

Исследование морфофункционального статуса макрофагов в спайках брюшной полости у крыс и при воздействии окисленным декстраном

М.А. Карпов^{1,2}, А.П. Надеев^{1,2}, В.А. Шкурупий², Н.П. Бгатова³, А.В. Басова²,
М.А. Волчек², А.В. Волчек²

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

³ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –

филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

Резюме

Спайки брюшной полости образуются в результате организации фибринозного экссудата, последующего фиброобразования в связи с низкой фагоцитарной активностью макрофагов, что связывают с их М1-статусом. Окисленный декстран (ОД) может ограничивать развитие фиброза, оказывая стимулирующее влияние на фагоцитоз. Цель исследования – изучение морфофункционального статуса макрофагов при формировании спаек брюшной полости в эксперименте и при воздействии ОД. **Материал и методы.** У самцов крыс Вистар ($n = 30$) моделировали спаечный процесс в брюшной полости. Животных разделили на три группы: группа 1 – контрольная, со спайками в брюшной полости; крысам группы 2 однократно вводили по 2 мл 5%-го водного раствора ОД; группу 3 составили интактные животные. Крыс выводили из эксперимента на 7-е и 21-е сутки. Проводили гистологическое иммуногистохимическое (IL-10, IFN γ , IL-1, TNF α , TGF- β) и электронно-микроскопическое исследование спаек брюшной полости, морфометрию структур. **Результаты и их обсуждение.** Макрофаги в спайках крыс групп 1 и 2 были больше, чем у интактных животных. На 7-е и 21-е сутки макрофаги крыс группы 2 были соответственно на 19 % и в 2,5 раза крупнее, чем у животных группы 1, содержали в цитоплазме больше фагосом, фаголизосом и шероховатого эндоплазматического ретикулума, к 21-м суткам ядерно-цитоплазматическое соотношение было смещено в сторону преобладания цитоплазмы. Экспрессия IFN γ в инфильтратах спаек у крыс группы 2 возрастала в 3,2 раза, указывая на большую фагоцитарную активность макрофагов. Экспрессия IL-10 и TGF- β на 7-е и 21-е сутки была представлена в большем количестве макрофагов крыс группы 2, чем группы 1 (в 2,7 и 4,1 раза соответственно), а IL-1 и TNF α – в меньшем (в 4,6 и 3,2 раза соответственно), что соответствовало фенотипическим признакам макрофагов М2-типа. **Заключение.** Популяция макрофагов в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости гетерогенна, присутствуют признаки М1- и М2-типа. Под влиянием ОД фагоцитарная активность макрофагов М2-типа увеличивается, препятствуя формированию спаек.

Ключевые слова: спайки, крысы, окисленный декстран, макрофаги, поляризация, ультраструктура, электронная микроскопия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Карпов М.А., e-mail: karpov-ma@mail.ru

Для цитирования. Карпов М.А., Надеев А.П., Шкурупий В.А., Бгатова Н.П., Басова А.В., Волчек М.А., Волчек А.В. Исследование морфофункционального статуса макрофагов в спайках брюшной полости у крыс и при воздействии окисленным декстраном. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):94–101. doi: 10.18699/SSMJ20250210

Investigation of the morphofunctional status of macrophages in abdominal adhesions in rats and on exposure to oxidized dextran

М.А. Karpov^{1,2}, А.Р. Nadeev^{1,2}, V.A. Shkurupiy², N.P. Bgatova³, A.V. Basova², M.A. Volchek²,
A.V. Volchek²

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

³ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630117, Novosibirsk, Arbuzova st., 6

Resume

Abdominal adhesions result from the organization of fibrinous exudate and subsequent fibrosis, attributed to the low phagocytic activity of macrophages associated with their M1 phenotype. Oxidized dextran (OD) can limit the development of fibrosis by exerting a stimulating effect on phagocytosis. The aim of the study is to investigate the morphofunctional status of macrophages during the formation of abdominal adhesions in an experimental model and under exposure to OD. **Material and methods.** In male Wistar rats ($n = 30$), the adhesive process in the abdominal cavity was simulated. The animals were divided into 3 groups: group 1 – control, with adhesions in the abdominal cavity; group 2 rats were injected once with 2 ml of OD 5 % aqueous solution; the 3rd group consisted of intact animals. The rats were removed from the experiment on the 7th and 21st days. Histological immunohistochemical (IL-10, IFN γ , IL-1, TNF α , TGF- β) and electron microscopic study of abdominal adhesions, morphometry of structures were performed. **Results and discussion.** Macrophages in adhesions of group 1 and 2 rats were larger, compared to those in intact animals. On days 7 and 21 macrophages in group 2 rats were 19 % and 2.5 times larger, respectively, compared to group 1 animals, contained in the cytoplasm a greater number of phagosomes, phagolysosomes and rough endoplasmic reticulum, by the 21st day nuclear-to-cytoplasmic ratio was shifted towards the cytoplasm. The expression of IFN γ in the infiltrates of adhesions in group 2 rats increased 3.2-fold, indicating greater phagocytotic activity of macrophages. The expression of IL-10 and TGF β on the 7th and 21st days was represented in a larger number of macrophages of group 2 than group 1 rats (2.7 and 4.1 times, respectively), but IL-1 and TNF α – in a smaller number (4.6 and 3.2 times, respectively), which corresponded to the phenotypic characteristics of M2 macrophages. **Conclusions.** The population of macrophages in inflammatory infiltrates of abdominal adhesions is heterogeneous, there are signs of M1 and M2 type. Under the influence of OD, the phagocytic activity of M2 type macrophages increases, preventing the formation of adhesions.

Key words: adhesions, rats, oxidized dextran, macrophages, polarization, ultrastructure, electron microscopy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Karpov M.A., e-mail: karpov-ma@mail.ru

Citation. Karpov M.A., Nadeev A.P., Shkurupiy V.A., Bgatova N.P., Basova A.V., Volchek M.A., Volchek A.V., Investigation of the morphofunctional status of macrophages in abdominal adhesions in rats and on exposure to oxidized dextran. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):94–101. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250210

Введение

Образование спаек в брюшной полости сопровождается абдоминальными болями, нарушением проходимости органов брюшной полости и малого таза, что приводит к снижению качества жизни, тяжелым осложнениям, инвалидизации [1, 2]. Данный процесс возникает не только при заболеваниях органов брюшной полости, малого таза, но и после оперативных вмешательств [3]. Спайки образуются в результате организации фибрина и экссудата, накапливающегося в брюшине и брюшной полости, и их последующего фиброобразования [4].

При формировании спаек макрофаги способны фагоцитировать накапливающийся экссудат, препятствуя его дальнейшей организации [4–6]. Однако способность фагоцитов поглощать фи-

брин и экссудат не всегда достаточна для полного предотвращения формирования спаек [7]. Находящиеся в активированном состоянии макрофаги способны стимулировать процесс фиброгенеза, проявляя провоспалительную активность и поддерживая таким образом формирование спаек [8, 9]. Фагоцитарная и провоспалительная активность макрофагов связана с их функциональным статусом. В настоящее время функциональный статус и ультраструктура макрофагов при формировании спаек недостаточно изучены.

Известно, что макрофаги, проявляющие провоспалительную активность, находятся в состоянии M1, а макрофаги, имеющие статус M2, проявляют противовоспалительную, прорегенераторную активность, способствуют фагоцитозу. В частности, к характерным фенотипическим

маркерам состояния M1 относят экспрессию макрофагами IL-1, TNF α , IFN γ и некоторые другие, статуса M2 – IL-10, TGF- β и др. [10, 11]. Показано, что при воспалении в парадонте макрофаги изменяют функциональный статус в пользу M2-типа при влиянии липополисахарида штаммов *Porphiromonas gingivalis* [12, 13]. Для макрофагов субпопуляций M2b и M2c более характерна высокая экспрессия IL-10 и TGF- β , относительно низкая экспрессия IL-10 обнаруживается у клеток типа M2a [14, 15].

Ранее в экспериментальном исследовании нами продемонстрирована противифибротическая активность окисленного декстрана (ОД) при профилактике образования спаек брюшной полости [16]. Полученные эффекты связывали с ходом развития воспалительной реакции и функционированием макрофагов, однако вопрос об их функциональном статусе и механизмах влияния на формирование спаек остается малоизученным.

Цель исследования – изучение морфофункционального статуса макрофагов при формировании спаек брюшной полости в эксперименте и воздействии ОД.

Материал и методы

Работа выполнена в соответствии с положениями Директивы Европейского сообщества 86/609/ЕЕС и Хельсинкской декларации с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных. Крыс содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 161 от 15.10.2024).

В эксперименте использовали двухмесячных самцов крыс Вистар, полученных из вивария ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, масса тела 215 ± 22 г (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего). Животных разделили на три группы (по 10 особей в каждой): группа 1 – контрольная, со спайками в брюшной полости; крысам группы 2 со спайками брюшной полости однократно интраперитонеально вводили по 2 мл 5%-го водного раствора ОД с молекулярной массой около 40 кДа и степенью окисления до 10 %, полученного в ФИЦ ФТМ по авторской методике [17]. Группу 3 составили интактные животные.

Спаечный процесс моделировали по модифицированной нами методике [18]. Крыс вводили в состояние наркоза путем внутримышечного введения водного раствора смеси тилетамина

гидрохлорида и золазепам (1 мл/кг массы тела). В условиях стерильной операционной с соблюдением правил асептики и антисептики выполняли срединную лапаротомию. Петли кишечника выводили через разрез из брюшной полости на стерильные салфетки, с помощью скарификатора на париетальной брюшине и сальнике выполняли по шесть «насечек» длиной 0,5 см. Петли кишечника подсушивали потоком воздуха с расстояния 70 см в течение 10 с. Операционную рану ушивали послойно нитью SERAFIT 2/0 (SERAG Weissner, Германия). Животным группы 2 перед наложением последнего шва в брюшную полость стерильным шприцем однократно вводили 2 мл ОД, а после наложения последнего шва выполняли легкие массирующие движения в латеральных поверхностях брюшной стенки для более равномерного распределения раствора ОД в брюшной полости. После ушивания брюшной стенки и кожи операционную рану обрабатывали 70 % водным раствором этилового спирта. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации под общей анестезией на 7-е и 21-е сутки после лапаротомии (по пять животных в подгруппе). Для исследования забирали спайки брюшной полости и петли кишечника с брыжейкой.

Образцы спаек с фрагментами брыжейки и стенками кишечника фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине, подвергали дальнейшей стандартной гистологической проводке и заливали парафином. Из парафиновых блоков образцов спаек с помощью ротационного микротомы Microm HM 355S (Thermo Fisher Scientific, США) получали срезы толщиной около 5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое окрашивание срезов проводили с использованием стандартного пероксидазного метода. Использовали моноклональные антитела к IL-10 (bs-6761R-TR), IFN γ (bs-0480R-TR), IL-1 (bs-6319R-TR), TNF α (bs-2081R-TR), TGF- β (bs-4530R-TR) в разведении, рекомендованном производителем (Abcam, США).

Морфометрическое исследование проводили с использованием светового микроскопа Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия). С помощью закрытой тестовой системы из 25 точек с площадью 1600 мкм² при увеличении $\times 400$ в 60 полях зрения для каждой группы подсчитывали численную (Nai) плотность клеток с фенотипическими признаками макрофагов в составе воспалительных инфильтратов спаек.

Для трансмиссионной электронной микроскопии образцы спаек фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, с последующей дофиксацией в

течение 1 ч в 1%-м растворе тетраоксида осмия на фосфатном буфере pH 7,4. Дегидратацию образцов проводили в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. На ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica Microsystems, Германия) изготавливали полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали толуидиновым синим. С помощью светового микроскопа Axio Lab.A1 выбирали образцы для исследования в электронном микроскопе, после чего на ультрамикротоме Leica EM UC7 из отобранного материала изготавливали ультратонкие срезы толщиной 70–100 нм и контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца. Цифровые фотографии получали с помощью электронного микроскопа JEM 1400 (JEOL, Япония) в ЦКП микроскопического анализа биологических объектов СО РАН. Использовали комбинированное увеличение.

На цифровых фотографиях, полученных при увеличении $\times 10000$, с помощью компьютерной программы ImageJ (Wayne Rasband, США) измеряли наибольший и наименьший диаметр макрофагов и их ядер, вычисляли средний размер клеток, а также ядерно-цитоплазматическое соотношение.

Медиану, межквартильный размах (Me [Q1; Q3]) рассчитывали с использованием программы Microsoft Excel, 2016. Значимость различий между сравниваемыми средними величинами определяли с помощью критерия Манна – Уитни с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Проведенное исследование демонстрирует, что макрофаги в условиях применения ОД (груп-

па 2) в спайках брюшной полости увеличиваются в размерах в 1,7 раза в период с 7-х по 21-е сутки, при этом на 7-е и 21-е сутки эксперимента они соответственно на 19,7 и в 2,5 раза больше, чем у крыс группы 1 (табл. 1). Макрофаги в воспалительных инфильтратах спаек у крыс группы 1 (нелеченные) на 7-е сутки эксперимента на 27,4 % крупнее, чем у животных группы 3 (контроль), однако на 21-е сутки их размеры несколько уменьшились, и клетки по величине не отличались от макрофагов интактных животных (см. табл. 1). У крыс группы 1 (нелеченные) ядерно-цитоплазматическое соотношение было смещено в сторону ядра во все периоды эксперимента, а размеры ядер на 7-е и 21-е сутки были соответственно на 36,2 и 17 % больше в сравнении с таковыми у интактных животных (см. табл. 1). У животных группы 2 размеры ядер макрофагов не отличались на 7-е и 21-е сутки эксперимента, а ядерно-цитоплазматическое соотношение смещалось в сторону цитоплазмы к 21-м суткам и было меньше, чем у животных группы 1 (см. табл. 1). Эти изменения связаны, очевидно, с большей фагоцитарной активностью макрофагов крыс группы 2 (леченных ОД).

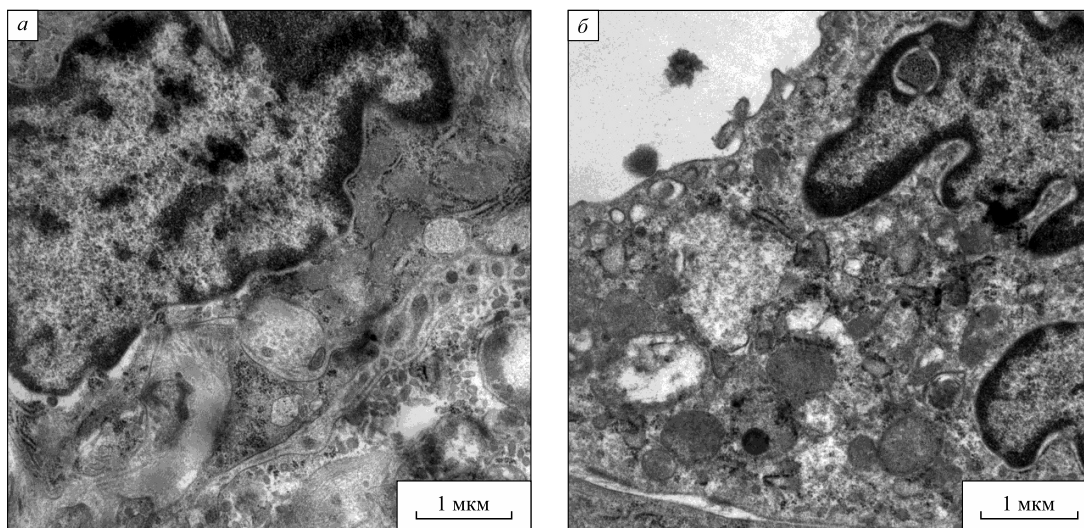
При электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме макрофагов содержится шероховатый эндоплазматический ретикулум, большое количество лизосом и фаголизосом, содержащих фагоцитированный материал, формируются псевдоподии. У крыс группы 1 (нелеченные) в меньшем количестве содержатся фагосомы и фаголизосомы в сравнении с макрофагами спаек у крыс группы 2 (леченные ОД), менее выражен шероховатый эндоплазматический ретикулум (рисунок).

При иммуногистохимическом исследовании обнаружили, что у крыс группы 2 меньшее количество макрофагов экспрессирует цитокины, ха-

Таблица 1. Результаты морфометрического исследования макрофагов в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости крыс

Table 1. Results of morphometric study of macrophages in inflammatory infiltrates of rat abdominal adhesions

Показатель	Группа 1 (нелеченные)	Группа 2 (леченные ОД)	P_{1-2}	Группа 3 (интактные)
Диаметр клеток, мкм				
7-е сутки	37,8 [25,5; 45,6]	45,6 [28,4; 57]	0,0359	37,8 [33,1; 54,8]
21-е сутки	39,5 [34,17; 42,17]	71,1 [54,8; 78]	0,0033	
Диаметр ядер, мкм				
7-е сутки	62,1 [54,4; 74,5]	54,4 [43; 71,6]	0,7455	62,2 [45,1; 66,9]
21-е сутки	60,5 [57,8; 65,8]	28,9 [22; 45,2]	0,0000	
Ядерно-цитоплазматическое соотношение				
7-е сутки	2,3 [1,3; 2,9]	1,2 [0,7; 2,6]	0,0336	1,4 [0,8; 2,3]
21-е сутки	1,5 [1,4; 1,9]	0,4 [0,3; 0,8]	0,0000	



Фрагменты макрофагов на 7-е сутки эксперимента в спайках крысы группы 1 (а) (малое количество лизосом и фагосом, псевдоподий) и группы 2 (б) (большое количество лизосом, фаголизосом, шероховатого эндоплазматического ретикула, формируются псевдоподии). Ув. $\times 25000$

Fragments of macrophages on the 7th day of the experiment in adhesions of group 1 rat (a) (small number of lysosomes and phagosomes, pseudopods) and group 2 rat (b) (large number of lysosomes, phagolysosomes, rough endoplasmatic reticulum, pseudopodia are formed). $\times 25000$

рактеризующие M1-статус (провоспалительный), в сравнении с таковыми крыс группы 1, т.е. проявляет более выраженную провоспалительную активность (табл. 2). Так, численная плотность (Nai) макрофагов, экспрессировавших IL-1, на 7-е и 21-е сутки эксперимента меньше в 4,6 и 1,8 раза соответственно, содержащих TNF α – в 3,2 раза меньше на 7-е сутки. Напротив, численная плотность макрофагов, экспрессировавших IL-10 и TGF- β , в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости крыс группы 2 на 7-е и 21-е сутки больше, чем у животных группы 1 (см. табл. 2). Экспрессия IFN γ макрофагами крыс группы 2 (леченные ОД) на 7-е сутки была менее выражена, поскольку численная плотность (Nai) экспрессирующих указанный фактор клеток в 2 раза меньше, чем у животных группы 1 (нелеченные). Однако численная плотность (Nai) макрофагов, экспрессирующих IFN γ , возросла в спайках у крыс группы 2 в 3,2 раза к 21-м суткам эксперимента в сравнении с предыдущим периодом исследования, будучи на 44 % больше, чем у животных группы 1 на 21-е сутки эксперимента.

Обсуждение

Популяция макрофагов в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости крыс на 7-е и 21-е сутки эксперимента гетерогенная, представлена макрофагами, реализующими признаки как

M1-, так и M2-статуса. Однако на 7-е сутки после воздействия ОД преобладают макрофаги M2-типа, в большей мере экспрессировавшие IL-10 и TGF- β (в 2,7 и 4,1 раза соответственно) в сравнении с таковыми у крыс группы 1 [10, 11, 19]. Макрофагов в состоянии M1, экспрессировавших преимущественно IL-1 и TNF α , представлено больше в группе 1, не получавшей лечения, на 7-е сутки эксперимента [10, 11, 19]. На 21-е сутки макрофаги в спайках брюшной полости у крыс проявляют признаки M1-статуса (экспрессия TNF α , IL-1, IFN γ возрастает), что, по всей видимости, связано с выведением ОД [11, 19]. Таким образом, противовоспалительный эффект и про-регенераторный потенциал макрофаги в большей степени реализуют до 7-х суток после однократного введения ОД в начале эксперимента. Учитывая более выраженную экспрессию IL-10 и TGF- β у животных группы 2, можно предположить факт поляризации макрофагов по типу M2c на 7-е сутки эксперимента [14, 19]. Проведенное электронно-микроскопическое исследование демонстрирует более высокую фагоцитарную активность макрофагов крыс группы 2, леченных ОД, способствующую очищению брюшной полости от экссудата: в сравнении с группой 1 увеличивается содержание фагосом и лизосом в цитоплазме, размер клеток, смещается ядерно-цитоплазматическое соотношение в сторону цитоплазмы [6]. Такое усиление фагоцитарной активности,

Таблица 2. Численная плотность (Nai) макрофагов, экспрессирующих про- и противовоспалительные цитокины, в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости крыс

Table 2. Numerical density of macrophages (Nai) expressing pro- and anti-inflammatory cytokines in inflammatory infiltrates of rat abdominal adhesions

Цитокин	Группа 1 (нелеченные)	Группа 2 (леченные ОД)	p
IL-10			
7-е сутки	3,0 [2,0; 3,0]	6,5 [5,0; 9,0]	0,0000
21-е сутки	11,5 [8,0; 15,0]	14,5 [11,25; 17,8]	0,0180
IFN γ			
7-е сутки	7,5 [6,2; 10,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,0000
21-е сутки	6,0 [4,0; 6,0]	13,5 [11,0; 16]	0,0000
IL-1			
7-е сутки	9,5 [7,2; 11,8]	2,0 [1,0; 3,0]	0,0000
21-е сутки	10,0 [8,0; 13,785]	5,5 [4,0; 8,0]	0,0000
TNF α			
7-е сутки	8,0 [6,0; 11, 8]	2,5 [1,0; 4,0]	0,0000
21-е сутки	5,0 [4,0; 6,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,0730
TGF- β			
7-е сутки	2,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,0003
21-е сутки	2,0 [2,0; 3,0]	6,0 [4,2; 7,0]	0,0000

по-видимому, связано с повышением численной плотности экспрессирующих IFN γ макрофагов в спайках брюшной полости, особенно на 21-е сутки, и, вероятно, сопровождается уменьшением объема организующегося субстрата, формирующего основу спаек [6, 18, 20].

Заключение

Воздействие ОД способствует увеличению фагоцитарной активности макрофагов, препятствуя формированию спаек, что подтверждается увеличением содержания лизосом и шероховатого эндоплазматического ретикулаума в макрофагах спаек у крыс группы 2, увеличением размеров клеток и смещением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону цитоплазмы. Популяция макрофагов в воспалительных инфильтратах

спаек брюшной полости у крыс гетерогенна и представлена клетками, проявляющими фенотипические признаки M1 и M2. ОД влияет на функциональный статус макрофагов, способствуя поддержанию большего количества клеток в состоянии M2. Эффект от воздействия ОД менее выражен на 21-е сутки эксперимента, вероятно, в связи с его выведением.

Список литературы / References

1. Wiseman D. Advances, retreats and challenges in adhesions research. *Innova*. 2016;2(3):7–29. doi: 10.21626/innova/2016.2/01
2. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Пушкарев Б.С., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Кузнецова М.В. Спаечная болезнь брюшной полости: состояние проблемы и современные методы профилактики. *Перм. мед. ж.* 2019;36(3):72–90. doi: 10.17816/pmj36372-90
- Samartsev V.A., Gavrilov V.A., Pushkarev B.S., Parshakov A.A., Kuznetsova M.P., Kuznetsova M.V. Peritoneal adhesion: state of issue and modern methods of prevention. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2019;36(3):72–90. [In Russian]. doi: 10.17816/pmj36372-90
3. Liu X.R., Liu F., Li Z.W., Liu X.Y., Zhang W., Peng D. The risk of postoperative complications is higher in stage I-III colorectal cancer patients with previous abdominal surgery: a propensity score matching analysis. *Clin. Transl. Oncol*. 2023;25(12):3471–3478. doi: 10.1007/s12094-023-03210-9
4. Ito T., Shintani Y., Fields L., Shiraishi M., Podaru M.N., Kainuma S., Yamashita K., Kobayashi K., Perretti M., Lewis-McDougall F., Suzuki K. Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in postoperative adhesions. *Nat. Commun*. 2021;12(1):2232. doi: 10.1038/s41467-021-22536-y
5. Inal A., Saydam S. Effect of intraperitoneal and systemic sirolimus administration on postoperative peritoneal adhesions in rats. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*. 2021;5(3):195–200. doi: 10.30621/jbachs.977476
6. Haney A.F. Identification of macrophages at the site of peritoneal injury: evidence supporting a direct role for peritoneal macrophages in healing injured peritoneum. *Fertil. Steril*. 2000;73(5):988–995. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00490-8
7. Sahputra R., Dehyong K., Woolf A.S., Mack M., Allen J.E., Rückerl D., Herrick S.E. Monocyte-derived peritoneal macrophages protect C57BL/6 mice against surgery-induced adhesions. *Front. Immunol*. 2022;13:1000491. doi: 10.3389/fimmu.2022.1000491
8. Скальский С., Соколова Т. Реактивность макрофагальной системы при спайкообразовании. *Врач*. 2018;29(5):81–83. doi: 10.29296/25877305-2018-05-19

Skalsky S., Sokolova T. Reactivity of the macrophage system in adhesion formation. *Vrach = The Doctor*. 2018;29(5):81–83. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2018-05-19

9. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А. Роль факторов роста при спаечном процессе в брюшной полости. *Acta Biomed. Sci.* 2019;4(5):98–103. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.16

Dremina N.N., Shurygin M.G., Chepurnykh E.E., Shurygina I.A. Role of growth factors in the adhesive process in the abdominal cavity. *Acta Biomed. Sci.* 2019; 4(5): 98–103. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.16

10. Strizova Z., Benesova I., Bartolini R., Novy-sedlak R., Cecrdlova E., Foley L.K., Striz I. M1/M2 macrophages and their overlaps – myth or reality? *Clin. Sci. (Lond)*. 2023;137(15):1067–1093. doi: 10.1042/CS20220531

11. Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Родионов Е.О., Стахеева М.Н. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. *Сиб. онкол. ж.* 2022;21(4): 124–136. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136

Fedorov A.A., Ermak N.A., Gerashchenko T.S., Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Rodionov E.O., Stakheeva M.N. Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(4):124–136. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136

12. Румянцев В.А., Шиманский Ш.Л., Гаспарян М.Г., Асаян А.Г., Рябиков М.Д., Моисеев Д.А., Юсупова Ю.И. Влияние биотехнологий репрограммирования макрофагов на инициированную воспалительную реакцию в пародонте мышей (экспериментальное исследование). *Вят. мед. вестн.* 2019;(2):56–60.

Rumyantsev V.A., Shimansky Sh.L., Gasparyan M.G., Asayan A.G., Ryabikov M.D., Moiseev D.A., Yusupova Yu.I. Influence of macrophage reprogramming biotechnology on the initiated inflammatory reaction in the periodont of mice (pilot study). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin*. 2019;(2):56–60. [In Russian].

13. Румянцев В.А., Денис А.Г., Шиманский Ш.Л., Шестакова В.Г., Донсков С.А., Блинова А.В. Морфологические изменения в тканях пародонта под влиянием клинической методики репрограммирования макрофагов. *Голова и шея*. 2022;10(4):8–15 doi: 10.25792/HN.2022.10.4.8–15

Rumyantsev V.A., Denis A.G., Shimansky Sh.L., Shestakova V.G., Donskov S.A., Blinova A.V. Morphological changes in periodontal tissues under the influence of clinical methods of reprogramming macrophages. *Golova i sheya = Head and Neck*. 2022;10(4):8–15 [In Russian]. doi: 10.25792/HN.2022.10.4.8–15

14. Kishore A., Petrek M. Roles of macrophage polarization and macrophage-derived miRNAs in pulmonary fibrosis. *Front. Immunol.* 2021;12:678457. doi: 10.3389/fimmu.2021.678457

15. Lu Y., Wang Y., Wang Y., Wu Y., Huang Y., Liu X., Zhang S., Zhong S., Li Y., Li B., ... Zhou H. M1-like macrophages modulate fibrosis and inflammation of orbital fibroblasts in Graves' orbitopathy: Potential relevance to soluble interleukin-6 receptor. *Thyroid*. 2023;33(3):338–350. doi: 10.1089/thy.2022.0254

16. Карпов М.А., Шкурूपий В.А., Троицкий А.В. Исследование эффективности средства и способа профилактики спаек в брюшной полости крыс. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2021;171(4):418–423. doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-418-423

Karpov M.A., Shkurupiy V.A., Troitskii A.V. The study of efficiency of the approach to prevent the adhesions in the abdominal cavity of rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;171(4):416–420. doi: 10.1007/s10517-021-05240-1

17. Жарков А.С., Шкурूपий В.А., Глазев Д.Ю., Беляев В.Н., Фролов А.В. Способ получения окисленного декстрана. Пат. 2592617 РФ; опубл. 27.07.2016.

Zharkov A.S., Shkurupiy V.A., Glazev D.Yu., Belyaev V.N., Frolov A.V. Method for obtaining oxidized dextran. Patent 2592617 RF; published 27.07.2016. [In Russian].

18. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Григорьев Е.Г., Шурыгин М.Г. Моделирование спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). *Acta Biomed. Sci.* 2018,3(6):107–113. doi 10.29413/ABS.2018-3.6.15

Ayushinova N.I., Shurygina I.A., Grigoriev E.G., Shurygin M.G. Inducement of experimental abdominal adhesions (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(6):107–113. [In Russian]. doi 10.29413/ABS.2018-3.6.15

19. Lu X., Ding Y.J., Wang Y., Hong X.D., Fei Y.H.H., Si T.T., Wu J.F., Zhou Y., Chen A.F., Zhang X.D., Jin J. Macrophage M2 polarisation empowered reduction of abdominal adhesions via recombinant human type III collagen. *Surgical Practice*. 2024;28(4):209–215. doi: 10.1111/1744-1633.12714

20. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Ж. инфектол.* 2015;7(4):10–22. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22

Lutskii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2015;7(4):10–22. [In Russian]. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22

Сведения об авторах:

Карпов Михаил Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru

Надеев Александр Петрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0400-1011, e-mail: nadeevngma@mail.ru

Шкурупий Вячеслав Алексеевич, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-5078-4216,
e-mail: sck@centercem.ru

Бгатова Наталия Петровна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: nataliya.bgatova@yandex.ru

Басова Анастасия Витальевна, ORCID: 0009-0008-2032-4981, e-mail: basovvva@mail.ru

Волчек Мария Александровна, ORCID: 0009-0003-0740-1819, e-mail: maria.volcheck@icloud.com

Волчек Александр Викторович, ORCID: 0000-0003-4458-1188, e-mail: alexander@volcheck.ru

Information about the authors:

Mikhail A. Karpov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru

Aleksandr P. Nadeev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0400-1011,
e-mail: nadeevngma@mail.ru

Vyacheslav A. Shkurupiy, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-5078-4216, e-mail: sck@centercem.ru

Nataliya P. Bgatova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4507-093X,
e-mail: nataliya.bgatova@yandex.ru

Anastasiya V. Basova, ORCID: 0009-0008-2032-4981, e-mail: basovvva@mail.ru

Mariya A. Volchek, ORCID: 0009-0003-0740-1819, e-mail: maria.volcheck@icloud.com

Aleksandr V. Volchek, ORCID: 0000-0003-4458-1188, e-mail: alexander@volcheck.ru

Поступила в редакцию 16.10.2024

После доработки 01.02.2025

После повторной доработки 31.03.2025

Принята к публикации 31.03.2025

Received 16.10.2024

Revision received 01.02.2025

Second revision received 31.03.2025

Accepted 31.03.2025