



ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. П. Животенко, И. А. Шурыгина, О. А. Гольдберг,
В. А. Сороковиков, С. Н. Ларионов

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ. Послеоперационный эпидуральный фиброз формируется и прогрессирует во времени.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: провести пространственно-временной анализ изменения формы и размеров дурального мешка при развитии эпидурального фиброза в зоне ламинэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Эксперимент проведен на крысах-самцах породы Wistar. Животным проведено оперативное вмешательство на уровне $L_{VI}-S_I$ в объеме ламинэктомии. На 3-и, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки выводили крыс из эксперимента и проводили гистологическое исследование в зоне ламинэктомии с окраской гематоксилином и эозином. Для оценки динамики тканевых изменений измеряли передне-задний и поперечный размеры дурального мешка и отношение поперечного размера к передне-заднему. Изображения оценивались в программе Image J (Wayne Rasband, США), сравнивались с данными контроля (интактные животные), размеры измерялись в пикселях. Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS 21.0 (IBM Corp., США) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что в процессе формирования эпидурального фиброза происходит изменение формы и размеров дурального мешка. Многовариантный логистический регрессионный анализ демонстрировал статистически значимое увеличение поперечного размера ($\chi^2 = 0,019$ при $p < 0,05$), тогда как передне-задний или продольный размер страдал меньше; тем не менее происходило его уменьшение более чем на 10 % от контроля ($\chi^2 = 0,023$ при $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В эксперименте выявлена динамика трансформации формы и размеров дурального мешка в зоне формирования соединительнотканного рубца после ламинэктомии. Отмечено раннее вовлечение в процесс формирования рубца твердой мозговой оболочки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ламинэктомия, эпидуральный фиброз, твердая мозговая оболочка, эксперимент.

Для цитирования: Животенко А. П., Шурыгина И. А., Гольдберг О. А., Сороковиков В. А., Ларионов С. Н. Особенности формирования эпидурального фиброза в эксперименте. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):42–45.

FEATURES OF THE FORMATION OF EPIDURAL FIBROSIS IN THE EXPERIMENT

A. P. Zhivotenko, I. A. Shurygina, O. A. Goldberg, V. A. Sorokovikov, S. N. Larionov

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

SUMMARY. Postoperative epidural fibrosis develops and progresses over time.

PURPOSE OF THE STUDY: to conduct spatiotemporal analysis of changes in the shape and size of the dural sac during the development of epidural fibrosis in the area of laminectomy.

MATERIALS AND METHODS. The experiment was carried out on male rats of the Wistar breed. Animals underwent laminectomy at the level of $L_{VI}-S_I$. On days 3, 7, 14, 21 and 28, the rats were taken out of the experiment and a histological examination was performed in the laminectomy zone with hematoxylin and eosin staining. To assess the dynamics of tissue changes, the anteroposterior and transverse dimensions of the dural sac and the ratio of the transverse to anterior-posterior were measured. The images were evaluated in the Image J program (Wayne Rasband, USA), compared with control data (intact animals), and the sizes were measured in pixels. Statistical analysis was performed using SPSS 21.0 (IBM Corp., USA) and Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., USA).

RESULTS. It has been established that during the formation of epidural fibrosis, the shape and size of the dural sac changes. Multivariate logistic regression analysis showed a significant increase in the transverse dimension ($\chi^2 = 0.019$ at $p < 0.05$), while the anterior-posterior or longitudinal dimension suffered less, nevertheless, it decreased by more than 10 % of the control ($\chi^2 = 0.023$ at $p < 0.05$).

CONCLUSION. The experiment revealed the dynamics of the transformation of the shape and size of the dural sac in the area of formation of the connective tissue scar after laminectomy. Early involvement in the process of scar formation of the dura mater was noted.

KEY WORDS: laminectomy; epidural fibrosis; dura mater; experiment.

For citation: Zhivotenko A. P., Shurygina I. A., Goldberg O. A., Sorokovikov V. A., Larionov S. N. Features of the formation of epidural fibrosis in the experiment. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):42–45.

Введение. Эпидуральный фиброз (ЭФ) нередко развивается и прогрессирует в зоне ламинэктомии, приводя к сдавлению и фиксации мозговых оболочек и спинномозговых корешков рубцовой тканью [1]. В этой связи увеличивается риск их повреждения при повторных оперативных вмешательствах: вследствие надрывов твердой мозговой оболочки при тракции или отведении, микроликвореи с исходом в псевдоменингоцеле, адгезивный пахименингит и в результате — формирование спинального рестеноза.

Клинические проявления рубцово-спаечного процесса полиморфны и, как правило, связаны с нейропатической болью в спине и нижних конечностях, представляя основу неоднородной структуры — синдром неудачно оперированного позвоночника [2]. Частота встречаемости рубцово-спаечного процесса после операций на позвоночнике имеет большой разброс и колеблется от 10 до 95 %, что связано с особенностями диагностики, чувствительности и специфичности применяемых методов. Так Н. А. Bosscher и соавт. при использовании эндоскопии выявили эпидуральный фиброз у 95,6 % оперированных пациентов, в 84,3 % случаев — в сочетании с хроническим болевым синдромом, а интенсивность боли коррелировала с выраженностью эпидурального фиброза [3].

Цель: провести пространственно-временной анализ изменения формы и размеров дурального мешка при развитии эпидурального фиброза в зоне ламинэктомии.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 35 крысах-самцах породы Wistar в возрасте 4–5 месяцев, которым выполнено оперативное вмешательство в объеме ламинэктомии на уровне $L_{VI}-S_I$. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки посредством внутрибрюшинного введения сверхдопустимой дозы тиопентала натрия, по 7 на каждый срок. Единым блоком выполнялась резекция тканей зоны хирургического вмешательства. Материал фиксировали в растворе Finefix (Италия) в течение 3 суток. Декальцинацию проводили течение 96 часов в 8 %-м забуференном растворе муравьиной кислоты. Полученный материал заливали в парафиновую среду Histomix (БиоВитрум, Россия), с использованием микротомы выполняли гистологические срезы и окрашивали гематоксилином и эозином. Для оценки динамики тканевых изменений в зоне оперативного вмешательства измеряли следующие параметры дурального мешка: передне-задний размер (длинник), поперечный размер (поперечник) и отношение поперечника к длиннику. В качестве контроля измерения проведены у 7 интактных животных на уровне позвонка L_{VI} . Изображения оценивались в программе Image J (Wayne Rasband, США), размеры измерялись в пикселях. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Иркутский

научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ). Эксперимент на крысах выполнен в соответствии с нормами гуманного обращения с животными [4].

Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а различия между группами проанализированы с использованием t -критерия и критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для оценки деформации дурального мешка определяли отношение поперечного размера к продольному. Ковариаты при $p < 0,05$ в одномерном анализе были включены в модель многомерной бинарной логистической регрессии. Переменные при многофакторном анализе использованы для построения линии тренда (аппроксимации) со стратификацией. Качество модели подтверждено значениями коэффициентов R^2 МакФаддена, тестом отношения правдоподобия (LR-тестом). Статистическая значимость определена как $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с использованием SPSS21.0 (IBM Corp., США) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Результаты и обсуждение. Известно, что репаративный процесс послеоперационной раны проходит через несколько очерченных периодов, при воздействии на которые можно изменять морфологическую структуру рубца и эпидурального фиброза [5–8].

При исследовании гистологического материала животных, выведенных из эксперимента на 3-и сутки, отмечена нейтрофильная инфильтрация тканей с деформацией дурального мешка вследствие выраженного отека и плазматического пропитывания. На 7-е сутки эксперимента происходит снижение выраженности отека и появление зон формирования соединительной ткани с адгезией нервных волокон к твердой мозговой оболочке, установлена активация эндотелиоцитов в *vasa nervorum* с вакуолизацией и деструкцией корешков конского хвоста. К 14-м суткам формируется плотная соединительная ткань, деформирующая дуральный мешок, отмечены также адгезия спинномозговых нервов и их сращение с твердой мозговой оболочкой в зоне ламинэктомии. На 21-е и 28-е сутки нарастает плотность соединительного рубца в зоне хирургического вмешательства с формированием обширных плотных зон фиброза. Так же, как и на других сроках выведения, отмечают сращение корешков конского хвоста с твердой мозговой оболочкой и нарушение целостности их оболочек.

Установлено, что в процессе формирования эпидурального фиброза происходит изменение формы и размеров дурального мешка. Так, на 3-и сутки эксперимента отношение поперечного размера к продольному составило $1,595298029 \pm 0,14$; на 7-е сутки — $1,983652655 \pm 0,18$; на 14-е сутки — $2,121276354 \pm 0,19$; на 21-е сутки — $1,544686933 \pm 0,18$; на 28-е сутки — $1,790963666 \pm 0,17$, у животных контрольной группы — $1,147943161 \pm 0,16$ (Рисунок 1).

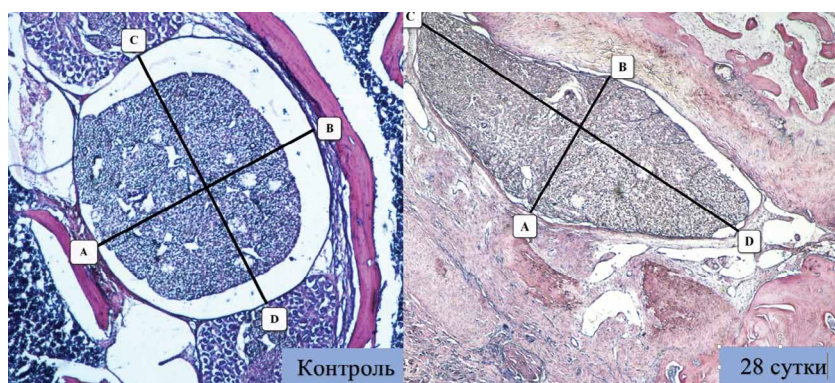


Рисунок 1. Измеряемые размеры дурального мешка: АВ — продольный размер; CD — поперечный размер. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$.

Figure 1. Measured dimensions of dural sac: AB — longitudinal dimension; CD — transverse dimension. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 20$.

Полученные данные демонстрировали, что в сроки от 3 до 14 суток прогрессивно уменьшается передне-задний размер дурального мешка, параллельно увеличивается поперечный размер, происходит изменение его формы. В последующем происходит незначительная коррекция. Возможно, изменение формы дурального мешка в сроки до 14 суток обусловлено отеком, плазматическим пропитыванием тканей, а также ростом соединительной ткани. Последующее снижение отека и перестройка вновь сформированной соединительной ткани ведут к умеренной коррекции. Однако при сравнении с группой контроля размеры и форма дурального мешка на всех сроках наблюдения статистически значимо уменьшены (Таблица 1).

Многовариантный логистический регрессионный анализ демонстрировал значимое увеличение поперечного размера ($\chi^2 = 0,019$ при $p < 0,05$), тогда как передне-задний или продольный размер страдал меньше, тем не менее происходило его уменьшение более чем на 10 % от контроля ($\chi^2 = 0,023$ при $p < 0,05$).

Заключение. В эксперименте выявлена динамика трансформации формы и размеров дурального мешка в зоне формирования соединительнотканного рубца после ламинэктомии. Отмечено раннее вовлечение в процесс формирования рубца твердой мозговой оболочки.

Формирование пахименингита с включением в рубцовую ткань корешков конского хвоста происходит на ранних стадиях репаративного процесса после ламинэктомии. Вакуолизация и демиелинизация нервных волокон, адгезия волокон между собой и к твердой мозговой оболочке, а также активация эндотелиоцитов в *vasa nervorum* происходит на 7-е сутки наблюдения.

Выводы. Представленные пространственно-временные взаимоотношения изменения формы и размеров дурального мешка на разных сроках репарации раны свидетельствуют о раннем формировании эпидурального фиброза и необходимости разработки новых методов его профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ). The ethical committee of the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology approved the study.

Таблица 1. Размеры дурального мешка.

Table 1. Dimensions of the dural sac.

Сутки выведения крыс из эксперимента	Поперечный размер (среднее)	Передне-задний (продольный) размер (среднее)	Отношение поперечного к продольному размеру (среднее)
3-и сутки	1175,48 $\pm$ 0,18	736,84 $\pm$ 0,15	1,595298029 $\pm$ 0,14
7-е сутки	1253,18 $\pm$ 0,21	662,78 $\pm$ 0,18	1,983652655 $\pm$ 0,18
14-е сутки	1301,83 $\pm$ 0,17	638,72 $\pm$ 0,26	2,121276354 $\pm$ 0,19
21-е сутки	1285,94 $\pm$ 0,25	844,90 $\pm$ 0,17	1,544686933 $\pm$ 0,18
28-е сутки	1429,71 $\pm$ 0,12	833,98 $\pm$ 0,19	1,790963666 $\pm$ 0,17
Контроль	860,326 $\pm$ 0,19	749,45 $\pm$ 0,17	1,147943161 $\pm$ 0,16

ORCID авторов / ORCID of authors

Животенко Александр Петрович/Zhivotenko Aleksandr Petrovich <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

Шурыгина Ирина Александровна/Shurygina Irina Aleksandrovna <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Гольдберг Олег Аронович/Goldberg Oleg Aronovich <http://orcid.org/0000-0003-1040-284X>

Сороковиков Владимир Алексеевич/Sorokovikov Vladimir Alekseevich <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Ларионов Сергей Николаевич/Larionov Sergey Nikolaevich <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Литература/References

1. Животенко А.П., Шурыгина И.А., Гольдберг О.А., Кошкарева З.В. Митоген-активируемые протеинкиназы и их значимость в репаративном процессе при ламинэтомии: фундаментальные аспекты. Современные проблемы науки и образования. 2020;(4). [Zhivotenko A. P., Shurygina I. A., Goldberg O. A., Koshkareva Z. V. Mitogen-activated protein kinases and their significance in the reparative process in laminectomy: fundamental aspects. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; (4) (In Russ.)]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29919>. <https://doi.org/10.17513/spno.29919>
2. Masopust V, Holubová J, Skalický P, Rokyta R, Fricová J, Lacman J, Netuka D, Patriková J, Janoušková K. Neuromodulation in the treatment of postoperative epidural fibrosis: comparison of the extent of epidural fibrosis and the effect of stimulation. *Physiol Res*. 2021;70(3):461–468. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934617>
3. Bosscher HA, Heavner JE. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: an endoscopic study. *Pain Pract*. 2010;10(1):18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00311.x>
4. Percie du Sert N, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, Browne WJ, Clark A, Cuthill IC, Dirnagl U, Emerson M, Garner P, Holgate ST, Howells DW, Hurst V, Karp NA, Lazic SE, Lidster K, MacCallum CJ, Macleod M, Pearl EJ, Petersen OH, Rawle F, Reynolds P, Rooney K, Sena ES, Silberberg SD, Steckler T, Würbel H. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biol*. 2020;18(7): e3000411. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000411>
5. Животенко А.П., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А. Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса. Хирургия позвоночника. 2019;16(3):74–81. [Zhivotenko A. P., Koshkareva Z. V., Sorokovikov V. A. Prevention of postoperative cicatricial epiduritis: current state of the problem. *Spine Surgery*. 2019;16(3):74–81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14531/ss2019.3.74-81>
6. Dekoninck S, Blanpain C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. *Nat Cell Biol*. 2019;21(1):18–24. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0237-6>
7. Canedo-Dorantes L, Canedo-Ayala M. Skin acute wound healing: a comprehensive review. *Int J Inflam*. 2019;2019:3706315. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>
8. Nethi SK, Das S, Patra CR, Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomater Sci*. 2019;7(7):2652–2674. <https://doi.org/10.1039/c9bm00423h>