

ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ СПАЕЧНОМ ПРОЦЕССЕ В МАЛОМ ТАЗУ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Пучкина Г.А.¹, Бондаренко Н.Н.², Михайличенко В.Ю.¹, Самарин С.А.¹, Паршин Д.С.³

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: pancreas1978@mail.ru;

²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк;

³ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань

Проведен анализ эффективности применения Дерината® при спаечном процессе в малом тазу у крыс в эксперименте. Эксперимент проводился на 90 лабораторных крысах. Были сформированы три группы по 30 животных в каждой: 1-я группа – контрольная; 2-я группа – крысам моделировали спаечный процесс в малом тазу без последующего лечения; 3-я группа – животные с моделью спаечного процесса в тазу, которые на протяжении 10 суток получали внутримышечно Деринат®. Спаечный процесс в малом тазу моделировали у крыс путем перевязки рогов матки с двух сторон. Забор спаек производили на 28-е сутки после операции. У животных контрольной группы в париетальной брюшине обнаружили незначительное количество клеток с экспрессией маркеров CD4+, CD8+ и CD138. В периметрии не было обнаружено положительно-окрашенных клеток изучаемого иммунофенотипа. Во 2-й группе у животных в париетальной брюшине выявили увеличение численности клеток, позитивно экспрессирующих CD4+ и CD138+, появление CD56+-клеток. В париетальной брюшине у крыс обнаружили увеличение численности CD138+ и CD4+-клеток. В 3-й группе животных по сравнению с контролем значимо возросли популяции CD4+-клеток, CD56+-клеток и CD138+-клеток. В париетальной брюшине прооперированных животных отмечали увеличение численности клеток, позитивно экспрессирующих CD4+ и CD138+, появление CD56+-клеток. В париетальной брюшине у крыс обнаружили увеличение численности CD138+ и CD4+-клеток, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета. В периметрии прооперированных животных по численности позитивно меченых клеток экспрессируемые маркеры принимали вид CD138⁺> CD4⁺> CD8⁺> CD56⁺, отмечались увеличение численности клеток, позитивно экспрессирующих CD4+ и CD138+, появление CD56+-клеток. В 3-й группе животных значимо возросли популяции CD4+, CD56+ и CD138+-клеток. Для париетальной брюшины было характерно аналогичное распределение клеток. В периметрии у крыс на фоне появления единичных клеток, позитивно экспрессирующих CD56+, обнаружили увеличение средней численности CD138⁺-клеток до 8,90 в поле зрения и CD4⁺-клеток до 2,55 в поле зрения, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунных реакций. Спаечный процесс вызывает изменение в соотношении субпопуляций лейкоцитов в области поражения в сторону увеличения их числа в большей степени в перитонеальной брюшине, чем в периметрии. Деринат® оказывает иммуномодулирующий эффект и стимулирует иммунные реакции путем увеличения численности иммунокомпетентных клеток в области оперативного вмешательства.

Ключевые слова: спаечный процесс, малый таз, операция, иммуноцитохимия, маркеры, профилактика, Деринат®.

THE IMMUNOCYTOCHEMICAL MARKERS AT THE PELVIC ADHESIVE PROCESS OF RATS IN EXPERIMENT

Puchkina G.A.¹, Bondarenko N.N.², Mykhaylichenko V.Yu.¹, Samarins.A.¹, Parshin D.S.³

¹Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU», Simferopol, e-mail: pancreas1978@mail.ru;

²National Medical University. M. Gorky, Donetsk;

³Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan

This article discusses the effectiveness of Derinat® using at pelvic adhesive process of rats in experiment. The experiment was conducted on 90 laboratory rats. Three groups of 30 animals were formed in each: group 1 – control; group 2 – rats were simulated adhesive process in the pelvis without subsequent treatment; group 3 – animals with a model of adhesive process in the pelvis, which received intramuscularly Derinat® for 10 days. The adhesive process in the pelvis was modeled in rats by ligating the uterine horns on both sides. The adhesions were collected on the 28th day after the operation. The morphometric study included measuring the number of positively stained cells in 10 randomly selected fields of vision at 400 magnification with immunohistochemical staining with CD4, CD8, CD20, CD138 lymphocytic markers using Software DP-SOFT and subsequent statistical processing. In animals of the control group, a small number of cells with the expression of CD4+, CD8+ and CD138 markers located near the vessels of the hemomicrocirculatory bed and mesothelium were found in the peritoneal

peritoneum. No positively-stained cells of the studied immunophenotype were found in the perimetry of the control group animals. After surgery, an increase in the number of cells positively expressing CD4+ and CD138+, and the appearance of CD56+ cells were detected in animals in PB. In PM in rats, an increase in the number of CD138+ and CD4+ cells was found against the background of the appearance of single cells positively expressing CD56+. In animals of the control group, a small number of cells with expression of CD4+, CD8+ and CD138 markers were found in the peritoneal peritoneum. No positively-stained cells of the studied immunophenotype were found in the perimetry. In group 2, an increase in the number of cells positively expressing CD4+ and CD138+ and the appearance of CD56+ cells were detected in animals in PB. In PM, rats were found to have an increase in the number of CD138+ and CD4+ cells. In the perimetry of operated animals by the number of positively labeled cells, the expressed markers took the form CD138 + > CD4 + > CD8 + > CD56 +, they noted an increase in the number of cells positively expressing CD4 + and CD138 +, the appearance of CD56 + cells. Populations of CD4+ cells, CD56+ cells and CD138+ cells significantly increased in group 3 animals compared to the control. In the PM of the operated animals, an increase in the number of cells positively expressing CD4+ and CD138+, the appearance of CD56+ cells was noted. In PM, an increase in the number of CD138+ and CD4+ cells was found in rats, which indicates the activation of the humoral link of immunity. Populations of CD4+, CD56+ and CD138+ cells significantly increased in the 3rd group of animals in PB compared to the control. In the perimetry of rats, against the background of the appearance of single cells positively expressing CD56 +, an increase in the average number of CD138 + cells to 8.90 in the field of view and CD4 + cells to 2.55 in the field of view was found, which indicates the activation of the humoral link of immune responses. The PM was characterized by a similar distribution of cells. After surgery, the adhesive process causes a change in the ratio of leukocyte subpopulations in the affected area towards an increase in their number to a greater extent in the peritoneal peritoneum than in the perimetry. The use of Derinat® has an immunomodulatory effect and stimulates immune responses by increasing the number of immunocompetent cells in the area of surgical intervention.

Keywords: adhesive process, pelvis, surgery, immunocytochemistry, markers, prevention, Derinat®.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных профилактике спаечного процесса в послеоперационном периоде, данная проблема пока еще далека от полного решения и требует дальнейшего изучения [1, 2]. Спаечный процесс после внутриполостного хирургического вмешательства может приводить к различным серьезным осложнениям, таким как спаечная кишечная непроходимость, удлинение времени повторной операции, а в гинекологии – приводить к бесплодию и гидросальпинксу [3]. Поэтому в оперативной гинекологии большое внимание уделяется профилактике образования спаек [4, 5], так как при бесплодии, вызванном спаечным процессом, единственным методом восстановления репродуктивной функции является экстракорпоральное оплодотворение [6]. Для профилактики спаечного процесса в послеоперационном периоде на данный момент времени применяют различные барьерные методы (мезогель, полаксомер и др.) [7, 8, 9], фармакологические методы – нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты, фибринолитические вещества, иммуномодуляторы, противоопухолевые препараты и клеточные технологии [10, 11]. В настоящий момент глубокое изучение патофизиологии спаечного процесса показало многофакторность природы и участие клеточных и молекулярных модуляторов адгезии, что позволяет разрабатывать новые виды превентивного влияния на спайкообразование [12, 13, 14]. До настоящего времени отсутствует единое мнение о реакции локальных лимфоидных элементов при формировании перитонеальных спаек, не определена значимость тканевых иммунологических изменений в

избыточном адгезиогенезе при воспалительных заболеваниях и после оперативных вмешательств на органах малого таза [15].

Цель исследования – оценить эффект Дерината® в модуляции реакций иммунокомпетентных клеток париетальной брюшины и периметрия при спаечном процессе в малом тазу у крыс в эксперименте.

Материал и методы исследования. Поисковый эксперимент проводился на 90 лабораторных животных – белых нелинейных крысах средней массой 280 ± 30 г, содержащихся в обычных условиях вивария Медицинской академии им. С.И. Георгиевского. Исследования на животных проводились в соответствии с правилами проведения работ и содержания животных (приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»), а также с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011» при свободном доступе к комбинированному корму и воде. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Нами были сформированы три группы по 30 животных в каждой: 1-я группа – контрольная, которая послужила нормой для изучаемых показателей; 2-я группа – крысам моделировали спаечный процесс в малом тазу и животные не получали какого-либо лечения; 3-я группа – животным с моделью послеоперационного спаечного процесса в тазу на протяжении 10 суток Деринат® 1,5% («Техномедсервис», Россия) вводился внутримышечно в объеме 1,0 мл. В качестве средства для наркоза на всех инвазивных этапах эксперимента использовали калипсола 5% в дозе 0,01 мл («Геден Рихтер», Венгрия) в сочетании с ксилазином 2% в дозе 0,01 мл («Алфасан Интернэшнл БВ», Нидерланды). Наркоз верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) и угнетению роговичного рефлекса. Спаечный процесс в малом тазу моделировали у крыс под наркозом путем перевязки рогов матки с двух сторон из расчета на 100 г массы тела животного. Забор спаек производили на 28-е сутки после моделирования спаечного процесса, т.е. в фазу зрелых сращений.

Иммуногистохимическое исследование ткани спаек проводили по стандартизированной методике с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 3–5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином (Menzel-Glaser, Германия), и реактивов компании ДАКО с моноклональными мышиными антителами CD4 (Clone 4B12 Ready-to-Use), CD8 (Clone C8/144B Ready-to-Use), CD56 (Clone L26 Ready-to-Use), CD 138/syndecan-1 (Clone MI15 Ready-to-Use), и системы визуализации Novocastra Novolink ТМ на основе компактного полимера Novolink Compact Polymer™ (Leica, Германия) на иммуногистостейнере Bond Max (Leica, Германия). В стандартную методику входило использование негативного и позитивного контроля.

Морфометрическое исследование включало измерение количества позитивно окрашенных клеток в 10 произвольно выбранных полях зрения при увеличении 400 при иммуногистохимическом окрашивании с лимфоцитарными маркерами CD4, CD8, CD56, CD138 с помощью программы Software DP-SOFT и последующую статистическую обработку.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе «Olympus CX-41».

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, Stat SoftInc. Проверку данных на нормальность распределения осуществляли с помощью критериев Shapiro–Wilk.

Оценку величин, подлежащих анализу, проводили путем расчета среднего арифметического признака (X) и его стандартного отклонения (SD). Сравнение между группами проводили непараметрическими методами с использованием критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости).

Результаты исследования и их обсуждение. У животных контрольной группы в париетальной брюшине (ПБ) обнаружили незначительное количество клеток с экспрессией маркеров CD4⁺ (1,20 в поле зрения), CD8⁺ (4,00 в поле зрения) и CD138⁺ (5,90 в поле зрения), располагающихся рядом с сосудами гемомикроциркуляторного русла и мезотелием. CD138⁺ (syndecan-1) – высокоспецифичный маркер плазматических клеток, мембранный протеогликан, функционирующий как рецептор для внеклеточного матрикса, а также представлен на поверхности эндотелиальных клеток. Клетки, экспрессирующие CD138⁺, присутствуют в ПБ, являясь источником фонового уровня сывороточного IgM (0,6–3,7 г/л).

Учитывая, что CD8⁺ является трансмембранным белком, ко-рецептором Т-лимфоцитов и экспрессируется на Т-лимфоцитах-супрессорах, логичным видится наличие клеток с таким иммунофенотипом в париетальной брюшине, где они могут контролировать (тормозить) выработку антител (различных классов) вследствие задержки пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов в плазмциты. Доминирование экспрессии CD8⁺ над таковой CD4⁺ (4,00/1,20) в контрольной группе свидетельствует об отсутствии антигенной нагрузки и торможении реакций клеточного и гуморального иммунитета.

В периметрии (ПМ) животных контрольной группы не было обнаружено положительно-окрашенных клеток изучаемого иммунофенотипа, кроме единичных клеток, экспрессирующих CD138⁺ (среднее количество клеток в поле зрения составило 5,9), которые, вероятнее всего, формируют эффекторное звено иммунной памяти.

После оперативного вмешательства у животных в париетальной брюшине выявили увеличение численности клеток, позитивно экспрессирующих CD4⁺ и CD138⁺, появление

CD56⁺-клеток (табл. 1), вследствие чего по численности позитивно меченых клеток экспрессируемые маркеры расположились в ряд: CD138⁺> CD8⁺> CD4⁺> CD56⁺. Двукратный прирост CD4⁺ клеток (вероятно, Th1) на фоне незначительно сниженной численности CD8⁺ клеток по сравнению с контролем в данном случае может сопровождаться стимулирующим влиянием на фибробласты и фибрилlogenез, способствующие спайкообразованию. В париетальной брюшине у крыс на фоне появления единичных клеток, позитивно экспрессирующих CD56⁺, обнаружили увеличение численности CD138-клеток до 10,00 в поле зрения и CD4⁺-клеток до 2,55 в поле зрения, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунных реакций. Увеличение количества CD138⁺ по сравнению с контролем может отражать повышенную миграцию в соединительные ткани плазматических клеток, покинувших лимфоидные фолликулы, которые часто появляются в результате дифференцировки В-2-клеток по экстрафолликулярному пути.

Таблица 1

Иммунофенотипическая характеристика распределения лимфоидных клеток в париетальной брюшине после оперативного вмешательства и лечения Деринатом®

Фенотип клеток	Средние значения количества клеток в поле зрения, М, X ±SD		U-критерий Манна–Уитни	Уровень статистической значимости
	Без лечения	Лечение Деринатом®		
CD4 ⁺	2,55±0,15	9,55±0,12	290	p=0,008
CD8 ⁺	3,55±0,13	2,55±0,13	594	p=0,133
CD56 ⁺	1,80±0,14	5,20±0,10	742	p=0,505
CD138 ⁺	10,00±0,16	13,00±0,11	311	p=0,036

В группе животных, получавших Деринат® в послеоперационном периоде, по сравнению с контролем значимо возросли популяции CD4⁺-клеток (в 7,95 раза), CD56⁺-клеток (5,20 в поле зрения) и CD138⁺-клеток (в 2,2 раза) (табл. 2), количественный ряд клеток, экспрессирующих исследованные маркеры, принимал вид: CD138⁺> CD4⁺> CD56⁺> CD8⁺. Данные изменения клеточного состава париетальной брюшины следует трактовать как активацию клеточного и гуморального иммунитета.

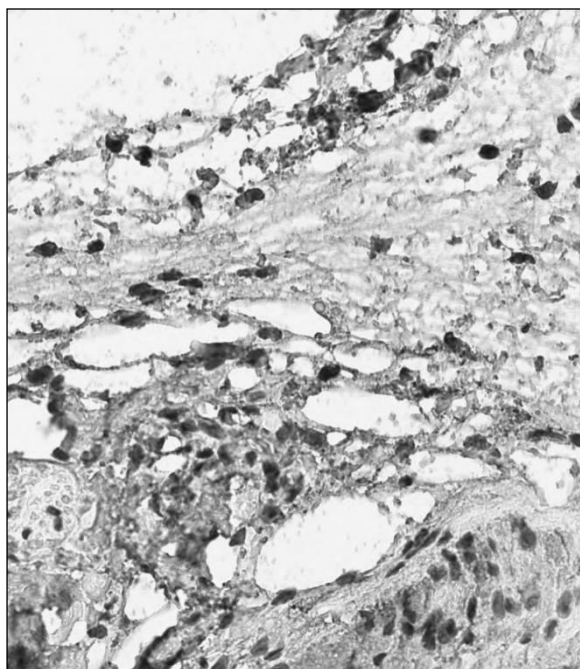
Таблица 2

Иммунофенотипическая характеристика распределения лимфоидных клеток в периметрии после оперативного вмешательства и лечения Деринатом®

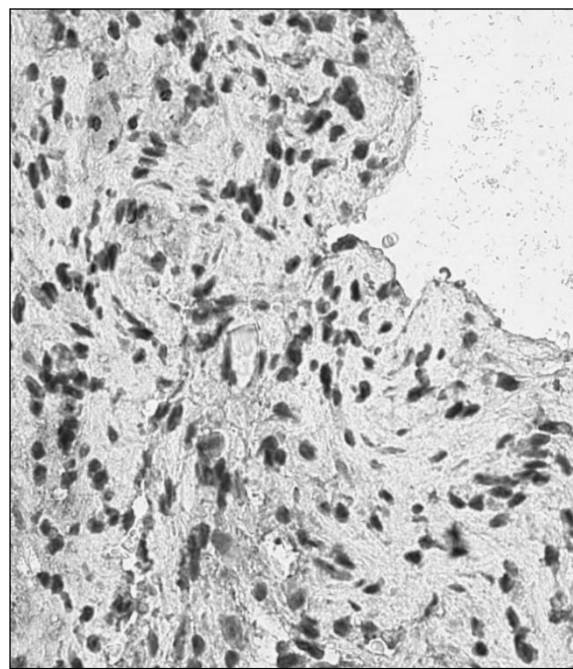
Фенотип клеток	Средние значения количества клеток в поле зрения, М, X ±SD		

	Без лечения	Лечение Деринатом®	U-критерий Манна–Уитни	Уровень статистической значимости
CD4 ⁺	2,75±0,11	8,00±0,14	173	p=0,008
CD8 ⁺	2,20±0,10	1,70±0,18	619	p=0,861
CD56 ⁺	2,10±0,13	4,10±0,12	307	p=0,022
CD138 ⁺	8,90±0,12	11,25±0,15	226	p=0,007

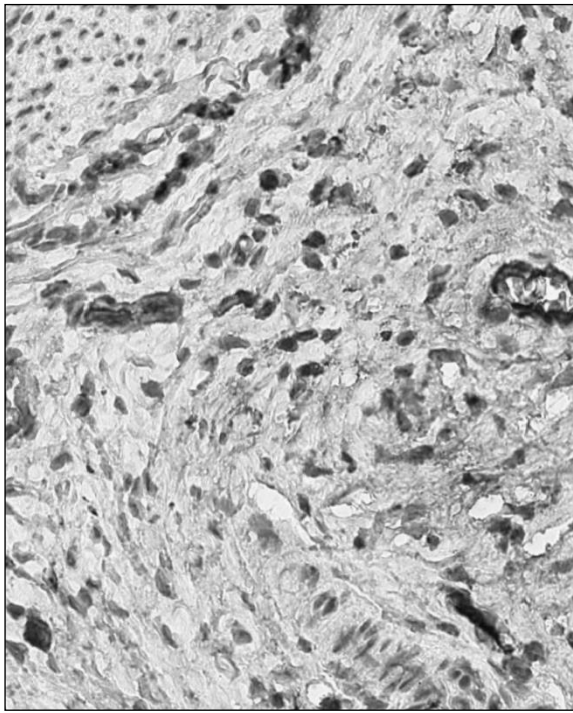
В периметрии прооперированных животных по численности позитивно меченых клеток экспрессируемые маркеры принимали вид: CD138⁺> CD4⁺> CD8⁺> CD56⁺, были отмечены увеличение численности клеток, позитивно экспрессирующих CD4⁺ и CD138⁺, появление CD56⁺-клеток (табл. 1,2, рис. 1).



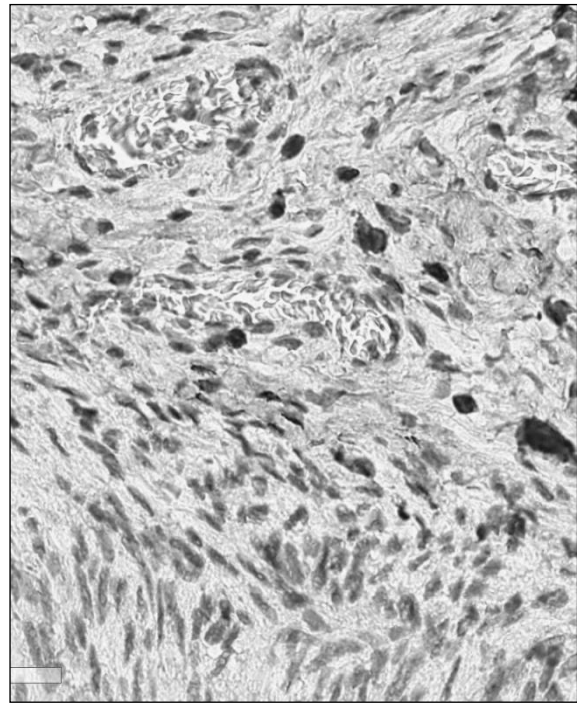
а



б



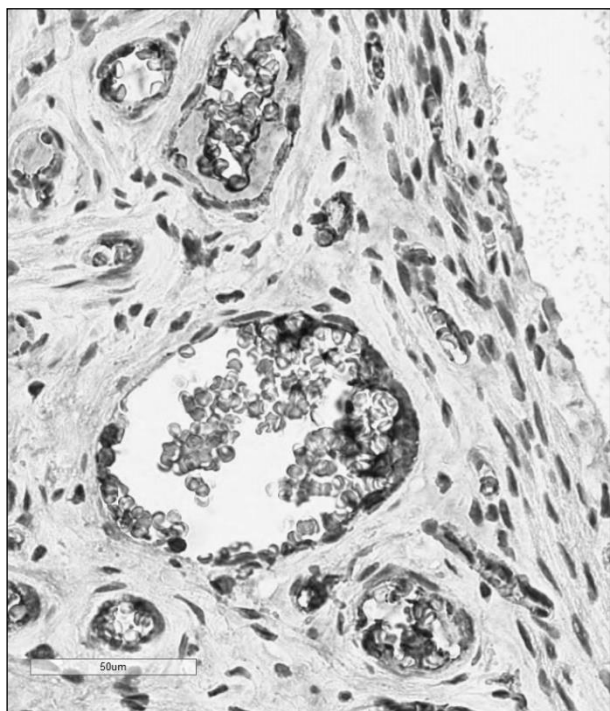
В



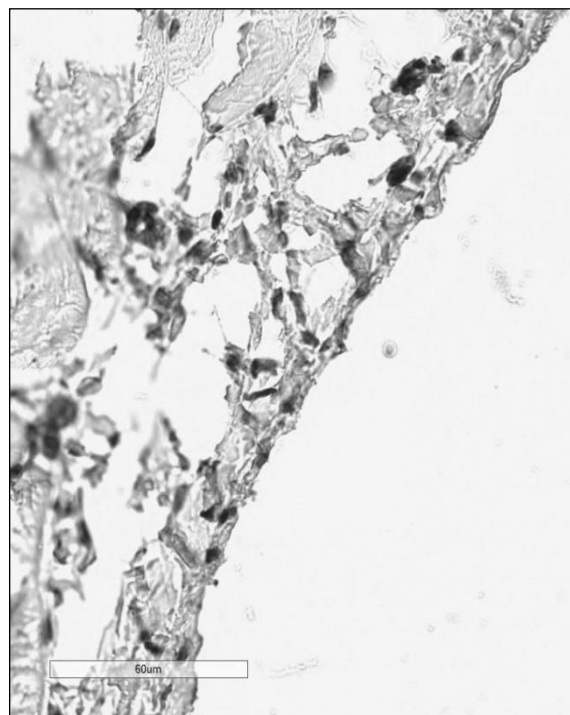
Г

Рис. 1. Иммуногистохимический анализ парафиновых срезов париетальной брюшины (а, б) и периметрия крысы (в, г) с использованием антител к CD4⁺ (а, в, ×400), CD138⁺ (б, г, ×400) после лечения Деринатом®

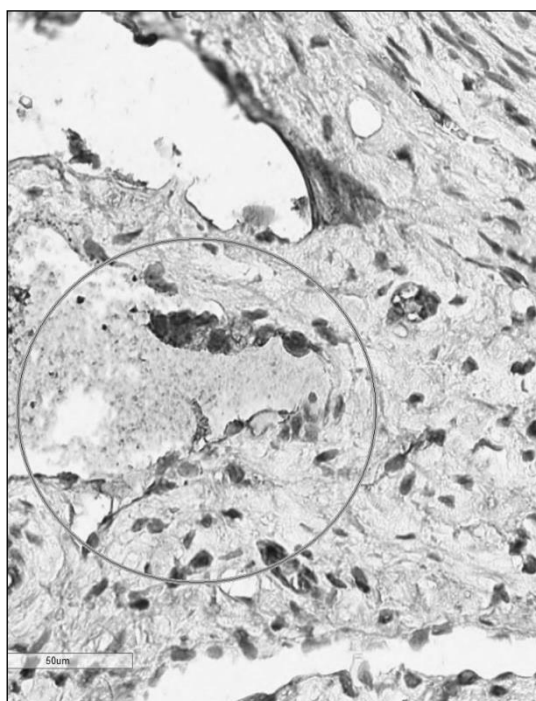
В периметрии у крыс на фоне появления единичных клеток, позитивно экспрессирующих CD56⁺, обнаружили увеличение средней численности CD138⁺-клеток до 8,90 в поле зрения и CD4⁺-клеток до 2,55 в поле зрения, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунных реакций. Количественный ряд клеток, экспрессирующих исследованные маркеры, принимал вид: CD138⁺> CD4⁺> CD8⁺> CD56⁺. При этом популяция CD8⁺ статистически не значимо отличалась от таковой до операции. В группе животных, получавших Деринат® в послеоперационном периоде, в ПБ по сравнению с контролем значимо возросли популяции CD4⁺-клеток (в 7,95 раза), CD56⁺-клеток (5,20 в поле зрения) и CD138⁺-клеток (в 2,2 раза) (рис. 2). По численности позитивно меченых клеток экспрессируемые маркеры принимали вид: CD138⁺> CD56⁺> CD4⁺> CD8⁺. Для периметрия было характерно аналогичное распределение клеток в количественном ряду: CD138⁺> CD56⁺> CD4⁺> CD8⁺, что было обусловлено увеличением численности CD138⁺-клеток (11,25 в поле зрения), CD4⁺-клеток (в 6,67 раза по сравнению с контролем) и CD56⁺-клеток (в 2 раза по сравнению с таковыми без лечения Деринатом®). Данные изменения клеточного состава ПБ следует трактовать как активацию клеточного и гуморального иммунитета, сходную с таковой в париетальной брюшине.



а



б



в

Рис. 2. Иммуногистохимический анализ парафиновых срезов париетальной брюшины с использованием антител к CD56⁺ у крысы в контроле (а), после операции (б) и в периметрии крыс после лечения Деринатом® (в), ×400

Обращает на себя внимание сходная реакция различных фенотипов иммунокомпетентных клеток в париетальной брюшине и периметрии при использовании Дерината® в послеоперационном периоде. В обоих случаях наибольшая степень прироста отмечалась в численности CD4⁺. Судя по возрастающей динамике количества CD56⁺ и CD138⁺, можно предположить доминирование Th2 фенотипа CD4⁺, который секретирует интерлейкины 4, 5, 10, 13 и таким способом регулирует пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов иных фенотипов. Интерлейкин 10 продуцируется не только Т-хелперами 1-го и 2-го типа (Th1 и Th2), но также макрофагами и цитотоксическими клетками (CD56⁺), оказывая выраженный иммуносупрессивный эффект, снижая пролиферативную активность Т-клеток и функциональную активность моноцитов/макрофагов. Иммуносупрессивный эффект цитокина, очевидно, компенсирует снижение численности клеток CD8⁺ фенотипа у крыс обеих экспериментальных групп по сравнению с контролем. При этом роль фактора, стимулирующего дифференцировку CD56⁺, может выполнять интерлейкин 10, что проявляется значимым приростом клеток данного фенотипа у крыс, леченных Деринатом® в послеоперационном периоде. Отражением смещения дифференцировки CD4⁺ в направлении Th2 может служить увеличение популяции CD138⁺-клеток, кофактором пролиферации которых является секретируемый Th2-клетками интерлейкин 4. CD138⁺ – плазматические клетки, образующиеся либо в ответ на Т1-антигены (потомки В-1-клеток), либо в результате дифференцировки В-2-клеток по экстрафолликулярному пути. Последние способны развиваться под действием клеточных факторов микроокружения (аутоагрессивные клоны Т-лимфоцитов, экспрессирующие CD40, или Th2, секретирующие интерлейкины 4 и 5).

Заключение. Таким образом, судя по экспрессии иммуноцитохимических маркеров, в контрольной группе крыс имеются различия клеточного состава лейкоцитов в париетальной брюшине и периметрии. После оперативного вмешательства спаечный процесс вызывает изменение в соотношении субпопуляций лейкоцитов в области поражения в сторону увеличения числа CD4⁺, CD56⁺ и CD138⁺-клеток в большей степени в париетальной брюшине, чем в периметрии. Применение Дерината® оказывает иммуномодулирующий эффект путем перераспределения численности различных фенотипов иммунокомпетентных клеток в соединительных тканях малого таза, что может быть обусловлено изменением секреции регуляторных цитокинов 4 и 10. Установление роли различных фенотипов лимфоцитов соединительнотканых послеоперационных спаек в регуляции локального иммунного статуса путем секреции цитокинов требует проведения дальнейших исследований.

Список литературы

1. Сопуев А.А., Маматов Н.Н., Ормонов М.К., Эрнисова М.Э., Кудаяров Э.Э., Бауров А.Б. Этиология и патогенез спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) // Вестник Кыргызской Государственной Медицинской Академии имени И.К. Ахунбаева. 2020. №3. С. 37-45.
2. Сопуев А.А., Ормонов М.К., Кудаяров Э.Э., Мамбетов А.К., Ибраев Д.Ш., Джайнаков А.Ж. Некоторые современные представления о послеоперационном спаечном процессе в брюшной полости // Научное обозрение. Медицинские науки. 2020. № 3. С. 21-28.
3. Маркосян С.А., Лысяков Н.М. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования в абдоминальной хирургии // Новости хирургии. 2018. Т. 26. № 6. С. 735-744.
4. Пучкина Г.А., Сулима А.Н. Современные аспекты патогенеза и профилактики спаечного процесса органов малого таза // Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. Т. 14. № 4. С. 523-533.
5. Луцевич О.Э., Акимов В.П., Ширинский В.Г., Бичев А.А. Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 10. С. 100-108.
6. Бондаревский И.Я, Шалмагамбетов М.С., Бордуновский В.Н. Роль полимерных синтетических материалов в развитии послеоперационного адгезиогенеза брюшины (экспериментальное исследование) // Actabiomedica scientifica. 2018. №3. С.181-187.
7. Акентьева Т.Н., Мухамадияров Р.А., Кривкина Е.О., Лузгарев С.В., Кудрявцева Ю.А. Экспериментальная оценка спаечного процесса в брюшной полости при использовании немодифицированного шовного материала и модифицированного гепарином // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2020. № 3. С. 29-34.
8. Koninckx P.R., Gomel V., Ussia A., Adamyan L. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue // Steril. 2016. Vol. 106. Is. 5. P. 998-1010.
9. Муканов М.У., Тынбаева Д.Д. Профилактики и хирургического лечения спаечной болезни брюшины и ее осложнений // Scientificcollection «interconf». 2020. №37. С. 804-811.
10. Алмабаев Ы.А., Кыжыров Ж.Н., Акжолова Н.Д., Фахрадиев И.Р. К вопросу профилактики спаечного процесса (обзор литературы) // Наука и мир. 2016. №3. С. 70-72.
11. Михалевич С.И., Бурьяк Д.В., Полешко А.Г., Креер С.А., Волоотовский И.Д. Применение клеточных технологий в лечении и медицинской профилактике рубцовых и спаечных процессов в матке // Медицинские новости. 2020. № 309. С. 19-22.
12. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-

лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы // Медицинская иммунология. 2018. № 20. С. 227-240.

13. Dong L., Zheng X., Wang. Peritoneal adhesions induce Th17/Treg imbalance in mice // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2018. № 11. С. 4352–4562.

14. Kawanishi K., Yamato M., Sakiyama R. Peritoneal cell sheets composed of mesothelial cells and fibroblasts prevent intra-abdominal adhesion formation in a rat model // Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2016. № 10. С. 855-866.

15. Шардарбекова Д.Д., Джакупов Д.В., Кудайбергенов Т.К., Кусаинова Ф.А., Барманашева З.Е. Лечение спаечного процесса у гинекологических пациентов // Репродуктивная медицина. 2018. № 37. С. 7-10.