



# ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОЯСНИЧНОГО ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К.Ц. Эрдынеев<sup>1,2</sup>, В.А. Сороковиков<sup>1</sup>, Д.Н. Самбуев<sup>2</sup>, В.П. Саганов<sup>3</sup>, П.М. Жербаханов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова, Улан-Удэ, Россия

<sup>3</sup>Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова, Улан-Удэ, Россия

Статья представляет собой обзор современных литературных данных, посвященных применению различных материалов и лекарственных средств в профилактике развития послеоперационного поясничного эпидурального фиброза. Поиск литературных источников производили в базах данных Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary. Формирование и разрастание фиброзной ткани в эпидуральном пространстве с последующей адгезией ткани к твердой мозговой оболочке является ведущей причиной болевой афферентации в поясничном отделе позвоночного столба и/или в нижних конечностях. В патофизиологии формирования соединительной ткани в эпидуральном пространстве важнейшую роль играют некоторые молекулярные и клеточные механизмы. Представлен анализ экспериментальных и клинических исследований, изучающих эффективность различных материалов и лекарственных средств. Изложены современные данные о новых терапевтических подходах к профилактике послеоперационного эпидурального фиброза. Обозначены актуальные, остающиеся нерешенными вопросы, обуславливающие необходимость дальнейших исследований по изучению патофизиологии эпидурального фиброза.

**Ключевые слова:** послеоперационный эпидуральный фиброз, адгезия, ламинэктомия, материалы, лекарственные средства, профилактика.

Для цитирования: Эрдынеев К.Ц., Сороковиков В.А., Самбуев Д.Н., Саганов В.П., Жербаханов П.М. Применение различных материалов и лекарственных средств в профилактике развития послеоперационного поясничного эпидурального фиброза: обзор литературы // Хирургия позвоночника. 2021. Т. 18. № 2. С. 83–92.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2021.2.83-92>.

## THE USE OF VARIOUS MATERIALS AND DRUGS FOR THE PREVENTION OF THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE LUMBAR EPIDURAL FIBROSIS: LITERATURE REVIEW

K.Ts. Erdyneev<sup>1,2</sup>, V.A. Sorokovikov<sup>1</sup>, D.N. Sambuev<sup>1</sup>, V.P. Saganov<sup>3</sup>, P.M. Zherbakhanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of Emergency Medicine n. a. V.V. Angapov, Ulan-Ude, Russia

<sup>3</sup>Buryat State University n. a. D. Banzarov, Ulan-Ude, Russia

The paper is a review of the current literature data on the use of various materials and drugs for the prevention of the development of postoperative lumbar epidural fibrosis. Literature searches were performed in the Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary databases. The formation and growth of fibrous tissue in the epidural space, followed by tissue adhesion to the dura mater, is the leading cause of pain afferentation in the lumbar spine and/or lower extremities. Several molecular and cellular mechanisms play an important role in the pathophysiology of connective tissue formation in the epidural space. An analysis of experimental and clinical studies examining the effectiveness of various materials and drugs is presented. The authors present the current data on new therapeutic approaches to the prevention of postoperative epidural fibrosis. Topical, unresolved issues which necessitate further research on the pathophysiology of epidural fibrosis are indicated.

**Key Words:** postoperative epidural fibrosis, adhesion, laminectomy, materials, drugs, prevention.

Please cite this paper as: Erdyneev KT, Sorokovikov VA, Sambuev DN, Saganov VP, Zherbakhanov PM. The use of various materials and drugs in for the prevention of the development of postoperative lumbar epidural fibrosis: literature review. Hir. Pozvonoc. 2021;18(2):83–92. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2021.2.83-92>.

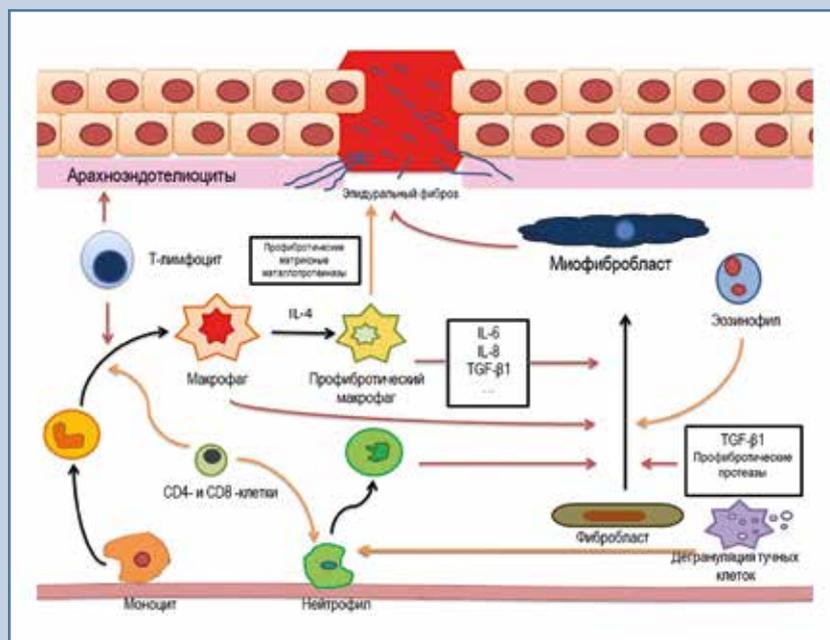
В настоящее время эпидуральный фиброз, впервые описанный LaRocca и MacNab [1] в 1974 г. в виде так называемой ламинэктомической мембраны, представляет собой актуальную проблему современной спинальной хирургии и ортопедии. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования посвящены изучению различных способов предупреждения роста соединительной ткани в эпидуральном пространстве. Основной целью данных исследований является перспектива улучшения клинических результатов оперативных вмешательств на позвоночном столбе [2]. Доказано, что одной из основных причин развития синдрома неудачно оперированного позвоночника выступает эпидуральный фиброз [2–4]. В систематическом обзоре Clancy et al. [3], объединившем 6 клинических исследований с общим количеством 663 респондента, наглядно показано, что формирование соединительной ткани в эпидуральном пространстве является третьей по частоте встречаемости причиной (не менее 8 %) развития синдрома неудачно оперированного позвоночника, впереди лишь грыжи межпозвонковых дисков и стеноз позвоночного канала. Несмотря на низкую распространенность эпидурального фиброза как причины развития синдрома неудачно оперированного позвоночника у пациентов, перенесших операции, данное патологическое состояние требует подробного изучения с позиций как фундаментальной, так и клинической медицины. Совершенствование хирургических технологий и способов периоперационной профилактики развития эпидурального фиброза не снижает распространенности формирования соединительной ткани в эпидуральном пространстве после оперативных вмешательств на позвоночном столбе и по-прежнему оставляет данный показатель высоким (от 4 до 50 %) [5]. Эпидуральный фиброз сопровождается неизбежным процессом адгезии соединительной ткани к твердой мозговой оболочке, что может приводить

к компрессии дурального мешка и/или корешков спинного мозга с развитием соответствующей клинико-неврологической симптоматики (рис.) [6, 7]. Выполнение ревизионных хирургических вмешательств на позвоночнике сопряжено с высокой частотой встречаемости нежелательных явлений, а также со снижением субъективной удовлетворенности пациентов выполненным оперативным вмешательством [7].

На сегодняшний день изучены несколько лечебных методов при эпидуральном фиброзе, в том числе проанализирована эффективность ряда лекарственных средств. Особые результаты у пациентов с эпидуральным фиброзом продемонстрировали такие лечебные способы как эпидуральное введение глюкокортикоидных гормонов, адгезиолизис, радиочастотная абляция, нейромодуляция, а также применение противоэпилептических препаратов, нестероидных противовоспалительных лекарственных

средств, антидепрессантов и опиоидных анальгетиков [8]. Однако уровень доказательности I в лечении клинических проявлений эпидурального фиброза имеют лишь габапентин, методика адгезиолизиса и эпидуральное введение глюкокортикоидных гормонов [9]. Известны экспериментальные исследования, изучающие эффективность метилпреднизолона, дексаметазона, прометазина, человеческого фибринолизина, митомицина С и ряда других агентов в профилактике развития эпидурального фиброза [10, 11]. Есть работы, направленные на изучение эффективности барьерных способов профилактики формирования соединительной ткани в эпидуральном пространстве (жировая аутологичная ткань, саморассасывающаяся желатиновая губка, целлюлозная сетка, гиалуриновая кислота) [12].

Особую роль в профилактике развития послеоперационного эпидурального фиброза играют иммуносупрессивные и противоопухоле-



**Рис.**

Схема молекулярных и клеточных механизмов развития эпидурального фиброза: IL – интерлейкины; TGF – трансформирующий фактор роста; CD – кластер дифференцировки [71]

вые лекарственные препараты. Так, тамоксифен, являющийся антагонистом эстрогена и высокоактивным противоопухолевым агентом, продемонстрировал свою высокую антифибротическую активность в отношении периваскулярного фиброза, фиброза легких, почек, а также эпидурального фиброза [13]. Этанерцепт представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) и обладает выраженной антифибротической активностью [14]. Иммуносупрессорный агент такролимус за счет торможения пролиферации и миграции фибробластов позволяет эффективно предупреждать развитие эпидурального фиброза [15].

Поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary продемонстрировал наличие большого количества экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению эффективности применения различных биоматериалов и лекарственных средств в профилактике развития послеоперационного поясничного эпидурального фиброза. Стоит отметить, что результаты указанных исследований неоднозначны и во многом противоречивы.

Цель настоящего обзора – анализ современных литературных источников, посвященных изучению эффективности применения различных биоматериалов и лекарственных средств в профилактике развития послеоперационного поясничного эпидурального фиброза.

### **Натуральные полимерные материалы**

*Гиалуроновая кислота и ее соединения.* Гиалуроновая кислота является биосовместимым гетерополисахаридом и на протяжении многих лет активно используется в широкой клинической практике. Гиалуронат эффективно снижает пролиферацию фибробластов плода и образование рубцов на ранних стадиях заживления ран [16]. Гиалуроновая кислота в качестве антиадгезивного агента применяется в абдоминальной

хирургии, травматологии и ортопедии, офтальмохирургии [17]. Исследования, проведенные в начале прошлого десятилетия, обнаружили высокую антифибротическую активность как изолированного гиалуроната, так и его различных соединений в отношении послеоперационного эпидурального фиброза. Так, в работе Isik et al. [18] отмечено, что применение высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (геля) способствует снижению интенсивности формирования соединительной ткани в эпидуральном пространстве, а также снижает плотность уже сформированной ткани. При этом авторы утверждают, что достоверных различий в эффективности гиалуроната и его высокомолекулярного соединения не отмечено ни при патоморфологическом, ни при биохимическом анализе образцов соединительной ткани. С другой стороны, Cencetti et al. [19] считают, что применение геля гиалуроновой кислоты позволяет замедлить гидролитическое расщепление последней и значительно пролонгировать (не более 7 дней) ее антифибротическое действие в эпидуральном пространстве. В сообщении Chen et al. [20] показано, что желатин на основе гиалуроновой кислоты способен эффективно предотвращать процесс адгезии соединительной ткани и твердой мозговой оболочки в моделях роликков, перенесших поясничную ламинэктомию.

Агрегатное состояние гиалуроновой кислоты играет решающее значение в достижении полноценного антифибротического эффекта. Так, использование полутвердых и твердых форм соединений гиалуроната позволяет значительно продлить его антифибротическое действие, в сравнении с жидкими формами. Kato et al. [21] отметили, что использование твердых форм соединений гиалуроновой кислоты позволяет избежать миграции материала, создать непосредственный барьер между твердой мозговой оболочкой и мышечно-апоневротическим слоем, а также обеспечить защиту невралжных структур от компрессионных воздействий. В работе Hahn

et al. [22] доказано, что использование полутвердых и твердых форм соединений гиалуроната пролонгирует антифибротический эффект до 29 дней. Тем не менее указанный период антифибротического действия соединений гиалуроновой кислоты не обеспечивает полноценной защиты твердой мозговой оболочки от процесса адгезии соединительной ткани, так как продолжительность фиброгенеза в среднем 4–6 недель [23].

*Фибриновый клей и его формы.* Фибрин представляет собой высокомолекулярный неглобулярный белок, образующийся из фибриногена, синтезируемого в печени и плазме крови под действием фермента тромбина. Имеет форму гладких или поперечно исчерченных волокон, ступки которых составляют основу тромба при свертывании крови [24]. В настоящее время в клинической практике используют различные формы фибрина. Одной из таких форм является насыщенный тромбоцитами фибриновый гель, который может содержать в себе остатки лейкоцитов и секретируемых ими цитокинов, образующихся в ответ на процесс центрифугирования. По мнению Demirel et al. [25], насыщенный тромбоцитами фибриновый клей содержит в себе ряд провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), противовоспалительный медиатор (IL-4), а также стимулятор ангиогенеза (VEGF).

Благодаря своей мембранной структуре насыщенный тромбоцитами фибриновый клей выступает в роли прямого барьера между твердой мозговой оболочкой и мягкими тканями и предупреждает процесс их адгезии. Клей также способен контролировать активность коллагеназы и собственно синтез коллагена. Насыщенный тромбоцитами фибриновый клей является универсальным гемостатическим средством, обеспечивает быструю остановку кровотечения и торможение миграции фибробластов из крови в рану. Он также обладает высокой степенью биосовместимости и не вызывает реакций гиперчувствительности. Более того, единичные лейко-

циты, входящие в состав клея, предотвращают развитие инфекций области хирургического вмешательства [25, 26]. Антифибротический и антиадгезивный эффекты насыщенного тромбоцитами фибринового клея наглядно продемонстрированы в ряде экспериментальных исследований. Так, Demirel et al. [25] показали, что применение фибрин-тромбоцитарного клея в эксперименте на крысах обеспечивает полноценный гемостаз в ране, предотвращает выход из сосудистого русла фибробластов, снижает интенсивность воспалительного процесса за счет содержащихся в нем противовоспалительных цитокинов и тем самым предупреждает развитие соединительной ткани в эпидуральном пространстве. Anitua et al. [27] также подтвердили антифибротическое и антиадгезивное действие насыщенного тромбоцитами фибринового клея.

Изолированный фибриновый клей является адгезивной системой фибрина, инициирующей последнюю стадию физиологического свертывания крови. Превращение фибриногена в фибрин происходит путем расщепления фибриногена на фибрин-мономеры и фибринопептиды. Агрегация фибрин-мономеров приводит к образованию фибринового сгустка. Активированная трансглутаминаза связывает между собой нити фибрина. Ионы  $Ca^{2+}$  необходимы как для превращения фибриногена, так и для перекрестного соединения фибрина. По мере заживления раны плазмин индуцирует повышенную фибринолитическую активность плазмы, в результате которой инициируется разложение фибрина до продуктов деградации фибрина [28]. Эффективность использования изолированного фибринового клея в предупреждении эпидурального фиброза продемонстрирована в работах Vaquero et al. [29] и Sekinmez et al. [30]. Vaquero et al. [29] отметили, что антифибротическое и антиадгезивное действие фибринового клея сохраняется в течение двух недель после выполнения ламинэктомии. В исследовании Sekinmez et al. [30] получены аналогичные резуль-

таты. Однако исследования, сравнивающие эффективность применения изолированного фибринового клея и фибрин-тромбоцитарного клея, на сегодняшний день отсутствуют.

**Амниотическая оболочка.** Амниотическая оболочка образует стенку резервуара, заполненного амниотической жидкостью, в которой находится плод. Основная функция амниотической оболочки – выработка околоплодных вод, обеспечивающих среду для развивающегося организма и предохраняющих его от механического повреждения. Эпителий амниона, обращенный в его полость, не только выделяет околоплодные воды, но и принимает участие в обратном их всасывании. В амниотической жидкости поддерживаются до конца беременности необходимый состав и концентрация солей. Амнион выполняет также защитную функцию, предупреждая попадание в плод вредоносных агентов [31]. Эффективность использования амниотической оболочки в профилактике развития эпидурального фиброза представлена в нескольких экспериментальных исследованиях. Так, Choi et al. [32] доказали, что аппликация свежемороженой амниотической оболочки на твердую мозговую оболочку у крыс, перенесших ламинэктомию, позволяет предупредить формирование соединительной ткани в эпидуральном пространстве. С другой стороны, в работе Тао et al. [33] показано, что использование свежемороженой амниотической оболочки не способствует длительному сохранению твердой мозговой оболочки от процесса адгезии мышечно-апоневротического слоя по причине быстрой деградации оболочки ферментами. Авторы указанного исследования утверждают, что использование амниотической оболочки, выдержанной в 0,25 % растворе глутарового альдегида, эффективно подавляет образование соединительной ткани в эпидуральном пространстве после выполнения оперативных вмешательств на позвоночнике в течение 12 недель, и рекомендуют данную методику для клиниче-

ской практики спинальных хирургов и ортопедов.

**Хитозан.** Хитозан – аминосахар, производное линейного полисахарида, макромолекулы состоят из случайно связанных  $\beta$ -(1-4)-D-глюкозаминовых звеньев и N-ацетил-D-глюкозамина. Получают хитозан только из хитина, в природе встречается в клеточных стенках клеток грибов отдела Zygomycota (в комплексе с хитином) и панцирях ракообразных [34]. Эффективность хитозана и его соединений продемонстрирована в экспериментальных исследованиях Carvalho et al. [35] и Li et al. [36]. Так, Carvalho et al. [35] наглядно доказали, что аппликация хитозановой мембраны на твердую мозговую оболочку у кроликов эффективно снижает степень выраженности эпидурального фиброза. Li et al. [36] также подтвердили высокую антифибротическую активность местного использования соединения хитозана в комбинации с L-глутаминовой кислотой у кроликов, перенесших ламинэктомию. Более того, авторы указанного исследования отметили, что применение комбинации хитозан/L-глутаминовая кислота позволяет уменьшить степень адгезии твердой мозговой оболочки и мышечно-апоневротического слоя, а также снизить выраженность компрессии рубцовой ткани на невральные структуры (по данным МРТ-исследования) через 24 недели после оперативного вмешательства на позвоночнике.

### Синтетические полимерные материалы

**Сополимер молочной и гликолевой кислот.** Мембрана, состоящая из сополимера молочной и гликолевой кислот, обладает хорошей биосовместимостью, выраженными барьерными свойствами и длительным периодом резорбции. Антиадгезивная активность сополимера молочной и гликолевой кислот сопоставима с аппликацией аутологичной жировой ткани [37]. В исследовании Li et al. [36] отмечено, что использование указанного сополимера позволяет эффективно

снижать степень выраженности образования соединительной ткани в эпидуральном пространстве у кроликов, перенесших ламинэктомию. Основным недостатком сополимера молочной и гликолевой кислот выступает его быстрая резорбция. После полной резорбции сополимера формируется свободная полость между твердой мозговой оболочкой и мягкими тканями.

*ADCON-L*. *ADCON-L* фирмы *Glitech* (США) представляет собой нетоксичный биodeградируемый углеводный полимерный гель, состоящий из сложного эфира полигликана и желатина в фосфатно-солевом буфере. *ADCON-L* широко использовался в клинической практике спинальных хирургов и ортопедов с целью профилактики развития послеоперационного эпидурального фиброза и синдрома неудачно оперированного позвоночника [38, 39]. Так, Kim и Lim [40] доказали, что локальное применение геля *ADCON-L* у пациентов после выполнения поясничной микродискэктомии достоверно снижает степень эпидурального фиброза и выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде. В работе Demirel et al. [25] выполнен сравнительный анализ антифибротической и антиадгезивной активностей насыщенного тромбоцитными фибринового геля, *ADCON-L* и гиалуроновой кислоты. Авторы пришли к заключению, что изучаемые полимерные материалы снижают степень выраженности эпидурального фиброза и адгезии твердой мозговой оболочки и мягких тканей, однако наиболее выраженным эффектом обладает фибрин-тромбоцитарный гель. Важно отметить, что использование *ADCON-L* сопряжено с развитием нежелательных явлений, среди которых наибольшую распространенность получили уменьшение активности формирования костного блока в оперированном позвоночно-двигательном сегменте и нарушение заживления мышечно-апоневротического слоя [41]. Развитие перечисленных осложнений привело к значительному снижению спроса на данный полимерный материал и последующему его снятию с производства.

*Политетрафторэтиленовая мембрана*. Является пористым стабильным синтетическим полимерным материалом, который обеспечивает барьерную функцию и предотвращает миграцию фибробластов в эпидуральное пространство. По своим антиадгезивным свойствам политетрафторэтиленовая мембрана в несколько раз превосходит аутологичную жировую ткань [42]. В клинической серии Llado et al. [43] наглядно продемонстрирована высокая клиническая эффективность имплантации политетрафторэтиленовой мембраны с целью профилактики развития послеоперационного эпидурального фиброза у пациентов, перенесших ламинэктомию. Аналогичные результаты получены в исследовании Ivanic et al. [44]. Однако некоторые авторы считают, что политетрафторэтиленовая мембрана выступает инородным телом в эпидуральном пространстве и лишь поддерживает воспалительный процесс и образование соединительной ткани [45]. Безусловно, требуется проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований эффективности использования данного синтетического полимерного материала в профилактике развития эпидурального фиброза.

*Сополимер мультиаминокислот и наногидроксиапатита*. В сравнении с другими синтетическими полимерными материалами демонстрирует значительно лучшую биосовместимость и регулируемую скорость резорбции [46]. Продукты распада сополимера нейтральны и не приводят к воспалительному процессу. Известно, что гидроксиапатит кальция является основной минеральной составляющей костной ткани (около 50 % от общей массы кости) [47]. По этой причине использование наногидроксиапатита, входящего в состав сополимера, представляет собой один из перспективных методов профилактики развития послеоперационного эпидурального фиброза за счет хорошей биосовместимости, высокой степени костной интеграции и собственно барьерных свойств между твердой мозговой обо-

лочкой и мягкими тканями. Клиническая эффективность соединения «гидроксиапатит/полиамид-66» продемонстрирована в работе Zhao et al. [48]. Исследователи доказали, что использование дужки позвонка, состоящей из комплекса «гидроксиапатит/полиамид-66», позволяет эффективно предупреждать развитие эпидурального фиброза и адгезии твердой мозговой оболочки и мягких тканей, сохранять нормальные биомеханические параметры пояснично-крестцового отдела позвоночника и достигать регрессии имеющейся клинко-неврологической симптоматики.

*Сополимер молочной и гликолевой кислот/полиэтиленгликоль*. Комбинированное использование сополимера молочной и гликолевой кислот и полиэтиленгликоля доказало свою высокую антиадгезивную активность в абдоминальной хирургии [49]. Необходимо отметить, что антиадгезивный эффект указанной комбинации полимеров достигается как за счет прямого барьерного механизма, так и за счет выполняемой ими опорной функции. Сополимер молочной и гликолевой кислот/полиэтиленгликоль отличается сниженной цитотоксичностью, пролонгированной резорбцией, а также умеренным антиангиогенным и выраженным антиадгезивным эффектом [49]. Более того, для увеличения времени резорбции данной комбинации полимеров выполняется реакция комплексообразования с различными металлами [49].

## Лекарственные средства

*Тамоксифен*. Представляет собой конкурентный блокатор эстрогеновых рецепторов на поверхности клеток органов-мишеней и уже на протяжении полувека активно применяется в профилактике и лечении рака молочной железы [50]. Антифибротический эффект тамоксифена заключается в нарушении процесса транскрипции рибонуклеиновой кислоты, торможении клеточной пролиферации и продукции клеточных факторов роста (TGF и IGF) [50].

В некоторых клинических исследованиях показано, что тамоксифен эффективно снижает степень выраженности фиброза легочной ткани и адгезии листков брюшины за счет снижения синтеза TGF- $\beta$  и IGF-1 [51]. В наблюдении Kim et al. [52] показано, что тамоксифен эффективно подавляет фиброз почечной паренхимы путем торможения TGF- $\beta$ 1-индуцированной пролиферации и миграции фибробластов. Эффективность перорального использования тамоксифена в отношении эпидурального фиброза наглядно продемонстрирована в экспериментальном исследовании Ozturk et al. [13]. Авторы доказали, что пероральный прием тамоксифена достоверно уменьшает степень выраженности эпидурального фиброза, адгезии твердой мозговой оболочки и мышечно-апоневротического слоя и воспалительного процесса в эпидуральном пространстве в сравнении с аппликацией гемостатической губки «Спонгостан» (США).

**Метотрексат.** Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты и относится к группе цитотоксических иммуносупрессорных лекарственных средств [53]. Антифибротический эффект метотрексата изучен Chen et al. [54] в эксперименте на 48 крысах, перенесших ламинэктомию. Получены многообещающие результаты. Однако исследование Wiebe et al. [55], сравнивающее виды и распространенность нежелательных лекарственных реакций, которые связаны с приемом тамоксифена и метотрексата, продемонстрировало значительное преимущество и безопасность тамоксифена. Более того, Eckermann et al. [56] показали, что профилактическое использование тамоксифена является экономически выгодным. Все это привело к тому, что дальнейшие исследования, посвященные изучению эффективности применения метотрексата при эпидуральном фиброзе, прекратились.

**Бевацизумаб.** Бевацизумаб – антагонист VEGF, активно используется в качестве молекулярного таргетного лекарственного препарата у пациен-

тов с колоректальным раком и глиомами головного мозга высокой степени злокачественности [57]. Karatay et al. [58] отметили, что бевацизумаб способствует снижению степени выраженности фиброзированию эпидурального пространства в эксперименте на крысах, которым выполнили ламинэктомию. Тем не менее широкое применение бевацизумаба в клинической практике ограничено, что связано с большим количеством нежелательных лекарственных реакций. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями бевацизумаба выступают злокачественная артериальная гипертензия, анапластическая анемия и миелодиспластический синдром [59]. С другой стороны, ряд исследователей считает, что использование бевацизумаба короткими курсами (до 3–7 сут) будет эффективно предупреждать развитие послеоперационного эпидурального фиброза без формирования значимых нежелательных лекарственных реакций [60].

**Такролимус.** Такролимус относится к группе иммуносупрессивных лекарственных препаратов. По химическому строению классифицируется как природный макролид, продуцируется актиномицетом *Streptomyces tsukubaensis* [61]. Антифибротическое и антиадгезивное действия такролимуса изучены в работах Ismailoglu et al. [62] и Yan et al. [63]. В обоих наблюдениях отмечена высокая эффективность такролимуса в профилактике развития эпидурального фиброза. Основным механизмом антифибротического действия такролимуса является подавление продукции клетками провоспалительных цитокинов (IL-2, -4 и TGF- $\beta$ ) и, как следствие, торможение пролиферации и миграции фибробластов в эпидуральное пространство [63].

**Митомицин С.** Митомицин С – это цитостатический лекарственный препарат из группы противоопухолевых агентов. По своему химическому строению относится к митозанам, обладает алкилирующим механизмом действия. В некоторых сообщениях отмечено, что местное использование митомицина С способствует сниже-

нию степени выраженности эпидурального фиброза после выполнения ламинэктомии [64, 65]. По мнению Lee et al. [66], высокая антифибротическая активность митомицина С заключается в прямом апоптотическом действии на фибробласты за счет угнетения работы эндоплазматического ретикулума. Учитывая большое количество нежелательных лекарственных явлений, связанных с локальным использованием митомицина С, широкое его применение не представляется возможным. Liu et al. [11] и Wang et al. [67] изучили эффективность применения комбинации митомицина С и полиэтиленгликоля и убедительно доказали, что указанная комбинация позволяет эффективно снижать миграцию и пролиферацию фибробластов в эпидуральное пространство, а полиэтиленгликоль способствует дозированному высвобождению митомицина С, что способствует практически полному нивелированию развития нежелательных лекарственных реакций.

**Стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты.** В работе Lin et al. [68] показано, что местное применение комбинации ибупрофен/гиалуронат/полигалактуроновая кислота позволяет предупреждать формирование эпидуральной соединительной ткани. Высвобождающийся ибупрофен обладает малой цитотоксичностью и значительно снижает синтез простагландина E2. Гистологическое исследование сформированной эпидуральной рубцовой ткани у крыс, перенесших ламинэктомию, показало значительное снижение содержания коллагеновых волокон, а также уменьшение миграции и пролиферации фибробластов. Liu et al. [69] в своем экспериментальном исследовании также отметили, что использование ибупрофена может способствовать регрессу клинико-неврологической симптоматики в раннем послеоперационном периоде после поясничной ламинэктомии. Sekinmez et al. [30] продемонстрировали, что изолированное использование метилпреднизолона не уступает по своей антифибротической активности комбина-

ции метилпреднизолон/фибриновый клей и может применяться в широкой клинической практике спинальных хирургов и ортопедов. Nackel et al. [70] изучили клинко-инструментальную эффективность эпидуральных инъекций стероидных гормонов и пришли к следующему заключению: эпидуральные инъекции глюкокортикостероидных гормонов обладают высокой антифибротической и антиадгезивной активностью, позволяют нивелировать имеющуюся клинко-неврологическую симптоматику и уменьшать степень компрессии дуального мешка и корешков спинного мозга при среднем периоде послеоперационного наблюдения за респондентами не менее 12 недель.

### Заключение

Послеоперационный эпидуральный фиброз является ведущей причиной развития синдрома неудачно оперированного позвоночника и представляет собой актуальную проблему современной спинальной хирургии и ортопедии. В настоящем обзоре авторами предпринята попытка представить современные литературные данные об экспериментальных и клинических методах профилактики развития послеоперационного поясничного эпидурального фиброза. Накопленные знания о патофизиологии эпидурального фиброгенеза позволяют активно разрабатывать и внедрять в широкую клиническую практику новые антиадгезивные и антифибротические методы,

основанные на применении биологических и синтетических полимерных материалов, и их комбинации с различными лекарственными средствами. Особенно интересным открытием представляется применение комбинации полимерных материалов с цитотоксическими и иммуносупрессивными агентами с дозированным высвобождением последних в эпидуральное пространство. Бесспорно, дальнейшее изучение патофизиологии послеоперационного эпидурального фиброза позволит значительно продвинуться в лечении указанной группы пациентов.

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература/References

1. **LaRocca H, Macnab I.** The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. *J Bone Joint Surg Br.* 1974;56B:545–550.
2. **Jinkins JR, Osborn AG, Garrett D Jr, Hunt S, Story JL.** Spinal nerve enhancement with Gd-DTPA: MR correlation with the postoperative lumbosacral spine. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14:383–394.
3. **Clancy C, Quinn A, Wilson F.** The aetiologies of Failed Back Surgery Syndrome: A systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2017;30:395–402. DOI: 10.3233/BMR-150318.
4. **Taylor RS, Taylor RJ.** The economic impact of failed back surgery syndrome. *Br J Pain.* 2012;6:174–181. DOI: 10.1177/2049463712470887.
5. **Kelten B, Erdogan H, Antar V, Sanel S, Tuncdemir M, Kutnu M, Karaoglan A, Orki T.** Pentoxifylline inhibits epidural fibrosis in post-laminectomy rats. *Med Sci Monit.* 2016;22:840–847. DOI: 10.12659/MSM.897668.
6. **Животенко А.П., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А.** Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16. № 3. С. 74–81. [Zhivotenko AP, Koshkareva ZV, Sorokovikov VA. Prevention of postoperative epidural fibrosis: current status of the issue. *Hir. Pozvonoc.* 2019;16(3):74–81. In Russian]. DOI: 10.14531/ss2019.3.74-81.
7. **Эрдынеев К.Ц., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н.** Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит (обзор литературы) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАН. 2011. Т. 77. № 1–2. С. 243–246. [Erdyneev KT, Sorokovikov VA, Larionov SN. Postoperative cicatricial-comissural epiduritis (the review of literature). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2011;1:243–246].
8. **Mohi Eldin MM, Abdel Razek NM.** Epidural fibrosis after lumbar disc surgery prevention and outcome evaluation. *Asian Spine J.* 2015;9:370–385. DOI: 10.4184/asj.2015.9.3.370.
9. **Zhu J, Li Y, Shen W, Qiao C, Ambrosio F, Lavasani M, Nozaki M, Branca MF, Huard J.** Relationships between transforming growth factor-beta1, myostatin, and decorin: implications for skeletal muscle fibrosis. *J Biol Chem.* 2007;282:25852–25863. DOI: 10.1074/jbc.M704146200.
10. **Baber Z, Erdek MA.** Failed back surgery syndrome: current perspectives. *J Pain Res.* 2016;9:979–987. DOI: 10.2147/JPR.S92776.
11. **Liu J, Ni B, Zhu L, Yang J, Cao X, Zhou W.** Mitomycin C-polyethylene glycol controlled-release film inhibits collagen secretion and induces apoptosis of fibroblasts in the early wound of a postlaminectomy rat model. *Spine J.* 2010;10:441–447. DOI: 10.1016/j.spinee.2010.02.017.
12. **Amirdelfan K, Webster L, Sukul V, McRoberts P.** Treatment options for failed back surgery syndrome patients with refractory chronic pain: an evidence based approach. *Spine.* 2017;42 Suppl 14:S41–S52. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002217.
13. **Ozturk Y, Bozkurt I, Yaman ME, Guvenc Y, Tolunay T, Bayram P, Hayirli N, Billur D, Erbay FK, Senturk S, Bozkurt G.** Histopathologic analysis of tamoxifen on epidural fibrosis. *World Neurosurg.* 2018;111:e941–e948. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.004.
14. **Kizilay Z, Cetin NK, Topcu A, Ismailoglu O, Omurlu IK, Aktas S, Yilmaz A.** Effect of etanercept on the formation of epidural fibrosis in an experimental model. *Turk Neurosurg.* 2018;28:111–117. DOI: 10.5137/1019-5149JTN.18460-16.1.
15. **Li X, Chen H, Wang S, Dai J, Yan L, Wang J, Sun Y.** Tacrolimus induces fibroblasts apoptosis and reduces epidural fibrosis by regulating miR-429 and its target of RhoE. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;490:1197–1204. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.181.
16. **Neuman MG, Nanau RM, Oruna-Sanchez L, Coto G.** Hyaluronic acid and wound healing. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18:53–60. DOI: 10.18433/j3k89d.
17. **Pereira H, Sousa DA, Cunha A, Andrade R, Espregueira-Mendes J, Oliveira JM, Reis RL.** Hyaluronic acid. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1059:137–153. DOI 10.1007/978-3-319-76735-2\_6.
18. **Isik S, Taskapilioglu MO, Atalay FO, Dogan S.** Effects of cross-linked high-molecular-weight hyaluronic acid on epidural fibrosis: experimental study. *J Neurosurg Spine.* 2015;22:94–100. DOI: 10.3171/2014.10.SPINE131147.
19. **Cencetti C, Bellini D, Longinotti C, Martinelli A, Matricardi P.** Preparation and characterization of a new gellan gum and sulphated hyaluronic acid hydrogel designed for epidural scar prevention. *J Mater Sci Mater Med.* 2011;22:263–271. DOI: 10.1007/s10856-010-4217-z.

20. **Chen P, Ning L, Qiu P, Mo J, Mei S, Xia C, Zhang J, Lin X, Fan S.** Photo-cross-linked gelatin-hyaluronic acid methacrylate hydrogel-committed nucleus pulposus-like differentiation of adipose stromal cells for intervertebral disc repair. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13:682–693. DOI: 10.1002/term.2841.
21. **Kato T, Haro H, Komori H, Shinomiya K.** Evaluation of hyaluronic acid sheet for the prevention of postlaminectomy adhesions. *Spine J.* 2005;5:479–488. DOI: 10.1016/j.spinee.2005.01.010.
22. **Hahn SK, Park JK, Tomimatsu T, Shimoboji T.** Synthesis and degradation test of hyaluronic acid hydrogels. *Int J Biol Macromol.* 2007;40:374–380. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2006.09.019.
23. **Harington JS.** Fibrogenesis. *Environ Health Perspect.* 1974;9:271–279. DOI: 10.1289/ehp.749271.
24. **Weisel JW, Litvinov RI.** Fibrin formation, structure and properties. *Subcell Biochem.* 2017;82:405–456. DOI: 10.1007/978-3-319-49674-0\_13.
25. **Demirel E, Yildiz K, Cadirci K, Aygun H, Senocak E, Gundogdu B.** Effect of platelet-rich fibrin on epidural fibrosis and comparison to ADCON® Gel and hyaluronic acid. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2018;52:469–474. DOI: 10.1016/j.aott.2018.07.005.
26. **Karimi K, Rockwell H.** The benefits of platelet-rich fibrin. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019;27:331–340. DOI: 10.1016/j.fsc.2019.03.005.
27. **Anitua E, Nurden P, Prado R, Nurden AT, Padilla S.** Autologous fibrin scaffolds: When platelet- and plasma-derived biomolecules meet fibrin. *Biomaterials.* 2019;192:440–460. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.11.029.
28. **Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS.** Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:e13–e21. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.308564.
29. **Vaquero J, Arias A, Oya S, Martinez R, Zurita M.** Effect of fibrin glue on postlaminectomy scar formation. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;120:159–163. DOI: 10.1007/BF02112036.
30. **Cekinmez M, Sen O, Atalay B, Erdogan B, Bavbek M, Caner H, Ozen O, Altinors N.** Effects of methyl prednisolone acetate, fibrin glue and combination of methyl prednisolone acetate and fibrin glue in prevention of epidural fibrosis in a rat model. *Neurol Res.* 2010;32:700–705. DOI: 10.1179/016164110X12556180206239.
31. **Lacorza J.** Amniotic membrane, clinical applications and tissue engineering. Review of its ophthalmic use. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2020;95:15–23. DOI: 10.1016/j.oftal.2019.09.010.
32. **Choi HJ, Kim KB, Kwon YM.** Effect of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesion on a rat model. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011;49:323–328. DOI: 10.3340/jkns.2011.49.6.323.
33. **Tao H, Fan H.** Implantation of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesions. *Eur Spine J.* 2009;18:1202–1212. DOI: 10.1007/s00586-009-1013-x.
34. **Muxika A, Etxabide A, Uranga J, Guerrero P, de la Caba K.** Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *Int J Biol Macromol.* 2017;105:1358–1368. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.087.
35. **Carvalho M, Costa LM, Pereira JE, Shirotsaki Y, Hayakawa S, Santos JD, Geuna S, Fregnan F, Cabrita AM, Mauricio AC, Varejao AS.** The role of hybrid chitosan membranes on scarring process following lumbar surgery: post-laminectomy experimental model. *Neurol Res.* 2015;37:23–29. DOI: 10.1179/1743132814Y.0000000414.
36. **Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, Axelsson A.** The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems - a review. *Int J Pharm.* 2011;415:34–52. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.05.049.
37. **Li X, Chen L, Lin H, Cao L, Cheng J, Dong J, Yu L, Ding J.** Efficacy of poly(D,L-lactic acid-co-glycolic acid)-poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactic acid-co-glycolic acid) thermogel as a barrier to prevent spinal epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model. *Clin Spine Surg.* 2017;30:E283–E290. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000221.
38. **Richter HP, Kast E, Tomczak R, Besenfelder W, Gaus W.** Results of applying ADCON-L gel after lumbar discectomy: the German ADCON-L study. *J Neurosurg.* 2001;95(2 Suppl):179–189. DOI: 10.3171/spi.2001.95.2.0179.
39. **Mastrorandi L, Pappagallo M, Puzilli F, Tatta C.** Efficacy of the morphine-Adcon-L compound in the management of postoperative pain after lumbar microdiscectomy. *Neurosurgery.* 2002;50:518–525. DOI: 10.1097/00006123-200203000-00017.
40. **Kim SB, Lim YJ.** Delayed detected unexpected complication of ADCON-L® Gel in lumbar surgery. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;48:268–271. DOI: 10.3340/jkns.2010.48.3.268.
41. **Kessel G, Bocher-Schwarz HG, Schwarz M.** Use of ADCON-L to prevent peridural fibrosis following re-operation for recurrent lumbar radiculopathy: clinical results. *Minim Invasive Neurosurg.* 2002;45:129–131. DOI: 10.1055/s-2002-34348.
42. **Carbonell JM, Martin IS, Santos A, Pujol A, Sanz-Moliner JD, Nart J.** High-density polytetrafluoroethylene membranes in guided bone and tissue regeneration procedures: a literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43:75–84. DOI: 10.1016/j.ijom.2013.05.017.
43. **Llado A, Sologaitua E, Guimera J, Marin M.** Expanded polytetrafluoroethylene membrane for the prevention of peridural fibrosis after spinal surgery: a clinical study. *Eur Spine J.* 1999;8:144–150. DOI: 10.1007/s005860050145.
44. **Ivanic GM, Pink PT, Schneider F, Stuecker M, Homann NC, Preidler KW.** Prevention of epidural scarring after microdiscectomy: a randomized clinical trial comparing gel and expanded polytetrafluoroethylene membrane. *Eur Spine J.* 2006;15:1360–1366. DOI: 10.1007/s00586-006-0120-1.
45. **Yamagata S, Goto K, Oda Y, Kikuchi H.** Clinical experience with expanded polytetrafluoroethylene sheet used as an artificial dura mater. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1993;33:582–585. DOI: 10.2176/nmc.33.582.
46. **Ma L, Jia Y, Li T, Liu L, Gong Q, Liu H, Zeng J, Zhou Z, Ma L.** [Preliminary effectiveness of polyaminoacid/nano-hydroxyapatite/aluminum sulfate cage in lumbar fusion surgery]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2016;30:328–335. In Chinese.
47. **Yang X, Song Y, Kong Q, Gong Q, Pei F, Tu C.** [Short-term effectiveness of nano-hydroxyapatite/polyamide-66 intervertebral cage for lumbar interbody fusion in patients with lower lumbar degenerative diseases]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2012;26:1425–1429. In Chinese.
48. **Zhao Z, Guo L, Zhu Y, Luo W, Ou Y, Quan Z, Jiang D.** Clinical use of a new nano-hydroxyapatite/polyamide66 composite artificial lamina in spinal decompression surgery: more than 4 years' follow-up. *Med Sci Monit.* 2018;24:5573–5579. DOI: 10.12659/MSM.907958.
49. **Sun X, Yu L, Zhu J, Zu S, Ding J, Liu Y.** Endoscopic ultrasonography-guided poly(lactic acid-co-glycolic acid)-poly(ethylene glycol)-poly(lactic acid-co-glycolic acid) thermogel tunnel creation for natural orifice transluminal endoscopic surgery in porcine model. *J Cancer Res Ther.* 2019;15:415–419. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT\_400\_18.
50. **Wibowo E, Pollock PA, Hollis N, Wassersug RJ.** Tamoxifen in men: a review of adverse events. *Andrology.* 2016;4:776–788. DOI: 10.1111/andr.12197.
51. **Jordan VC.** Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer.* 2008;44:30–38. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.11.002.
52. **Kim CS, Kim IJ, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW.** Tamoxifen ameliorates obstructive nephropathy through Src and the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Biol Cell.* 2019;111:18–27. DOI: 10.1111/boc.201800040.
53. **Puig L.** Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:583–589. DOI: 10.1016/j.ad.2012.11.017.
54. **Chen H, Yan L, Wang J, Sun Y, Li X, Zhao S, Wang D, Zhu G, Liang Y.** Methotrexate prevents epidural fibrosis through endoplasmic reticulum stress signalling pathway. *Eur J Pharmacol.* 2017;796:131–138. DOI: 10.1016/j.ejpharm.2016.12.032.
55. **Wiebe ER.** Tamoxifen compared to methotrexate when used with misoprostol for abortion. *Contraception.* 1999;5:265–270. DOI: 10.1016/s0010-7824(99)00031-1.

56. **Eckermann SD, Martin AJ, Stockler MR, Simes RJ.** The benefits and costs of tamoxifen for breast cancer prevention. *Aust N Z J Public Health.* 2003;27:34–40. DOI 10.1111/j.1467-842x.2003.tb00377.x.
57. **Diaz RJ, Ali S, Qadir MG, De La Fuente MI, Ivan ME, Komotar RJ.** The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2017;133:455–467. DOI 10.1007/s11060-017-2477-x.
58. **Karatay M, Erdem Y, Koktekir E, Erkoç YS, Caydere M, Bayar MA.** The effect of bevacizumab on spinal epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model. *Turk Neurosurg.* 2012;22:753–757. DOI: 10.5137/1019-5149JTN.6155-12.1.
59. **Kim MM, Umemura Y, Leung D.** Bevacizumab and glioblastoma: past, present, and future directions. *Cancer J.* 2018;24:180–186. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000326.
60. **Li X, Huang R, Xu Z.** Risk of adverse vascular events in newly diagnosed glioblastoma multiforme patients treated with bevacizumab: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:14698. DOI: 10.1038/srep14698.
61. **Schutte-Nutgen K, Tholking G, Suwelack B, Reuter S.** Tacrolimus – pharmacokinetic considerations for clinicians. *Curr Drug Metab.* 2018;19:342–350. DOI: 10.2174/1389200219666180101104159.
62. **Ismailoglu O, Albayrak B, Gulsen I, Tanriover G, Demir N.** Topical application of tacrolimus prevents epidural fibrosis in a rat postlaminectomy model: histopathological and ultrastructural analysis. *Turk Neurosurg.* 2011;21:630–633. DOI: 10.5137/1019-5149JTN.4954-11.1.
63. **Yan L, Li X, Wang J, Sun Y, Wang D, Gu J, He J, Hu H, Chen G, Wang Q, Feng X.** Immunomodulatory effectiveness of tacrolimus in preventing epidural scar adhesion after laminectomy in rat model. *Eur J Pharmacol.* 2013;699:194–199. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.11.037.
64. **Rustagi T, Aslanian HR, Laine L.** Treatment of refractory gastrointestinal strictures with mitomycin C: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:837–847. DOI 10.1097/MCG.0000000000000295.
65. **Vural E, Yilmaz M, Ilbay K, Ilbay G.** Prevention of epidural fibrosis in rats by local administration of mitomycin C or daunorubicin. *Turk Neurosurg.* 2016;26:291–296. DOI: 10.5137/1019-5149JTN.7705-12.1.
66. **Lee JY, Stenzel W, Ebel H, Wedekind C, Ernestus RI, Klug N.** Mitomycin C in preventing spinal epidural fibrosis in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg.* 2004;100(1 Suppl Spine):52–55. DOI: 10.3171/spi.2004.100.1.0052.
67. **Wang BB, Xie H, Wu T, Xie N, Wu J, Gu Y, Tang F, Liu J.** Controlled-release mitomycin C-poly(lactic acid) film prevents epidural scar hyperplasia after laminectomy by inducing fibroblast autophagy and regulating the expression of miRNAs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:2526–2537.
68. **Lin CY, Peng HH, Chen MH, Sun JS, Chang CJ, Liu TY, Chen MH.** Ibuprofen-conjugated hyaluronate/polygalacturonic acid hydrogel for the prevention of epidural fibrosis. *J Biomater Appl.* 2016;30:1589–1600. DOI: 10.1177/0885328216635838.
69. **Liu S, Pan G, Liu G, Neves J, Song S, Chen S, Cheng B, Sun Z, Sarmento B, Cui W, Fan C.** Electrospun fibrous membranes featuring sustained release of ibuprofen reduce adhesion and improve neurological function following lumbar laminectomy. *J Control Release.* 2017;264:1–13. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.08.011.
70. **Hackel M, Masopust V, Bojar M, Ghaly Y, Hornek D.** The epidural steroids in the prevention of epidural fibrosis: MRI and clinical findings. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30:51–55.
71. **Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM.** Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2018;7:209–231. DOI: 10.1089/wound.2017.0761.

**Адрес для переписки:**

Эрдынеев Константин Цыренович  
660023, Россия, Улан-Удэ, пр. Строителей, 1,  
Республиканская клиническая больница  
скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова,  
ekc1981@mail.ru

**Address correspondence to:**

Erdynnev Konstantin Tsyrenovich  
Republican Clinical Hospital  
of Emergency Medicine n.a. V.V. Angapov,  
1 Stroiteley Ave, Ulan-Ude, 660023, Russia,  
ekc1981@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.12.2020

Рецензирование пройдено 15.02.2021

Подписано в печать 24.02.2021

Received 10.12.2020

Review completed 15.02.2021

Passed for printing 24.02.2021

Константин Цыренович Эрдынеев, заведующий отделением нейрохирургии, Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова, Россия, 660023, Улан-Удэ, пр. Строителей, 1, ORCID: 0000-0002-4002-0765, ekc1981@mail.ru;

Владимир Алексеевич Сороковиков, д-р мед. наук, проф., директор, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, ORCID: 0000-0002-9008-6383, vasorokovikov@mail.ru;

Дамбинима Нимацыренович Самбуев, канд. мед. наук, главный врач, Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова, Россия, 660023, Улан-Удэ, пр. Строителей, 1, ORCID: 0000-0002-8219-5918, dambinima@mail.ru;

Владислав Павлович Саганов, д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова, Россия, 670000, Улан-Удэ, ул. Смолина, 24А, ORCID: 0000-0003-1346-0201, vlad-saganov@yandex.ru;

Павел Михайлович Жербаханов, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии, Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова, Россия, 660023, Улан-Удэ, пр. Строителей, 1, ORCID: 0000-0002-6801-7752, zberbakhanov86@mail.ru.

Konstantin Tsyrenovich Erdynnev, Head of Department of Neurosurgery, Republican Clinical Hospital of Emergency Medicine n.a. V.V. Angapov, 1 Stroiteley Ave, Ulan-Ude, 660023, Russia, ORCID: 0000-0002-4002-0765, ekc1981@mail.ru;

Vladimir Alekseevich Sorokovikov, DMSc, Prof., Director, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., Irkutsk, 664003, Russia, ORCID: 0000-0002-9008-6383, vasorokovikov@mail.ru;

*Dambinima Nimatsyrenovich Sambuev, MD, PhD, Chief Physician, Republican Clinical Hospital of Emergency Medicine n.a. V.V. Angapov, 1 Stroiteley Ave, Ulan-Ude, 660023, Russia, ORCID: 0000-0002-8219-5918, dambinima@mail.ru;*

*Vladislav Pavlovich Saganov, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Surgery, Buryat State University n.a. D. Banzarov, 24A Smolina str., Ulan-Ude, 670000, Russia, ORCID: 0000-0003-1346-0201, vlad-saganov@yandex.ru;*

*Pavel Mikbailovich Zherbakhanov, neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Republican Clinical Hospital of Emergency Medicine n.a. V.V. Angapov, 1 Stroiteley Ave, Ulan-Ude, 660023, Russia, ORCID: 0000-0002-6801-7752, zherbakhanov86@mail.ru.*

**Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.А. Цивьяна  
проводит индивидуальное тематическое обучение на рабочем месте  
в виде краткосрочных курсов повышения квалификации  
по следующим циклам:**

1. Эндопротезирование и эндоскопическая хирургия суставов конечностей (80 ч).
2. Современная диагностика, консервативное и хирургическое лечение деформаций позвоночника детского возраста (144 ч).
3. Хирургия заболеваний и повреждений позвоночника (144 ч).
4. Дегенеративные заболевания позвоночника (80 ч).
5. Артроскопия плечевого сустава (80 ч).

**Занятия проводятся по мере поступления заявок.  
После прохождения курсов выдается свидетельство о повышении квалификации.**

**E-mail: [niito@niito.ru](mailto:niito@niito.ru)**

**Тел.: 8 (383) 363-39-81**