периода, определяя снижение признаков ишемии тканей в зоне наложения кишечных анастомозов.

Проведенное экспериментальное исследование доказывает эффективность и основные точки патогенетического приложения механизмов действия предложенного способа интраоперационного применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, как метода направленного на стимуляцию регенерации кишечных анастомозов и снижение влияния биологических факторов несостоятельности кишечных анастомозов. При этом в условиях применения нового способа доказаны отсутствие в динамике послеоперационного периода эффекта потенцирования адгезиогенеза, способность снижения уровня спаечного процесса (см³) и индекса стенозирования дигестивных анастомозов. Разработанный способ обеспечивает в послеоперационном периоде статистически значимое улучшение показателей локальной микроциркуляции тканей в зоне наложения кишечных анастомозов, что подтверждают результаты гистологического исследования. Применение АОТ обеспечивает сокращение сроков морфологических проявлений послеоперационной воспалительной реакции, более ранние признаки репаративного процесса (клеточные кооперации, формирование грануляционной ткани) и выраженного неоангиогенеза.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны, апробированы и применены в эксперименте оперативный прием и устройство для реализации способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы.

2. Сравнительная макроскопическая морфологическая оценка состояния кишечных анастомозов при применении способа стимуляции их репаративной регенерации с использованием тромбоцитарной аутоплазмы показала отсутствие эффекта потенцирования адгезиогенеза, способность снижать в динамике послеоперационного периода уровень спаечного процесса (см³) [на 7-е – в 1,2 раза ($U = 5,5$; $p < 0,05$) и на 14-е сутки – в 1,22 раза ($U = 2$; $p < 0,05$)] и степень стенозирования дигестивных анастомозов [на 3 сутки – в 2,33 раза ($U = 9$; $p < 0,01$), на 7 сутки – в 1,42 раза ($U = 21,5$; $p = 0,034$), на 14 сутки – в 1,37 раз ($U = 21,5$; $p < 0,05$)].

3. Сравнительная гистологическая оценка биоптатов однорядных кишечных анастомозов в динамике послеоперационного периода показала, что применение способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы способствовало: улучшению условий регенерации кишечного анастомоза, сокращению признаков воспалительной реакции, ускорению процесса клеточной дифференцировки с переходом от воспалительного к регенераторному типу, снижению выраженности гистологических признаков нарушений сосудистого русла, стимуляции неоангиогенеза, образования грануляционной и соединительной ткани в зоне кишечного анастомоза, сокращая период выраженности указанных морфологических признаков с 14 до 7 суток послеоперационного периода по сравнению с контрольной группой.

4. Сравнительная оценка функционального состояния локального кровотока и перфузии тканей однорядных кишечных анастомозов в динамике

послеоперационного периода показала, что применение способа стимуляции их репаративной регенерации тромбоцитарной аутоплазмой способствовало улучшению условий микроциркуляции [на 3-и сутки – в 2,3 раза ($U = 8,5$; $p < 0,0001$), на 7-е сутки – в 1,24 раза ($U = 3$; $p < 0,0001$), на 14-е сутки – в 1,12 раз ($U = 112$; $p = 0,011$)] и снижению признаков локальной ишемии тканей в зоне кишечных швов, улучшению условий модуляции тканевого кровотока, увеличению вазомоторной активности сосудов и показателей перфузии тканей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный в эксперименте оперативный прием, выполняемый при реализации предложенного способа, технически прост и может быть рекомендован к апробации в клинической практике для стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы.

2. Разработанное и апробированное в эксперименте устройство для интраоперационной фиксации стенки кишечника при инъекции препаратов в мышечный слой технически просто в использовании, эффективно при реализации предложенного способа стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы и может быть рекомендовано для дальнейшего в клинической практике.

3. Предложенный способ стимуляции репаративной регенерации дигестивных анастомозов с использованием тромбоцитарной аутоплазмы в эксперименте продемонстрировал способность снижать выраженность стенозирования анастомозов и уровня спаечного процесса и может быть рекомендован для проведения дальнейших клинических исследований.

4. Применение предложенного способа при наложении однорядных дигестивных анастомозов в эксперименте способствует сокращению сроков их репаративной регенерации, снижению выраженности послеоперационной ишемии (стимуляции неоангиогенеза и перфузии тканей), что воздействует на снижение риска влияния биологических факторов несостоятельности и может применяться для разработки новых способов стимуляции регенерации в клинической практике для последующего расширения показаний к применению аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в абдоминальной хирургии при состояниях, связанных с ишемией (мезентеральный тромбоз) кишечника, острой кишечной непроходимостью, нарушением микроциркуляции приводящего и отводящего отдела кишечника.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОТ – аутоплазма, обогащенная тромбоцитами
- ЖКТ – желудочно-кишечного тракта
- ИЛ-1 – интерлейкин-1
- ИС – индекс стенозирования
- ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
- НШКА – несостоятельность швов кишечных анастомозов
- СКО – среднее квадратичное отклонение
- УСП – уровень спаечного процесса
- EGF – эпидермальный фактор роста
- FGF – фактор роста фибробластов
- GH – гормон роста
- IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
- PDGF – факторы роста тромбоцитов
- TGF- β – трансформирующий фактор роста бета
- VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко, О. О. Остеоинтеграция дентальных имплантов: биологические механизмы, клинические факторы и роль prp в регенерации костной ткани / О. О. Авраменко, С. В. Тарануха, А. А. Левенец. – Текст : непосредственный // Биология и интегративная медицина. – 2025. – № 4 (76). – С. 243–252.
2. Агаев, Э. К. Как предотвратить несостоятельность кишечных анастомозов «высокого риска» / Э. К. Агаев, З. Э. Исмайлова, М. Д. Гасано. – Текст : непосредственный // Scientific Collection «InterConf+». – 2022. – № 26. – С. 283–288.
3. Агаев, Э. К. Профилактика несостоятельности швов кишечных анастомозов / Э. К. Агаев, З. Э. Исмайлова, Т. Э. Мамедов. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2022. – Т. 30, № 1. – С. 86–94.
4. Алексеева, Н. Т. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран / Н. Т. Алексеева, А. А. Глухов, А. П. Остроушко. – Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 601–608.
5. Балюра, О. В. Хирургическое лечение пациентов с отдаленными последствиями пельвиоабдоминальных ранений: состояние проблемы и пути решения / О. В. Балюра, Р. В. Еселевич, В. Н. Румянцев. – Текст : непосредственный // Политравма. – 2025. – № 3. – С. 101–108.
6. Батыршина, С. В. Восстановление структуры и количества волос при использовании аутоплазмы богатой тромбоцитами / С. В. Батыршина, Р. Р. Ахмеров. – Текст : непосредственный // Вестник последипломного медицинского образования. – 2014. – № 1. – С. 53–54.
7. Белякова, Т. С. Факторы риска и интраоперационные подходы к профилактике несостоятельности кишечных анастомозов / Т. С. Белякова, К. В. Атаманов, Ю. С. Вайнер. – Текст : непосредственный // Вятский медицинский вестник. – 2025. – Т. 86, № 2. – С. 68–72.

8. Вайнер, Ю. С. Предупреждение несостоятельности тонко-толстокишечных анастомозов в условиях экспериментального перитонита / Ю. С. Вайнер, К. В. Атаманов, Т. С. Белякова. – Текст : непосредственный // Bulletin of Experimental & Clinical Surgery. – 2022. – Т. 15, № 3. – С. 221–227.

9. Вайнер, Ю. С. Профилактика несостоятельности тонкокишечного анастомоза в условиях перитонита (экспериментальное исследование) / Ю. С. Вайнер, К. В. Атаманов, Е. В. Шидловская. – Текст : непосредственный // Acta Biomed Sci. – 2017. – № 6. – С. 198–203.

10. Вайнер, Ю. С. Профилактика осложнений тонко-толстокишечных анастомозов в условиях перитонита / Ю. С. Вайнер, А. В. Гусева, К. В. Атаманов. – Текст : непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 6 (138). – С. 45–50.

11. Вайнер, Ю. С. Регуляция воспалительного ответа в тонкокишечном анастомозе / Ю. С. Вайнер, К. В. Атаманов, Я. А. Верятин. – Текст : непосредственный // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 27–32.

12. Влияние богатой тромбоцитами аутоплазмы на процессы васкуляризации шва на матке после операции кесарева сечения / Э. Р. Гайнутдинова, Р. И. Габидуллина, А. А. Галеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 62–66.

13. Влияние нарушений региональной гемодинамики и микроциркуляции кишечной стенки на возникновение острых перфораций тонкой кишки / А. Н. Жариков, В. Г. Лубянский, Ю. Л. Кантеева, Т. В. Лядгина. – Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 34–44.

14. Возможности управления репаративной регенерацией в хирургии желудочно-кишечного тракта / В. В. Плечев, С. Л. Шилов, Д. В. Плечева [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 24–27.

15. Горский, В. А. Использование клеевой субстанции при операциях на толстой кишке / В. А. Горский, М. А. Агапов, В. В. Сологубов. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2012. – Т. 171, № 5. – С. 78–81.

16. Ерашов, П. А. Обогащённая тромбоцитами плазма (PRP). Её классификация, получение и использование в медицине на современном этапе (обзор) / П. А. Ерашов, В. Л. Денисенко. – Текст : непосредственный // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 18–28.

17. Золотарева, Е. В. Повторные операции в неотложной хирургии органов брюшной полости / Е. В. Золотарева. – Текст : непосредственный // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2 (49). – С. 130.

18. К вопросу применения аутоплазмы в хирургической практике / В. В. Цымбалюк, Т. В. Мутова, М. А. Затолокина [и др.]. – Текст : непосредственный // Университетская наука: взгляд в будущее : сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета : в 2 т., Курск, 04 февраля 2022 года / Курский государственный медицинский университет. – Курск, 2022. – С. 256–259.

19. Кишечный анастомоз (обзор литературы) / И. Р. Фахрадиев, Ы. А. Алмабаев, Л. Т. Ералиева [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 20–22.

20. Клинико-морфологическое обоснование эффективности применения гемостатической губки «Тахокомб» при энтеротомии в эксперименте / Ф. В. Шакирова, О. И. Шоркина, Д. Э. Цыплаков [и др.]. – Текст : непосредственный // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2023. – Т. 255, № 3. – С. 380–389.

21. Козлов, В. И. Метод лазерной доплеровской флоу-метрии : пособие для врачей / В. И. Козлов, О. А. Гурова. – Москва, 2001. – 22 с. – Текст : непосредственный.

22. Колоректальный анастомоз в хирургии рака прямой кишки: методы профилактики несостоятельности / С. Г. Гайдаров, З. З. Мамедли, М. С. Лебедько [и др.]. – Текст : непосредственный // Тазовая хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 36–43.

23. Короткова, Н. Л. Современные аспекты применения PRP в челюстно-лицевой хирургии / Н. Л. Короткова, Ю. А. Сыщикова. – Текст : непосредственный // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – № 3. – С. 158–165.

24. Котельникова, Л. П. Факторы риска развития несостоятельности сигморектальных анастомозов / Л. П. Котельникова, Н. А. Шатрова. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 148.

25. Лазарева, Д. Н. Оксиметилурацил (иммурег) – стимулятор иммунитета / Д. Н. Лазарева, Е. К. Алехин, В. В. Плечев. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 6. – С. 70–75.

26. Лазерная доплеровская флоуметрия в выборе объема резекции кишечника у больных острым артериальным нарушением мезентериального кровообращения / А. И. Хрипун, А. Д. Прямиков, С. Н. Шурыгин [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 10. – С. 40–44.

27. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови : методическое пособие для врачей / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин. – Москва : ГНЦ лазерной медицины, 2012. – 32 с. – Текст : непосредственный.

28. Македонова, Ю. А. Оптимизация патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Македонова Юлия Алексеевна. – Волгоград, 2018. – 338 с. – Текст : непосредственный.

29. Македонова, Ю. А. Оценка микроциркуляции при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой полости рта методом тромбоцитарной аутоплазмы / Ю. А. Македонова, С. В. Поройский, И. В. Фирсова. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3 (59). – С. 88–92.

30. Максименков, А. В. Оценка факторов риска хирургического лечения колоректального рака у пациентов с коморбидными заболеваниями / А. В. Максименков, А. В. Виноградов, А. А. Трошина. – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2025. – Т. 20, № 2. – С. 95–100.

31. Миронов, В. И. Релапаротомии в лечении послеоперационных осложнений при острой абдоминальной патологии / В. И. Миронов, А. П. Фролов, Е. В. Золотарева. – Текст : непосредственный // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2007. – № S4 (56). – С. 128–129.

32. Морозов, Е. А. Динамика локального кровотока дигестивного анастомоза в раннем и позднем послеоперационном периоде / Е. А. Морозов, С. В. Поройский. – Текст : непосредственный // Неделя науки. – 2021 : материалы международного молодёжного форума, Ставрополь, 22–26 ноября 2021 г. / Ставропольский государственный медицинский университет. – Ставрополь, 2021. – С. 596–598.

33. Морозов, Е. А. Морфологическая характеристика заживления тонкокишечного анастомоза на фоне стимуляции его регенерации аутогенными факторами роста / Е. А. Морозов, Н. С. Поройская, А. А. Рыбин. – Текст : непосредственный // Всероссийская морфологическая конференция, посвященная 120-летию со дня рождения С. Н. Касаткина : сборник материалов конференции, Волгоград, 20–21 мая 2022 г. / под редакцией М. Е. Стаценко ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный. – Волгоград : Издательство ВолгГМУ, 2023. – С. 88–90.

34. Морозов, Е. А. Оценка адгезиогенеза в динамике заживления дигестивного анастомоза при стимуляции его регенерации с использованием аутогенных факторов роста / Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // Трансляционная медицина. – 2024. – Т. 11, № S3. – С. 558.

35. Морозов, Е. А. Применение PRP-терапии в хирургии желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) / Е. А. Морозов, Н. С. Поройская. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : сборник статей. 80-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов, Волгоград, 27–29 апреля 2022 г. / Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград : Издательство ВолгГМУ, 2023. – С. 230.

36. Морозов, Е. А. Применение ЛДФ-метрии в оценки состояния микроциркуляции в области кишечного анастомоза / Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : сборник статей 82-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 26 апреля 2024 г. / Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград : Издательство ВолгГМУ, 2024. – С. 763–764.

37. Морозов, Е. А. Состояние системы микроциркуляции зоны дигестивного анастомоза при использовании аутогенных факторов роста в раннем послеоперационном периоде (экспериментальное исследование) / Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // XVII Международная (XXVI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых : сборник тезисов, Москва, 17 марта 2022 г. / Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – Москва, 2022. – С. 104.

38. Морозов, Е. А. Сравнительная морфологическая характеристика адгезиогенеза при стимуляции заживления кишечного анастомоза (экспериментальное исследование) / Е. А. Морозов, С. В. Поройский. – Текст : непосредственный // Медицинская наука без границ : сборник материалов

Международного молодежного форума, Ставрополь, 13–15 ноября 2024 года / Ставропольский государственный медицинский университет. – Ставрополь, 2024. – С. 715–716.

39. Морозов, Е. А. Сравнительная оценка показателей микроциркуляции зоны дигестивного анастомоза при местном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в эксперименте / Е. А. Морозов, С. В. Поройский. – Текст : непосредственный // Неделя науки – 2022 : материалы Международного молодежного форума, Ставрополь, 28 ноября – 2022 года / Ставропольский государственный медицинский университет. – Ставрополь, 2022. – С. 718–719.

40. Морозов, Е. А. Сравнительная оценка скорости локального кровотока зоны тонкокишечного анастомоза в раннем послеоперационном периоде (экспериментальное исследование) / Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // XXVI региональная конференция молодых ученых и исследователей Волгоградской области : сборник статей, Волгоград, 19 ноября 2021 г. / Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2023. – С. 22–25.

41. Морозов, Е. А. Экспериментальная оценка стенозирования кишечного анастомоза при применении аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами / Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // Белые цветы : сборник тезисов XI Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н. А. Семашко, Казань, 11–13 апреля 2024 г. / Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2024. – С. 1627–1628.

42. Морозов, Е. А. Экспериментальная оценка функционального состояния микроциркуляторного русла зоны дигестивного анастомоза в динамике 7 дней на фоне местного применения PRP / Е. А. Морозов, Н. С. Поройская, А. А. Рыбин. – Текст : непосредственный // XXVII региональная конференция молодых учёных и исследователей Волгоградской области : сборник статей, Волгоград, 08 ноября 2022 г. / Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград: Издательство ВолгГМУ, 2022. – С. 15–17.

43. Морфологическая оценка микроциркуляторных нарушений в зоне кишечного анастомоза / Г. У. Мильдзихов, В. З. Тотиков, М. К. Пагиева, З. В. Тотиков. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 249–251.

44. Морфологические особенности пограничных с анастомозом зон при хирургической коррекции врожденной тонкокишечной непроходимости / Н. Ю. Широкова, А. С. Железнов, Э. Н. Федулова, А. И. Хавкин. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 6 (214). – С. 157–164.

45. Мохов, Е. М. Укрепление толстокишечных анастомозов демукоризованным трансплантатом тонкой кишки / Е. М. Мохов, Е. И. Бредихин – Текст : непосредственный // Вестник хирургии. – 1990. – № 6. – С. 115–117.

46. Мусаев, А. И. Способ профилактики несостоятельности кишечных анастомозов / А. И. Мусаев, М. К. Жаманкулова, Б. О. Сайфулаев. – Текст : непосредственный // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева. – 2019. – № 4. – С. 20–25.

47. Несостоятельность межкишечных анастомозов: новое решение старой проблемы / В. А. Липатов, В. П. Гаврилюк, Д. А. Северинов [и др.]. – Текст : непосредственный // Инновационная медицина Кубани. – 2024. – Т. 9, № 3. – С. 117–124.

48. Николаева, А. О. Оценка факторов риска развития несостоятельности межкишечных анастомозов: обзор литературы / А. О. Николаева, М. А. Данилов, А. О. Атрощенко. – Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 106–115.

49. Никонорова, В. Г. Факторы роста в восстановлении и формировании кожных рубцов / В. Г. Никонорова, В. В. Криштоп, Т. А. Румянцева. – Текст : непосредственный // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 102–112.

50. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии / В. К. Гостищев, М. Д. Дибиров, Н. Н. Хачатрян [и др.].

– Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 56–60.

51. Однорядный шов в абдоминальных анастомозах при хирургическом лечении паллиативных пациентов / А. К. Антонов, Р. Н. Комаров, А. В. Филимонюк-Смелков [и др.]. – Текст : непосредственный // Московский хирургический журнал. – 2023. – № 2. – С. 40–45.

52. Оценка перфузии кишечной стенки в условиях ишемии с применением метода гиперспектральной визуализации / Н. А. Адаменков, А. В. Мамошин, В. В. Дремин [и др.]. – Текст : непосредственный // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. – 2024. – Т. 8, № 1. – С. 5–13.

53. Оценка ранозаживляющего действия металлокомплекса цинка производного N-изопропенилимидазола на модели линейной кожной раны у крыс / С. А. Лебедева, П. А. Галенко-Ярошевский (мл), С. И. Мельник [и др.]. – Текст : непосредственный // Фармация. – 2021. – Т. 70, № 6. – С. 49–56.

54. Патент № 2202279 С2 Российская Федерация, МПК А61В 5/107. Способ оценки спаечного процесса : № 2001114161/14 : заявл. 23.05.2001 : опубл. 20.04.2003 / А. А. Воробьев, Е. А. Баринова, А. С. Баринов [и др.] ; заявитель Волгоградский государственный технический университет. – Текст : непосредственный.

55. Патент № 2801037 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/11, А61К 35/16, А61Р 43/00. Способ стимуляции регенерации кишечных анастомозов с использованием аутогенных факторов роста : № 2022114256 : заявл. 26.05.2022 : опубл. 01.08.2023 / С. В. Поройский, Е. А. Морозов, А. В. Поройская ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Текст : непосредственный.

56. Патент № 2848394 С2 Российская Федерация, МПК А61В 17/122. Устройство для интраоперационной фиксации стенки кишечника при инъекции препаратов в мышечный слой : заявл. 14.03.2023 : опубл. 17.10.2025 /

С. В. Поройский, Е. А. Морозов, А. В. Морозова [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Текст : непосредственный.

57. Патоморфологические особенности гемоциркуляторного русла тонкого и толстого кишечника при остром перитоните / В. А. Сипливый, С. В. Гринченко, Н. И. Горголь [и др.]. – Текст : непосредственный // Клінічна хірургія. – 2014. – № 1. – С. 61–63.

58. Плехова, Н. Г. Молекулярные компоненты, иммунные и стволовые клетки в регенерации мягких тканей / Н. Г. Плехова, Д. В. Королёв, В. Б. Шуматов. – Текст : непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 1. – С. 73–84.

59. Поройская, Н. С. Морфологическая характеристика регенерации тонкокишечного анастомоза при применении аутоплазмы, обогащенной факторами роста, в различные сроки послеоперационного периода (экспериментальное исследование) / Н. С. Поройская, Е. А. Морозов, А. А. Рыбин. – Текст : непосредственный // Санкт-Петербургские научные чтения-2022 : Сборник тезисов IX Международного молодежного медицинского конгресса, Санкт-Петербург, 07–09 декабря 2022 г. / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 112–113.

60. Поройская, Н. С. Морфологическая характеристика регенерации тонкокишечного анастомоза в динамике послеоперационного периода (экспериментальное исследование) / Н. С. Поройская, А. А. Рыбин, Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : сборник статей. 80-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов, Волгоград, 27–29 апреля 2022 г. / Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград : Издательство ВолгГМУ, 2023. – С. 326–327.

61. Поройский, С. В. Исследование особенностей микроциркуляции зоны дигестивного анастомоза в раннем и позднем послеоперационном периоде как предиктора его несостоятельности / С. В. Поройский, Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 105–110.

62. Поройский, С. В. Локальное применение аутоплазмы обогащенной тромбоцитами – способ профилактики несостоятельности дигестивных анастомозов (экспериментальное исследование) / С. В. Поройский, Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // Университетская клиника. – 2022. – № S2. – С. 188.

63. Поройский, С. В. Оценка состояние зоны дигестивного анастомоза на фоне местного применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (экспериментальное исследование) / С. В. Поройский, Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // Кишечные анастомозы у детей. Актуальные вопросы хирургии, анестезиологии и реаниматологии детского возраста : сборник материалов Российского образовательного симпозиума детских хирургов и 29-й Всероссийской (62-й «Всесоюзной») научной студенческой конференции, посвящённых 80-летию Победы в Сталинградской битве и 50-летию организации кафедры детской хирургии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, 26–29 апреля 2023 года / Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград : Издательство ВолГМУ, 2023. – С. 61.

64. Поройский, С. В. Функциональное состояние микроциркуляторного русла зоны кишечного анастомоза в послеоперационном периоде на фоне стимуляции его регенерации (экспериментальное исследование) / С. В. Поройский, Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 88–91.

65. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике / Е. Е. Ачкасов, Э. Н. Безуглов, А. А. Ульянов [и др.]. – Текст : непосредственный // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 46–59.

66. Применение богатой тромбоцитами плазмы в ортопедии Технология Plasmolifting™ Процедура Orthoplasma : метод. пособие для врачей / З. М. Аминова, А. Л. Емелин, М. В. Овечкина, Е. В. Калянова. – Москва, 2012. – 68 с. – Текст : непосредственный.

67. Применение обогащённой тромбоцитами плазмы (PRP) в урологической практике / С. В. Попов, И. Н. Орлов, Т. М. Топузов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник урологии. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 134–142.

68. Применение хирургического клея «Биоклей-ЛАБ» для профилактики несостоятельности анастомозов на органах желудочно-кишечного тракта / М. Д. Дибиров, Б. С. Брискин, И. Е. Родионов [и др.]. – Текст : непосредственный // Анналы хирургии. – 2008. – № 2. – С. 31–34.

69. Принципы наложения кишечных анастомозов / М. Я. Алиев, Э. К. Тагисой, Р. А. Мамедов [и др.]. – Текст : непосредственный // Surgery Eastern Europe. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 481.

70. Причины несостоятельности кишечного анастомоза при перитоните в эксперименте / К. Д. Морозов, О. Л. Морозова, Л. О. Севергина [и др.]. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 2. – С. 137–145.

71. Проблема надёжности кишечного шва при перитоните и кишечной непроходимости / В. А. Горский, Б. К. Шуркалин, А. П. Фаллер [и др.]. – Текст : непосредственный // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 4. – С. 18–23.

72. Проблема состоятельности кишечного шва / В. А. Горский, М. А. Агапов, А. Е. Климов, С. С. Андреев. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2014. – № 5 (81). – С. 33–37.

73. Проблема хирургического шва толстой кишки / А. И. Кечеруков, И. А. Чернов, Ф. Ш. Алиев [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2003. – № 9. – С. 68–74.

74. Профилактика несостоятельности анастомозов желудочно-кишечного тракта в эксперименте / О. В. Галимов, А. Ж. Гильманов, В. О. Ханов [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский альманах. – 2008. – № 5. – С. 187–188.

75. Профилактика несостоятельности межкишечных анастомозов в плановой и ургентной хирургии / Д. В. Плечева, О. В. Галимов, В. В. Плечев [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 47–49.

76. Профилактика несостоятельности тонко-толстокишечных анастомозов в экстренной хирургии / Ю. С. Вайнер, А. Е. Бабюк, П. И. Аверкин [и др.]. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 10 (182). – С. 123–128.

77. Профилактика несостоятельности швов кишечных анастомозов / Ф. Н. Ильиченко, А. А. Зверенко, А. А. Артеменко, Т. Е. Кучерова. – Текст : непосредственный // Modern Science. – 2022. – № 6-2. – С. 10–13.

78. Пути улучшения заживления послеоперационных ран в хирургическом лечении местно-распространенных опухолей головы и шеи / И. Л. Киселев, В. В. Хвостовой, Ю. С. Ворона [и др.]. – Текст : непосредственный // Опухоли головы и шеи. – 2013. – № 1. – С. 29–32.

79. Результаты применения терапии, обогащенной тромбоцитами в хирургической имплантации (обзор доказательной базы) / С. И. Панин, П. В. Мозговой, С. Н. Бушенева [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 80–84.

80. Результаты формирования межкишечных анастомозов в экстренной и плановой абдоминальной хирургии / Д. А. Ключко, С. А. Жидков, В. Е. Корик [и др.]. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы военной медицины : материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию военно-медицинского институтата в УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, 5–6 июня 2025 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь ; Министерство обороны Республики Беларусь ; Белорусский государственный медицинский университет ; Военно-медицинский институт ; под ред. В. Г. Богдана, Ю. А. Соколова. – Минск, 2025. – С. 86–88.

81. Репаративный потенциал тканей кишечника при острой кишечной непроходимости / А. П. Власов, О. В. Маркин, В. В. Щапов [и др.]. – Текст : непосредственный // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2022. – Т. 6, № 4. – С. 5–9.

82. Рыбин, А. А. Оценка морфологического и функционального состояния регенерации тонкокишечного анастомоза при применении аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), в динамике 7 дней / А. А. Рыбин, Н. С. Поройская, Е. А. Морозов. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2023 : сборник тезисов LXXXIV научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 01–27 апреля 2023 г. / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 405.

83. Рыбин, А. А. Экспериментальная оценка показателей микроциркуляции в зоне кишечного анастомоза в раннем послеоперационном периоде / А. А. Рыбин, Е. А. Морозов, Н. С. Поройская. – Текст : непосредственный // Санкт-Петербургские научные чтения – 2022 : сборник тезисов, Санкт-Петербург, 07–09 декабря 2022 г. / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 226–227.

84. Рыбин, А. А. Экспериментальная оценка показателей микроциркуляции в зоне кишечного анастомоза в раннем и позднем послеоперационном периоде / А. А. Рыбин, Е. А. Морозов, Н. С. Поройская. – Текст : непосредственный // XVIII Международная (XXVII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых : сборник тезисов, Москва, 16 марта 2023 г. / Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – Москва, 2023. – С. 96.

85. Скальская, Н. Т. Применение шовного материала с антибактериальным покрытием при резекции тонкой и толстой кишки / Н. Т. Скальская, В. В. Дарвин. – Текст : непосредственный // Вестник СурГУ. Медицина. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 8–16.

86. Современные методы оценки жизнеспособности стенки кишки (обзор литературы) / А. А. Валиев, Р. Ш. Хасанов, Л. Л. Галимова, И. Г. Гатауллин. – Текст : непосредственный // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 140–148.

87. Современные подходы к диагностике и оперативному лечению пациентов с острой обтурационной кишечной непроходимостью / В. А. Самарцев, Б. С. Пушкарев, В. А. Гаврилов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2024. – Т. 183, № 6. – С. 35–43.

88. Способы профилактики несостоятельности межкишечных анастомозов (обзор) / И. Г. Жук, Р. М. Салмин, А. В. Гайдук [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1 (29). – С. 3–6.

89. Сравнительная морфологическая характеристика регенерации дигестивного анастомоза при её стимуляции аутоплазмой (экспериментальное исследование) / С. В. Поройский, Е. А. Морозов, А. В. Поройская, А. В. Морозова. – Текст : непосредственный // Астраханский медицинский журнал. – 2024. – Т. 19, № 4. – С. 69–77.

90. Становление кишечного шва в формировании кишечного анастомоза и адекватность выбора вида кишечного шва / Б. Ж. Салимгереева, Ы. А. Алмабаев, Ж. М. Ерментаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы науки. – 2018. – № 10 (34). – С. 57–62.

91. Стариков, В. И. Профилактика несостоятельности анастомоза при хирургическом лечении рака ободочной кишки / В. И. Стариков, А. Дарак, Б. Б. Возницын. – Текст : непосредственный // Врач. практика. – 2002. – № 3. – С. 96–98.

92. Стратификация рисков несостоятельности анастомозов после резекционных и реконструктивно-восстановительных операций на толстой кишке / А. А. Ваганов, А. Ю. Корольков, П. И. Богданов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2022. – Т. 181, № 6. – С. 98–104.

93. Суковатых, Б. С. Механизмы развития распространенного перитонита / Б. С. Суковатых, Ю. Ю. Блинков, О. Г. Фролова. – Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 469–477.

94. Тимченко, М. Е. Несостоятельность кишечных анастомозов в условиях перитонита: клинико-экспериментальные аспекты / М. Е. Тимченко. – Текст : непосредственный // Харківська Хірургічна Шк. – 2015. – № 1. – С. 26–30.

95. Томнюк, Н. Д. Понятие и классификация релапаротомий в неотложной хирургии / Н. Д. Томнюк, И. А. Рябков, Е. П. Данилина. – Текст : непосредственный // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12 (2). – С. 18–19.

96. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза после операций по поводу рака прямой кишки / В. В. Половинкин, В. А. Порханов, А. А. Завражнов [и др.]. – Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 7 (142). – С. 106–112.

97. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза и способы профилактики / И. А. Соловьев, О. А. Литвинов, А. Ю. Навматуля, Е. В. Житихин. – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 125–133.

98. Формирование энтеро-энтероанастомоза в условиях перитонита и повышенного внутрибрюшного давления / В. Ф. Зубрицкий, И. С. Осипов, А. Л. Левчук [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 14–17.

99. Черноусов, А. Ф. Профилактика недостаточности анастомозов желудочно-кишечного тракта / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, О. Н. Антонов. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2005. – № 12. – С. 25–29.

100. Черных, М. А. Несостоятельность толстокишечного анастомоза: современное состояние проблемы и перспективы ранней диагностики /

М. А. Черных, А. М. Белоусов, К. Г. Шостка. – Текст : непосредственный // Инновационная медицина Кубани. – 2024. – Т. 9, № 3. – С. 131–138.

101. Шальков, Ю. Л. Проблема перитонита в свете мезентериальной циркуляции и регионарного метаболизма / Ю. Л. Шальков. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 1. – С. 138–143.

102. Шутов, Ю. М. Клинико-морфологическое обоснование эффективности аутоплазмы и регионарной лимфотропной терапии при венозных трофических язвах нижних конечностей / Ю. М. Шутов, О. А. Шумков, Н. И. Севрюкова. – Текст : непосредственный // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 4. – С. 190–195.

103. Экспериментальное изучение динамики регенерации слизистой полости рта на фоне различных методов фармакотерапии / С. В. Поройский, Ю. А. Македонова, Е. И. Адамович, Е. Б. Марымова. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 143.

104. Эффективность prp-терапии при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / И. В. Фирсова, С. В. Поройский, Ю. А. Македонова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1 (57). – С. 105–108.

105. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery / P. M. Krarup, L. N. Jorgensen, A. H. Andreasen [et al.]. – Text : unmediated // Colorectal Disease. – 2012. – Vol. 14, № 10. – P. e661–e667.

106. A Pro-Healing and Antibacterial Bio-Based Hydrogel Barrier for the Prevention of Intestinal Anastomotic Leakage / Y. Ju, D. Zhang, H. Wang [et al.]. – Text : unmediated // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2025. – Vol. 17, № 15. – P. 22410–22433.

107. A prospective study of factors affecting leak in patients undergoing intestinal anastomosis surgery / R. Dev, S. Bhutra, B. Khorwal, D. K. Nama. –

Text : unmediated // Journal of Contemporary Clinical Practice. – 2025. – Vol. 11. – P. 153–158.

108. A systematic review of the literature assessing operative blood loss and postoperative outcomes after colorectal surgery / M. Charalambides, A. Mavrou, T. Jennings [et al.]. – Text : unmediated // International Journal of Colorectal Disease. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 47–69.

109. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage / N. Komen, J. Sliker, P. Willemsen [et al.]. – Text : unmediated // Am J Surg. – 2014. – Vol. 208, № 3. – P. 317–323.

110. Alverdy, J. C. Anastomotic Leak: Toward an Understanding of Its Root Causes / J. C. Alverdy, H. M. Schardey. – Text : unmediated // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2021. – Vol. 25, № 11. – P. 2966–2975.

111. Analysis of Risk Factors for Anastomotic Leakage After Laparoscopic Anterior Resection of Rectal Cancer and Construction of a Nomogram Prediction Model / K. Wang, M. Li, R. Liu [et al.]. – Text : unmediated // Cancer Management and Research. – 2022. – Vol. 14. – P. 2243–2252.

112. Anastomosis configuration and technique following ileocaecal resection for Crohn's disease: a multicentre study / V. Celentano, G. Pellino, A. Spinelli [et al.]. – Text : unmediated // Updates in Surgery. – 2021. – Vol. 73, № 1. – P. 149–156.

113. Anastomotic disruption after large bowel resection / M. U. NasirKhan, F. Abir, W. Longo, R. Kozol. – Text : unmediated // World journal of gastroenterology: WJG. – 2006. – Vol. 12, № 16. – P. 2497–2504.

114. Anastomotic leak risk factors following colon cancer resection: a systematic review and meta-analysis / Ju. He, M. He, Ji. H. Tang, X. H. Wang. – Text : unmediated // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2023. – Vol. 408, № 1. – P. 252.

115. Anastomotic leak: genetic aspects of prediction and choice of surgical treatment tactics / O. Y. Usenko, Ya. Y. Voitiv, O. S. Tyvonchuk [et al.]. – Text : unmediated // Wiadomosci Lekarskie. – 2024. – Vol. 77, № 10. – P. 1863–1870.

116. Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery / M. M. Chiarello, P. Fransvea, M. Cariati [et al.]. – Text : unmediated // *Surgical oncology*. – 2022. – Vol. 40. – P. 101708.

117. Ande, K. Evaluation of Anastomotic Leak Rates and Contributing Factors Following Gastrointestinal Anastomosis / K. Ande, N. B. Kumar, M. Ramyasri. – Text : unmediated // *Journal of Contemporary Clinical Practice*. – 2024. – Vol. 10. – P. 197–202.

118. Application of Platelet Rich Plasma in Experimental Colonic Anastomosis for Improved Strength / A. C. Yalı, S. Karagöz Eren, T. Ertan, Ö. Topuz. – Text : unmediated // *Indian Journal of Surgery*. – 2021. – Vol. 83, № 2. – P. 500–504.

119. Assessment of MMP-2/-9 expression by fluorescence endoscopy for evaluation of anastomotic healing in a murine model of anastomotic leakage / P. A. Neumann, V. Twardy, F. Becker [et al.]. – Text : unmediated // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0194249.

120. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds / M. J. Martinez-Zapata, A. J. Martí-Carvajal, I. Sola [et al.]. – Text : unmediated // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – № 5. – P. 2–56.

121. Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis Updated / G. Eelen, L. Treps, X. Li, P. Carmeliet. – Text : unmediated // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 127, № 2. – P. 310–329.

122. Choosing the best animal species to mimic clinical colon anastomotic leakage in humans: a qualitative systematic review / H. C. Pommergaard, J. Rosenberg, C. Schumacher-Petersen, M. P. Achiam. – Text : unmediated // *European Surgical Research*. – 2011. – Vol. 47, № 3. – P. 173–181.

123. Clinical review: healing in gastrointestinal anastomoses, part II / C. K. Enestvedt, S. K. Thompson, E. Y. Chang, B. A. Jobe. – Text : unmediated // *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*. – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 137–143.

124. Coating of Intestinal Anastomoses for Prevention of Postoperative Leakage: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Cira, F. Stocker, S. Reischl [et al.]. – Text : unmediated // *Frontiers in Surgery*. – 2022. – Vol. 9. – P. 882173.

125. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak / B. D. Shogan, N. Belogortseva, P. M. Luong [et al.]. – Text : unmediated // *Science translational medicine*. – 2015. – Vol. 7, № 286. – P. 268–286.

126. Comparison of platelet rich plasma versus fibrin glue on colonic anastomoses in rats / Y. K. Daglioglu, O. Duzgun, I. S. Sarici, K. T. Ulutas. – Text : unmediated // *Acta chirurgica brasileira*. – 2018. – Vol. 33. – P. 333–340.

127. Comparison of Platelet-Rich Plasma-Impregnated Suture Material with Low and High Platelet Concentration to Improve Colonic Anastomotic Wound Healing in Rats / M. A. Aydin, E. M. Guler, A. S. Demiroz [et al.]. – Text : unmediated // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 7386285.

128. Comparison of the effects of platelet-rich or growth factor-rich plasma on intestinal anastomosis healing in pigs / G. Giusto, C. Vercelli, S. Iussich [et al.]. – Text : unmediated // *BMC Veterinary Research*. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 1–9.

129. Cyanoacrylate in Colorectal Surgery: Is It Safe? / A. D'amore, P. Anoldo, M. Manigrasso [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 15. – P. 5152.

130. Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery / P. M. Krarup, L. N. Jorgensen, A. H. Andreassen [et al.]. – Text : unmediated // *Colorectal Dis*. – 2012. – Vol. 14, № 10. – P. 661– 667.

131. Dar, T. M. Role of Growth Factors-Rich Plasma, Gel and Membrane in Dermal Wound Healing and Injured Tissue Restoration and Regeneration / T. M. Dar, K. A. Samin. – Text : unmediated // *European Journal of Medical and Health Sciences*. – 2021. – Vol. 3, № 6. – P. 14–23.

132. Daradka, M. Effects of autologous platelet-rich plasma coated sutures on intestinal anastomotic healing in rabbits / M. Daradka, M. M. Alardah, Z. B. Ismail. – Text : unmediated // *Heliyon*. – 2019. – Vol. 5, № 11. – P. e02713.

133. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial /

P. Matthiessen, O. Hallböök, J. Rutegård [et al.]. – Text : unmediated // *Annals of surgery*. – 2007. – №. 246. – P. 207.

134. Diabetes and risk of anastomotic leakage after gastrointestinal surgery / X. Lin, J. Li, W. Chen [et al.]. – Text : unmediated // *J Surg Res*. – 2015. – Vol. 196, № 2. – P. 294–301.

135. Does Platelet-Rich Plasma (PRP) Improve Colonic Anastomotic Healing in Rats Undergoing Cisplatin-Paclitaxel-Based HIPEC? / H. Alakuş, M. Göksu, S. Ertan, S. Akgün. – Text : unmediated // *Indian Journal of Surgery*. – 2022. – Vol. 84, № 1. – P. 157–163.

136. Double-layer adhesives for preventing anastomotic leakage and reducing post-surgical adhesion / S. Il. Kang, H. Ho. Shin, Da. H. Hyun [et al.]. – Text : unmediated // *Materials Today Bio*. – 2023. – Vol. 23. – P. 100806.

137. Effect of oxygen-producing suture material on hypoxic colonic anastomoses in an experimental model / R. A. Inglin, L. E. Brügger, D. Candinas [et al.]. – Text : unmediated // *BJS open*. – 2019. – Vol. 3, № 6. – P. 872–881.

138. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection on the Treatment of Achilles Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Ka. K. Ling, C. Ts. K. Mak, Ja. P. Y. Lo, P. Sh. H. Yung. – Text : unmediated // *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. – 2024. – Vol. 12, № 11.

139. Effects of albumin/glutaraldehyde glue on healing of colonic anastomosis in rats / K. Despoudi, I. Mantzoros, O. Ioannidis [et al.]. – Text : unmediated // *World journal of gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23, № 31. – P. 5680.

140. Effects of hypoxia on the expression of inflammatory markers IL-6 and TNF- α in human normal peritoneal and adhesion fibroblasts / D. R. Ambler, M. P. Diamond, N. M. Fletcher, G. M. Saed. – Text : unmediated // *Systems Biology in Reproductive Medicine*. – 2012. – Vol. 58, № 6. – P. 324–329.

141. Effects of omentoplasty on the rate of leakage following intestinal anastomosis / A. Y. Abdel Dayem, A. Refaat, I. Shafik [et al.]. – Text : unmediated // *Surgical Chronicles*. – 2023. – Vol. 28, № 1 – P. 22.

142. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis / S. Yol, A. Tekin, H. Yilmaz [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Surgical Research. – 2008. – Vol. 146, № 2. – P. 190–194.

143. Effects of platelet-rich plasma on intestinal wound healing in pigs / L. Fresno, D. Fondevila, O. Bambo [et al.]. – Text : unmediated // The Veterinary Journal. – 2010. – Vol. 185, № 3. – P. 322–327.

144. Enhancing intestinal anastomotic healing using butyrate: Systematic review and meta-analysis of experimental animal studies / A. C. L. Wildeboer, C. P. M. Van Helsdingen, C. G. Gallé [et al.]. – Text : unmediated // PLoS ONE. – 2023. – Vol. 18, № 6. – P. e0286716.

145. Evaluation of anastomotic blood supply during digestive tract reconstruction with the use of the oxygen saturation index: A pooling up analysis / X. Q. Zhang, Ch. Fu. Zhang, X. Ju. Zhou [et al.]. – Text : unmediated // International Journal of Colorectal Disease. – 2025. – Vol. 40, № 1. – P. 71.

146. Fibrinogen and thrombin concentrations are critical for fibrin glue adherence in rat high-risk colon anastomoses / E. P. D. Buen, A. Orozco-Mosqueda, C. Leal-Cortés [et al.]. – Text : unmediated // Clinics. – 2014. – Vol. 69, № 4. – P. 259–264.

147. Global research trends of platelet-rich plasma (PRP) in orthopedic sports injuries: A bibliometric analysis from 2000 to 2024 / H. Yao, J. Cai, X. Lin [et al.]. – Text : unmediated // Medicine. – 2025. – Vol. 104, № 35. – P. e44155.

148. Growth factors and gastrointestinal anastomotic healing / E. Rijcken, L. Sachs, T. Fuchs [et al.]. – Text : unmediated // Journal of surgical research. – 2014. – Vol. 187, № 1. – P. 202–210.

149. Hana, N. The assessment of predictor risk factors of anastomotic leakage after hemicolectomy with anastomotic: A prospective study / N. Hana, E. Danardon, S. Sahudi. – Text : unmediated // Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry Research. – 2024. – Vol. 6, № 7. – P. 874–886.

150. Histological mapping of healing of the small and large intestine – A quantitative study in a porcine model / T. Kural, M. Grajciarová, J. Rosendorf [et al.].

– Text : unmediated // *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger.* – 2023. – Vol. 249. – P. 152095.

151. Histology and transcriptome insights into the early processes of intestinal anastomotic healing: a rat model / C. P. M. Van Helsdingen, A. C. L. Wildeboer, K. Zafeiropoulou [et al.]. – Text : unmediated // *BJS Open.* – 2023. – Vol. 7, № 5. – P. zrad099.

152. Impact of pre-operative mechanical bowel preparation in preventing post-operative anastomotic leak: A meta-analysis / M. Ye. Elbarmelgi, A. A. Shafik, A. Kh. Abd Elsamee, M. Tamer. – Text : unmediated // *Asian Journal of Surgery.* – 2025. – Vol. 48, № 3. – P. 1616–1625.

153. Implementation of intraoperative procedures to prevent anastomotic leak in low anterior rectal resections: a pilot study for a novel technique to evaluate anastomotic vascularization / M. Ortenzi, A. Carsetti, A. Picchetto [et al.]. – Text : unmediated // *Surgical Endoscopy.* – 2025. – Vol. 39, № 3. – P. 1935–1944.

154. Industrial Development of Standardized Fetal Progenitor Cell Therapy for Tendon Regenerative Medicine: Preliminary Safety in Xenogeneic Transplantation / A. Laurent, Ph. Abdel-Sayed, A. Grognez [et al.]. – Text : unmediated // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 380.

155. Innovative approaches for induction of gastrointestinal anastomotic healing: an update on experimental and clinical aspects / S. Reischl, D. Wilhelm, H. Friess, Ph. A. Neumann. – Text : unmediated // *Langenbeck's Archives of Surgery.* – 2021. – Vol. 406, № 4. – P. 971–980.

156. Intestinal Anastomotic Healing: What do We Know About Processes Behind Anastomotic Complications / J. Rosendorf, M. Klicova, I. Herrmann [et al.]. – Text : unmediated // *Frontiers in Surgery.* – 2022. – Vol. 9. – P. 904810.

157. Intraoperative bowel perfusion assessment methods and their effects on anastomotic leak rates: meta-analysis / M. S. Renna, M. T. Grzeda, Ja. Bailey [et al.]. – Text : unmediated // *British Journal of Surgery.* – 2023. – Vol. 110, № 9. – P. 1131–1142.

158. Irvin, T. T. Comparison of single-layer inverting, two-layer inverting, and everting anastomoses in the rabbit colon / T. T. Irvin, J. P. Edwards. – Text : unmediated // *Journal of British Surgery*. – 1973. – Vol. 60, № 6. – P. 453–457.

159. Lavrentieva, A. Limited potential or unfavorable manipulations? Strategies toward efficient mesenchymal stem/stromal cell applications / A. Lavrentieva, A. Hoffmann, C. Lee-Thedieck. – Text : unmediated // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – Vol. 8. – P. 316.

160. Layer-specific molecular signatures of colon anastomotic healing and leakage in mice / H. Sengul, V. Bantavi, L. Gloeck [et al.]. – Text : unmediated // *Molecular Medicine*. – 2025. – Vol. 31, № 1. – P. 124.

161. L-carnitine: Searching for New Therapeutic Strategy for Sepsis Management / A. Sahebnasagh, R. Avan, M. Monajati [et al.]. – Text : unmediated // *Current Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 29, no. 18. – P. 3300–3323.

162. Li, J. Pathophysiology of acute wound healing / J. Li, J. Chen, R. Kirsner. – Text : unmediated // *Clinics in dermatology*. – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 9–18.

163. Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses / J. C. Slieker, N. Komen, G. H. Mannaerts [et al.]. – Text : unmediated // *Archives of Surgery*. – 2012. – № 5. – P. 447–452.

164. Long-Term Influence of Platelet-Rich Plasma (PRP) on Dental Implants after Maxillary Augmentation: Retrospective Clinical and Radiological Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial / S. Attia, C. Narberhaus, H. Schaaf [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 355.

165. Malik, T. A. M. The incidence of stoma related morbidity—a systematic review of randomised controlled trials / T. A. M. Malik, M. J. Lee, A. B. Harikrishnan. – Text : unmediated // *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. – 2018. – Vol. 100, № 7. – P. 501–508.

166. Marx, R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R. E. Marx. – Text : unmediated // *Implant dentistry*. – 2001. – Vol. 10, № 4. – P. 225–228.

167. Marx, R. E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use / R. E. Marx. – Text : unmediated // Journal of oral and maxillofacial surgery. – 2004. – Vol. 62, № 4. – P. 489–496.

168. Mechanical strength and rheological properties of tissue adhesives with regard to colorectal anastomosis: an ex vivo study / K. A. Vakalopoulos, Z. Wu, L. Kroese [et al.]. – Text : unmediated // Annals of surgery. – 2015. – Vol. 261, № 2. – P. 323–331.

169. Mechanisms of anastomotic leakage in colorectal cancer surgery: unraveling the roles of inflammation, immunity, and microbiota – a narrative review / K. Ma, T. Gu, Z. Wu, Z. Li. – Text : unmediated // International Journal of Surgery. – 2025. – P. 55.

170. Mesenchymal stem cell secretome-loaded fibrin glue improves the healing of intestinal anastomosis / W. Yu, H. Zhou, X. Feng [et al.]. – Text : unmediated // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2023. – Vol. 11. – P. 1103709.

171. Meta-analysis on the effect of hyperbaric oxygen as adjunctive therapy in the outcome of anastomotic healing of experimental colorectal resections in rats / R. J. Brouwer, A. C. Engberts, B. L. B. van der Burg [et al.]. – Text : unmediated // Diving and Hyperbaric Medicine. – 2018. – Vol. 48, № 3. – P. 173.

172. Microscopic analysis of anastomotic healing in the intestine of normal and diabetic rats / M. H. Verhofstad, W. P. Lange, J. A. Van Der Laak [et al.]. – Text : unmediated // Diseases of the colon & rectum. – 2001. – Vol. 44. – P. 423–431.

173. Mitogenic factors promoting intestinal smooth muscle cell proliferation / R. D. Stanzel, S. Lourenssen, D. G. Nair, M. G. Blennerhassett. – Text : unmediated // American Journal of Physiology-Cell Physiology. – 2010. – Vol. 299, № 4. – P. 805–817.

174. Modular stimuli-responsive hydrogel sealants for early gastrointestinal leak detection and containment / A. H. C. Anthi, M. P. Abundo, A. L. Neuer [et al.]. – Text : unmediated // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 1–15.

175. Morgan, R. B. The science of anastomotic healing / R. B. Morgan, B. D. Shogan. – Text : unmediated // *Seminars in Colon and Rectal Surgery*. – 2022. – Vol. 33, № 2. – P. 100879.

176. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery / M. den Dulk, C. A. Marijnen, L. Collette [et al.]. – Text : unmediated // *Br J Surg*. – 2009. – Vol. 96. – P. 1066–1075.

177. Multipurpose intraperitoneal adhesive patches / J. H. Ryu, H. J. Kim, K. Kim [et al.]. – Text : unmediated // *Advanced Functional Materials*. – 2019. – Vol. 29, № 29. – P. 1900495.

178. Munireddy, S. Intra-abdominal healing: gastrointestinal tract and adhesions / S. Munireddy, S. L. Kavalukas, A. Barbul. – Text : unmediated // *Surgical Clinics*. – 2010. – Vol. 90, № 6. – P. 1227–1236.

179. Omentoplasty to reduce anastomotic leak in colorectal surgery: a meta-analysis / Sh. M. Sahebally, E. Chan, A. Azmir [et al.]. – Text : unmediated // *ANZ Journal of Surgery*. – 2022. – Vol. 92, № 7–8. – P. 1651–1657.

180. Percutaneous drainage vs. Surgery as definitive treatment for anastomotic leak after intestinal resection in patients with crohn's disease / A. Belvedere, G. Dajti, C. Larotonda [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 1392.

181. Pharmacological interventions for improved colonic anastomotic healing: A meta-analysis / M. N. Oines, P. M. Krarup, L. N. Jorgensen, M. S. A Gren. – Text : unmediated // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 35. – P. 12637–12648.

182. Phillips, B. R. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions / B. R. Phillips. – Text : unmediated // *Open Access Surgery*. – 2016. – P. 5–14.

183. Platelet rich plasma effectiveness in bowel anastomoses: A systematic review / G. Geropoulos, K. Psarras, D. Giannis [et al.]. – Text : unmediated // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 1736–1753.

184. Platelet-Rich Plasma in Plastic Surgery: A Systematic Review / S. K. Hasiba-Pappas, A. C. Tuca, H. Luze [et al.] // *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. – 2022. – Vol. 49, № 3. – P. 129–142.

185. Platelets Facilitate Wound Healing by Mitochondrial Transfer and Reducing Oxidative Stress in Endothelial Cells / P. Jin, Q. Pan, Y. Lin [et al.]. – Text : unmediated // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2023. – Vol. 2023. – P. 2345279.

186. Predictive Factors for Anastomotic Leakage Following Colorectal Cancer Surgery: Where Are We and Where Are We Going? / Ch. Tsalikidis, A. Mitsala, V. I. Mentonis [et al.]. – Text : unmediated // *Current Oncology*. – 2023. – Vol. 30, № 3. – P. 3111–3137.

187. Preoperative risk factors associated with anastomotic leakage after colectomy for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / V. E. Dias, P. A. S. V. De. Castro, H. T. Padilha [et al.]. – Text : unmediated // *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. – 2022. – Vol. 49. – P. e20223363.

188. Protection of colonic anastomosis with platelet-rich plasma gel in the open abdomen / B. Zhou, J. Ren, C. Ding [et al.]. – Text : unmediated // *Injury*. – 2014. – Vol. 45, № 5. – P. 864–868.

189. Qu, H. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / H. Qu, Ya. Liu, D. S. Bi. – Text : unmediated // *Surgical Endoscopy*. – 2015. – Vol. 29, № 12. – P. 3608–3617.

190. Raff, L. Small Bowel Resection and Anastomosis / L. Raff, T. Reid. – Text : unmediated // *Illustrative Handbook of General Surgery*. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2024. – P. 273–283.

191. Regenerative effect of platelet-rich plasma in the murine ischemic limbs / R. S. Stilhano, P. M. A. Denapoli, C. C. Gallo [et al.]. – Text : unmediated // *Life Sciences*. – 2021. – Vol. 284. – P. 119934.

192. Release kinetic of pro- and anti-inflammatory biomolecules from platelet-rich plasma and functional study on osteoarthritis synovial fibroblasts / E. Mariani,

A. Roffi, L. Cattini [et al.]. – Text : unmediated // *Cytotherapy*. – 2020. – Vol. 22, № 7. – P. 344–353.

193. Reoxygenation Modulates the Adverse Effects of Hypoxia on Wound Repair / Q. Bai, Q. Gao, F. Hu [et al.]. – Text : unmediated // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 24. – P. 15832.

194. Repeated intravesical injections of platelet-rich plasma improve symptoms and alter urinary functional proteins in patients with refractory interstitial cystitis / Yu. H. Jiang, Yu. Ch. Kuo, J. F. Jhang [et al.]. – Text : unmediated // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1–8.

195. Restoration of the Mucosal IgA Response by Improving CD4⁺ T Pyroptosis Fails to Attenuate Gut Bacterial Translocation and Organ Damage After LPS Attack / Zi. M. Liu, Yi. N. Zhang, Hu. F. Zhang [et al.]. – Text : unmediated // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2024. – Vol. 69, № 3. – P. 798–810.

196. Rezaei, M. The effect of platelet-rich plasma injection on post-internal urethrotomy stricture recurrence / M. Rezaei, R. Badiei, R. Badiei. – Text : unmediated // *World Journal of Urology*. – 2019. – Vol. 37. – P. 1959–1964.

197. Risk factors and inflammatory predictors for anastomotic leakage following total mesorectal excision with defunctioning stoma / E. Rybakov, Y. Shelygin, M. Tarasov [et al.]. – Text : unmediated // *Polish J. of Surg.* – 2018. – Vol. 90, № 3. – P. 31–36.

198. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy / S. W. Leightle, N. J. Mouawad, K. B. Welch [et al.]. – Text : unmediated // *Dis Colon Rectum*. – 2012. – Vol. 55, № 5. – P. 569–575.

199. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer / M. Kruschewski, H. Rieger, U. Pohlen [et al.]. – Text : unmediated // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 919–927.

200. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer / O. Jannasch, T. Klinge, R. Otto [et al.]. – Text : unmediated // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6, № 34. – P. 36884.

201. Role of the serosa in intestinal anastomotic healing: insights from in-depth histological analysis of human and murine anastomoses / M. Ch. Weber, Z. Clees, A. Buck [et al.]. – Text : unmediated // *BJS Open*. – 2024. – Vol. 8, № 5. – P. 108.

202. Selective matrix metalloproteinase inhibition increases breaking strength and reduces anastomotic leakage in experimentally obstructed colon / P. M. Krarup, M. Eld, L. N. Jorgensen [et al.]. – Text : unmediated // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1277–1284.

203. Small bowel anastomosis in emergency surgery / A. P. Skovsen, T. Korgaard Jensen, I. Gögenur, M. B. Tolstrup. – Text : unmediated // *World Journal of Surgery*. – 2024. – Vol. 48, № 2. – P. 341–349.

204. Solution blow spun polymer: A novel preclinical surgical sealant for bowel anastomoses / N. G. Kern, A. M. Behrens, P. Srinivasan [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of pediatric surgery*. – 2017. – Vol. 52, № 8. – P. 1308–1312.

205. Stem cell therapy applied for digestive anastomosis: Current state and future perspectives / J. Trébol, T. Georgiev-Hristov, I. Pascual-Miguelañez [et al.]. – Text : unmediated // *World Journal of Stem Cells*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 117–141.

206. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery / A. Karliczek, N. J. Harlaar, C. J. Zeebregts [et al.]. – Text : unmediated // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2009. – Vol. 24, № 5. – P. 569–576.

207. Surgical adhesive increases burst pressure and seals leaks in stapled gastrojejunostomy / G. Nandakumar, B. G. Richards, K. Trencheva, G. Dakin. – Text : unmediated // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 498–501.

208. Sustained-released mixture of vascular endothelial growth factor 165 and fibrin glue strengthens healing of ileal anastomoses in a rabbit model with intraperitoneal infection / Z. Li, W. Wang, X. Wang [et al.]. – Text : unmediated // *Annals of Surgical Treatment and Research*. – 2017. – Vol. 93, № 3. – P. 159–165.

209. The assessment of perioperative risk factors of anastomotic leakage after intestinal surgeries; a prospective study / S. Awad, A. I. A. El-Rahman, A. Abbas [et al.]. – Text : unmediated // BMC Surgery. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1–9.

210. The economic impact of anastomotic leakage after colorectal surgery: a systematic review / D. J. Nijssen, K. Wienholts, M. J. Postma [et al.]. – Text : unmediated // Techniques in Coloproctology. – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 1–20.

211. The Effect of Local Papaverine Use in an Experimental High-Risk Colonic Anastomosis Model: Reduced Inflammatory Findings and Less Necrosis / D. B. Ozdemir, A. Karayigit, E. Tekin [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, № 18. – P. 5638.

212. The effect of sealing with a fixed combination of collagen matrix-bound coagulation factors on the healing of colonic anastomoses in experimental high-risk mice models / D. Pantelis, A. Beissel, Ph. Kahl [et al.]. – Text : unmediated // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2010. – Vol. 395, № 8. – P. 1039–1048.

213. The Effectiveness of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Mixed with Platelet-Rich Plasma in the Healing of Inflammatory Bowel Anastomoses: A Pre-Clinical Study in Rats / G. Geropoulos, K. Psarras, M. Papaioannou [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Personalized Medicine. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 121.

214. The effects of platelet-rich-plasma gel application to the colonic anastomosis in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: An experimental rat model / S. Ocak, O. F. Buk, B. Genc [et al.]. – Text : unmediated // International Wound Journal. – 2019. – Vol. 16, № 6. – P. 1426–1432.

215. The immunologic changes during different phases of intestinal anastomotic healing / F. Zhang, S. Qiao, B. Wu [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2020. – Vol. 34, № 11. – P. e23493.

216. The influence of platelet-rich plasma (PRP) on colonic anastomosis healing impaired by intraperitoneal 5-fluorouracil application. An experimental study / M. Gorur, A. Sozutek, O. Irkorucu, B. Karakaya. – Text : unmediated // Acta Cirúrgica Brasileira. – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. e202000504.

217. The regenerative mechanisms of platelet-rich plasma: A review / R. G. Dos Santos, G. S. Santos, G. O. Azzini [et al.]. – Text : unmediated // Cytokine. – 2021. – Vol. 144. – P. 155560.

218. The role of platelet-rich plasma in biomedicine: A comprehensive overview / Z. Zhang, P. Liu, X. Xue [et al.]. – Text : unmediated // iScience. – 2025. – Vol. 28, № 2. – P. 111705.

219. Therapeutic improvement of colonic anastomotic healing under complicated conditions: a systematic review / M. Nerstrøm, P. M. Krarup, L. N. Jorgensen, M. S. Ågren. – Text : unmediated // World journal of gastrointestinal surgery. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 389.

220. Therapeutic roles of platelet-rich plasma to restore female reproductive and endocrine dysfunction / X. Wang, J. Li, W. Lu [et al.]. – Text : unmediated // Frontiers in Endocrinology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1374382.

221. Thompson, S. K. Clinical review: healing in gastrointestinal anastomoses, part I / S. K. Thompson, E. Y. Chang, B. A. Jobe. – Text : unmediated // Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery. – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 131–136.

222. Tissue-adhesive, antibacterial, and macrophage-reprogramming hydrogel for sealing colorectal anastomotic leakage and promoting healing / Y. Zhu, Z. Bei, T. Luo [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Materials Chemistry B. – 2025. – Vol. 13, № 30. – P. 9081–9099.

223. Tonini, V. Impact of anastomotic leakage on long-term prognosis after colorectal cancer surgery / V. Tonini, M. Zanni. – Text : unmediated // World Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2023. – Vol. 15, № 5. – P. 745–756.

224. Urist, M. R. Bone morphogenetic protein / M. R. Urist, B. S. Strates. – Text : unmediated // J. Dent. Res. – 1972. – Vol. 50. – P. 1392.

225. Vaidyanathan, L. Growth Factors in Wound Healing – A Review / L. Vaidyanathan. – Text : unmediated // Biomedical and Pharmacology Journal. – 2021. – Vol. 14, № 3. – P. 1469–1480.

226. Van der Ham, A. C. Effect of fibrin sealant on the healing colonic anastomosis in the rat / A. C. Van der Ham, W. J. Kort, I. M. Weijma. – Text : unmediated // Journal of British Surgery. – 1991. – Vol. 78, № 1. – P. 49–53.

227. Van Koppen, C. J. Advances in the treatment of chronic wounds: a patent review / C. J. van Koppen, R. W. Hartmann. – Text : unmediated // Expert opinion on therapeutic patents. – 2015. – Vol. 25, № 8. – P. 931–937.

228. Vijaykharthik, L. K. Factors Influencing Leaks in Primary Intestinal Anastomoses: An Observational Study / L. K. Vijaykharthik, M. Rajarathinam, L. K. Vijaykharthik Jr. – Text : unmediated // Cureus. – 2025. – Vol. 17, № 5. – P. e85133.

229. Zarnescu, E. C. Updates of Risk Factors for Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery / E. C. Zarnescu, N. O. Zarnescu, R. Costea. – Text : unmediated // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 2382.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2848394

**Устройство для интраоперационной фиксации стенки
кишечника при инъекции препаратов в мышечный
слой**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Волгоградский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Поройский Сергей Викторович (RU), Морозов Егор
Андреевич (RU), Морозова Анастасия Владимировна (RU),
Поройская Наталья Сергеевна (RU), Рыбин Александр
Александрович (RU)*

Заявка № 2023119155

Приоритет изобретения 14 марта 2023 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 17 октября 2025 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 14 марта 2043 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 00a573a4f7a413d531b468818e75f29506
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Документ создан 2025 по 28.11.2026

Ю.С. Зубов