

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-520-526

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПЕРИКАРДИТА

Е.А. ЛОЗОВСКАЯ, Н.Н. ДРЕМИНА, С.Б. НИКИФОРОВ, И.А. ШУРЫГИНА

Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

Статья посвящена актуальной проблеме развития рубцово-спаечного процесса при операциях на сердце с развитием осложнения в виде адгезивного перикардита с трансформацией в более осложнённую форму – констриктивный перикардит. Описаны сложности проведения повторных операций на сердце и факторы инициации спаечного процесса в перикарде, этиопатогенетические механизмы фиброгенеза с участием активных иммунных клеток и высвобождением провоспалительных цитокинов. Проанализированы особенности развития констриктивного перикардита с частичной детализацией клеточных и молекулярных аспектов в процессе ремоделирования перикарда. Дана оценка применяемому сегодня комплексу хирургических и терапевтических мероприятий для профилактики осложнений после операций на сердце. Обосновано активное использование оригинальных биологических тест-систем в виде экспериментальных животных для понимания механизмов развития адгезивного перикардита после оперативного вмешательства на сердце с целью дальнейшей их профилактики. Представлено описание различных экспериментальных моделей спаечного процесса в форме перикардита при операциях на открытом сердце у мышей с введением бактериального агента; тальк-индуцированного перикардита у мышей, свиней, собак, кроликов, генерированного интраперикардиальной инъекцией Зимозана А, активатора нуклеотид-связывающего домена, механическими методами активации перикардита. Экспериментальные разработки в этой области позволят исследовать потенциал новых оригинальных противоспаечных лекарственных молекул с перспективой их использования в кардиохирургической практике.

Ключевые слова: операции на сердце, констриктивный перикардит, механизмы фиброгенеза, профилактика перикардита, экспериментальные модели перикардита.

Для цитирования: Лозовская ЕА, Дремина НН, Никифоров СБ, Шурыгина ИА. Экспериментальные модели перикардита. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):520-6. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-520-526>

EXPERIMENTAL PERICARDITIS

E.A. LOZOVSKAYA, N.N. DREMINA, S.B. NIKIFOROV, I.A. SHURYGINA

Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

The article discusses a pressing issue in cardiac surgery – the development of cicatricial adhesions and complications that arise from adhesive pericarditis, which can transform into a more severe condition known as constrictive pericarditis. The article also delves into the challenges of performing repeated cardiac surgery, the factors that trigger the adhesive process in the pericardium, and the etiopathogenetic mechanisms of fibrogenesis. These mechanisms involve the participation of active immune cells and the release of proinflammatory cytokines. Specifically, the article examines the features involved in the development of constrictive pericarditis, focusing on the cellular and molecular aspects of pericardial remodeling. It also evaluates the surgical and therapeutic measures currently used to prevent complications after cardiac surgery. Using original biological test systems involving experimental animals is advocated for a better understanding of the mechanisms underlying adhesive pericarditis after cardiac surgery and the development of effective prevention strategies. A range of experimental models of adhesions caused by pericarditis during open-heart surgery in mice is presented in this paper. The models include talc-induced pericarditis in mice, pigs, dogs, and rabbits, induced through the intrapericardial injection of Zymosan A, a known activator of the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome. Furthermore, the paper also covers mechanical methods of activation of pericarditis. These experimental models will help researchers explore the potential of new anti-adhesion drug molecules, which can be used in cardiac surgery.

Keywords: Cardiac surgery, constrictive pericarditis, mechanisms of fibrogenesis, prevention of pericarditis, experimental models of pericarditis.

For citation: Lozovskaya EA, Dremine NN, Nikiforov SB, Shurygina IA. Eksperimental'nye modeli perikardita [Experimental pericarditis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):520-6. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-520-526>

Послеоперационный спаечный процесс представляет одну из актуальных проблем хирургии. В кардиохирургии при операциях на открытом сердце, как реакция на оперативное вмешательство, возникает воспалительная реакция листков перикарда,

The postoperative adhesive process is a significant issue in surgery, particularly in cardiac surgery. During open-heart surgery, the pericardial layers undergo an inflammatory reaction as a response to the surgery. This reaction increases the risk of com-

увеличивая риск повторных операций и осложнений течения основного заболевания [1, 2]. При адекватной хирургической коррекции заболевания сердца в отдалённые послеоперационные сроки возможно развитие адгезивного перикардита и трансформация его в констриктивный перикардит с тяжёлым течением [3]. Сложности при повторных операциях на сердце связаны с нарушением визуализации органов средостения, изменением анатомических структур, риском травматизации во время кардиолиза [4].

Повреждение анатомических структур сердца хирургическим инструментом, физическое воздействие, шовный материал, инфекционный процесс, сгустки крови в околосердечной сумке представляют факторы риска развития спаечного процесса при операциях на сердце [5], как и использование в послеоперационном периоде антикоагулянтных средств [6]. Специфическим фактором в формировании внутривнутриперикардальных спаек при операциях на открытом сердце является использование искусственного кровообращения [7, 8].

Показано, что частота повторных операций в кардиохирургии определяется от 10 до 20% от общего количества оперативных вмешательств в год [9], летальность при этом составляет 9-15% [10].

В последние годы появилось достаточное число исследований, раскрывающих этиологические и патогенетические механизмы спаечного процесса в грудной полости [11]. Наряду с этим, активно разрабатываются и профилактические мероприятия, препятствующие этому осложнению при операциях на открытом сердце [12]. Данный обзор литературы имеет своей целью раскрыть имеющиеся экспериментальные исследования в области моделирования перикардита, с возможностью использования их для перспективных разработок лекарственных средств и мероприятий по профилактике этого осложнения.

Известно, что молекулярные патогенетические механизмы фиброгенеза являются общими для брюшины, плевры, перикарда, так как их серозная оболочка представлена мезотелиальным эпителием [13], и хирургическое вмешательство инициирует в них единый морфофункциональный процесс [14]. Повреждение эпителиальных или эндотелиальных клеток генерирует активацию воспалительной реакции с привлечением активных иммунных клеток и высвобождением провоспалительных цитокинов (основным из них является фактор некроза опухоли $TNF-\alpha$ [15]. Интерлейкин-13 (IL-13) и фактор роста β (TGF- β), через Smad-зависимые и независимые сигнальные пути [16] активируют фиброгенез. В эксперименте установлено, что мезотелиальная регенерация начинается в течение 24 часов после травматизации с появления на раневой поверхности популяции «круглых» клеток, и этот процесс оканчивается организацией нарушенной поверхности раны мезотелиальными клетками в среднем на 7-10 сутки [17].

Констриктивный перикардит часто связан с нарушением архитектоники мезотелиальных клеток, фенотипическими изменениями и десквамацией мезотелия, трансформацией их от «плоской» к «кубовидной» форме, активацией хемокинов, молекул адгезии [18]. Непосредственно с процессом трансдифференцировки также взаимосвязан TGF- β и костный морфогенетический белок 2 (BMP-2). Показано, что TGF- β повышал экспрессию мРНК коллагенов I и III в перикардальных интерстициальных клетках, включённых в синтез экстрацеллюлярного матрикса и процесс кальцификации в перикарде, а также уменьшал концентрацию мРНК матриксной металлопротеазы-2 и -9, регулируя клеточно-молекулярные механизмы фиброгенеза через контроль экспрессии генов, ответственных за фиброз [19].

plications of the underlying disease and the need for repeated operations [1, 2]. Adhesive pericarditis can develop into constrictive pericarditis with a severe course if heart disease is not adequately corrected through surgery in the long-term postoperative period [3]. Difficulties in performing repeated cardiac surgery arise due to impaired visualization of mediastinal organs, changes in anatomical structures, and the risk of injury during cardiolysis [4].

During cardiac surgery, the anatomical structures of the heart can be damaged by surgical instrumentation, physical impact, suture material, infectious process, or blood clots in the pericardial sac. These are all risk factors that can lead to the development of adhesions. Additionally, using anticoagulants in the postoperative period can increase the risk of adhesion formation. Another specific factor that contributes to the formation of intrapericardial adhesions during open heart surgery is the use of cardiopulmonary bypass (CPB) [7, 8].

It has been reported that 10-20% of cardiac surgery patients require re-operations yearly [9], with a mortality rate of 9-15% [10].

Numerous recent studies have revealed the etiology and pathogenesis of chest cavity adhesions [11]. As a result, preventive measures are being developed to avoid complications during open heart surgery [12]. This literature review aims to identify experimental studies on pericarditis modeling to facilitate drug development and prevention measures. It is known that the pathogenetic mechanisms of fibrogenesis are common to the peritoneum, pleura, and pericardium since their serous membranes are made up of mesothelial epithelium [13], and surgical interventions trigger the same morphofunctional process [14]. Activation of the inflammatory response occurs when epithelial or endothelial cells are damaged, leading to the recruitment of active immune cells and the release of proinflammatory cytokines such as $TNF-\alpha$ [15]. Interleukin-13 (IL-13) and transforming growth factor β (TGF- β) activate fibrogenesis through SMAD-dependent and independent signaling pathways dependent and independent signaling pathways [16]. After a trauma, mesothelial regeneration starts within 24 hours, as evidenced by the appearance of a group of round-shaped cells on the wound surface. This process typically concludes within 7-10 days as damaged mesothelial cells become organized on the wound surface [17].

Constrictive pericarditis cell morphology. The changes include the disintegration and exfoliation of the mesothelial cells and their transformation from a flat to a cuboidal shape. It can also lead to the activation of chemokines and adhesion molecules [18]. TGF- β and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) are directly associated with transdifferentiation. Studies have shown that TGF- β increases the expression of collagen I and III mRNA, which is crucial for synthesizing the extracellular matrix and calcifying process in the pericardium. Additionally, TGF- β reduces the concentration of matrix metalloproteinase-2 and -9 mRNA, regulating the cellular and molecular mechanisms of fibrogenesis by controlling the expression of genes responsible for fibrosis [19].

It is widely accepted that TGF- β plays a significant role in developing pericardial fibrosis by regulating the expression of extracellular matrix components. The concentration of CTGF increases during pericardial remodeling [20] as it stimulates fibronectin, collagen type I, and PAI-1 in cardiac fibroblasts and myocytes [21]. At the same time, CTGF, in contact with vascular endothelial growth factor (VEGF), inhibits its angiogenic functions, confirming their close interaction in the process of pericardial fibrogenesis

Объективно утверждается, что TGF- β выполняет доминирующую роль в развитии фиброза в перикарде, контролируя экспрессию компонентов внеклеточного матрикса. В процессе ремоделирования перикарда увеличивается концентрация фактора роста соединительной ткани (CTGF) [20], так как CTGF экспрессируется в сердечных фибробластах и сердечных миоцитах, стимулируя дальнейшую экспрессию фибронектина, коллагена типа I и ингибитора активатора плазминогена-1 [21]. В то же время CTGF, контактируя с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибирует его ангиогенные функции, объективизируя их тесное взаимодействие в процессе фиброгенеза перикарда [22]. Практически не исследованными остаются механизмы, предопределяющие формирование различных по толщине спаек или васкуляризированных сращений, как и механизмы их регрессии [23].

Сегодня для профилактики спаечного процесса при операциях на открытом сердце активно применяются хирургические методы (малотравматичные оперативные доступы, поэтапный гемостаз), терапевтические (комплексное применение нестероидных противовоспалительных средств, гормональных препаратов, антибиотиков), физиолечение и биodeградируемые природные, синтетические барьерные средства [24-26].

Несмотря на имеющийся прогресс в изучении спаечного процесса, многие практические аспекты профилактики этого осложнения остаются неизученными, что предопределяет дальнейший научный поиск рациональных решений на основе экспериментальных моделей развития рубцового процесса при операциях на открытом сердце у лабораторных животных.

Казначеевым НН с соавт. (1988) была разработана экспериментальная модель перикардита путём раздражения фиброзного слоя перикарда при оперативном вмешательстве трансстернальным введением микробных тел золотистого стафилококка. Белой крысе осуществлялся прокол тела грудины на уровне прикрепления четвёртого реберного хряща. Далее в загрудинную клетчатку и фиброзный слой перикарда вводились 25 млрд. микробных тел золотистого стафилококка (штамм 209P) на 1 кг массы животного. Через 72 часа крысы планово выводились из эксперимента. При вскрытии в полости перикарда обнаруживали 0,7 мл геморрагического экссудата, на внутреннем серозном слое перикарда имелись плёнки фибрина. Серозный слой был багрового цвета, сосуды расширены и переполнены кровью. Патоморфологические исследования подтвердили наличие процесса воспаления, характеризующегося инфильтрацией соединительной ткани лейкоцитами и миграцией их через стенку сосудов [27].

Kojima A et al (2019) разработали тальк-индуцированную модель перикардиальных спаек на мышах. Восьминедельным самцам мышей под ингаляционным наркозом через брюшную полость со стороны диафрагмы в перикардиальное пространство вводили раствор талька в различных дозировках. Через 1, 2 и 4 недели после операции проводили гистологическое исследование тканей сердца. Установлено, что применение 2,5 мг/г талька при однократной инъекции через две недели демонстрирует объективный результат формирования перикардиальных спаек у мышей [28].

Раствор талька также вводили собакам, свиньям в перикардиальное пространство при открытой операции на сердце, что стимулировало формирование верифицированного спаечного перикардита [29].

Mauro A et al (2021) предложили новую экспериментальную модель острого перикардита у мышей, индуцируемую интраперикардиальной инъекцией Зимозана А, активатора нуклеотид-связывающего домена, богатого лейцином, и инфламмасомы, вклю-

[22]. The mechanisms that determine the formation and regression of adhesions, including vascularized adhesions, are poorly understood [23].

Currently, during open heart surgery, various methods are used to prevent adhesions, including minimally invasive surgical approaches, staged hemostasis, a combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs, hormonal drugs, and antibiotics, physical therapy, and the use of biodegradable natural and synthetic anti-adhesion barriers [24-26].

Although progress has been made in understanding the adhesive process, many practical aspects of preventing this complication have not been studied. This lack of data necessitates further research using experimental models to understand better the development of the scarring process in laboratory animals during open-heart surgery. Kaznacheev NN et al (1988) developed an experimental model of pericarditis by inoculating *Staphylococcus aureus* into the fibrous layer of the pericardium during surgery through transsternal injection. The procedure involved puncturing the sternum of a white rat at the fourth costal cartilage level. After that, 25 billion colony-forming units (CFU) of *Staphylococcus aureus* strain 209P were injected per 1 kg of animal weight into the retrosternal tissue and fibrous layer of the pericardium. The rats were then removed from the experiment after 72 hours. Upon autopsy, it was found that there was 0.7 ml of hemorrhagic exudate in the pericardial cavity with fibrin films present on the inner serous layer of the pericardium. The serous layer had purple discoloration with dilated blood vessels filled with blood. Morphological studies confirmed the presence of an inflammatory process characterized by leukocytes infiltrating connective tissue and their migration through the vascular wall [27].

Kojima A et al (2019) created a model for talc-induced pericardial adhesions in mice. The experiment involved administering a talc solution of varying dosages to 8-week-old male mice under inhalation anesthesia through the abdominal cavity into the pericardial space from the diaphragm. Heart tissue histological examination was conducted 1, 2, and 4 weeks after surgery. The findings established that using 2.5 mg/g talc with a single injection after two weeks produced significant results in the formation of pericardial adhesions in mice [28].

A talc solution was administered to dogs and pigs during open heart surgery, which caused verified adhesive pericarditis [29].

Mauro A et al (2021) proposed a new experimental model of acute pericarditis in mice by injecting Zymosan A into the pericardium. Zymosan A activates the nucleotide-binding, leucine-rich domains and inflammasomes, including pyrin-containing protein 3 (NLRP3). The inflammasome (NLRP3) plays an essential role in the immune system during bacterial, fungal, and viral infections. Its activation is directly linked to the pathogenesis of inflammatory diseases by releasing proinflammatory cytokines such as interleukin IL-1 α , IL-1 β , and IL-18. The injection of Zymosan A into the pericardium reproduces the typical signs of the inflamed pericardium, including pericardial effusion, pericardial thickening, activation of IL-1 α and IL-1 β , as well as increased expression of the inflammatory activation marker NLRP3, which is directly associated with apoptosis. This proposed model is relevant in the experimental modeling of acute pericarditis, showing the cause-and-effect relationship between innate and adaptive immunity. Additionally, it can help in the development of a personalized therapeutic strategy [30].

чающей пирин-содержащий белок 3 (NLRP3). Инфламмосома (NLRP3) играет важную роль в системе иммунитета при бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях, а её активация непосредственно связана с патогенезом воспалительных заболеваний через высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкин IL-1 α , IL-1 β и IL-18). Интраперикардальная инъекция Зимозана А воспроизводит основные признаки воспалённого перикарда: перикардиальный выпот, утолщение перикарда, активацию IL-1 α и IL-1 β , а также повышенную экспрессию маркера активации воспаления NLRP3, непосредственно связанного с апоптозом. Предложенная модель является актуальной в экспериментальном моделировании острого перикардита, показывая причинно-следственную связь между врождённым и адаптивным иммунитетом, а также для разработки персонализированной терапевтической стратегии [30].

Установлено, что применение моноциклина вызывает перикардиальные спайки у собак и людей [28].

Перикардиальные спайки в эксперименте успешно формировались при проведении открытой операции на сердце у собак. Животным проводили вскрытие перикардиальной полости под общей анестезией, открытые эпикардиальные поверхности протирали сухой марлей в течение 30 минут с последующим ушиванием перикарда. Через 6 недель наблюдалось образование спаечного процесса [31]. Аналогичная экспериментальная модель перикардита успешно реализована на кроликах, которым под общей анестезией путём стернотомии и перикардотомии осуществляли высушивание и натирание сухой марлевой салфеткой эпикарда, после чего производили ушивание перикарда. Появление перикардиальных спаек наблюдали на 14-20 день после операции [32].

В Иркутском научном центре хирургии и травматологии более 10 лет ведутся исследовательские работы, направленные на разработку новых подходов к профилактике развития спаечного процесса в серозных полостях, в том числе и в полости перикарда. Ранее авторами было показано, что при выявлении ключевых регуляторов спаечного процесса на экспериментальных моделях достигнуто снижение частоты формирования спаечного процесса в полости перикарда с 66,7% до 10% в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$) при введении животным основной группы антител, блокирующих активность фибробластического фактора роста [33]. Также установлена на модели спаечного процесса в брюшной полости эффективность блокады p38 митоген-активируемой протеинкиназы в плане профилактики спаечного процесса, которая подтверждена на модели повреждения перикарда [34].

Таким образом, экспериментальные модели перикардита на лабораторных животных позволяют изучать патогенетические механизмы развития спаечного рубцового процесса и при этом активно исследовать потенциал новых оригинальных противоспаечных лекарственных молекул с перспективой их использования в кардиохирургической практике при оперативных вмешательствах на открытом сердце.

The use of minocycline has been demonstrated to lead to the formation of pericardial adhesions in dogs and humans [28].

As part of an experiment, scientists have successfully established a model of pericardial adhesions in dogs during open-heart surgery. The dogs were put under general anesthesia, and their pericardial cavity was opened. The exposed epicardial surfaces were then wiped with dry gauze for 30 minutes before suturing the pericardium. Six weeks later, the formation of an adhesive process was observed [31]. A similar experimental pericarditis model was successfully tested in rabbits. The procedure involved drying the epicardium and rubbing it with a dry gauze napkin through sternotomy and pericardiotomy while the rabbits were under general anesthesia. After that, the pericardium was sutured, and pericardial adhesions were developed between days 14 and 20 after surgery [32].

For over a decade, the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology in Russia has been conducting research to develop new methods for preventing the formation of adhesions in serous cavities, including the pericardial cavity. Through their studies, the researchers have identified key regulators of the adhesive process in experimental models. By administering the main group of antibodies that block the activity of fibroblastic growth factor, the frequency of adhesion formation in the pericardial cavity decreased from 66.7% to 10% compared to the control group ($p < 0.05$) [33]. The effectiveness of blocking p38 mitogen-activated protein kinase in preventing adhesions was demonstrated in a model of abdominal cavity adhesions and confirmed in a pericardial damage model [34].

Thus, experimental models of pericarditis in laboratory animals provide an opportunity to investigate the mechanisms of adhesive scar formation and explore the potential of novel anti-adhesive drug molecules. This research can have significant implications for cardiac surgical practice during open-heart surgery.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Sengupta A, Yazdchi F, Alexis SL, Percy E, Premkumar A, Hirji S, et al. Reoperative mitral surgery versus transcatheter mitral valve replacement: A systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e019854. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019854>
2. Керен МА, Казарян АВ. Рецидив ишемии после открытой реваскуляризации миокарда: современное состояние проблемы, факторы риска, прогноз, тактика и результаты повторных вмешательств. *Анналы хирургии.* 2017;22(5):257-64. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2017-22-5-257-264>
3. Арутюнов ГП, Палеев ФН, Тарловская ЕИ, Моисеева ОМ, Арутюнов АГ, Козиолова НА, и др. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(3):5398. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5398>
4. Makoto M, Yun W, Karthik M, Rohan K, Aakriti G, Prashanth V, et al. Trends in reoperative coronary artery bypass graft surgery for older adults in the United States, 1998 to 2017. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(20):e016980. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016980>
5. Бокерия ЛА, Сивцев ВС. Послеоперационный спаечный перикардит: факторы риска, патогенез и методы профилактики. *Анналы хирургии.* 2014;6:7-15.
6. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: A systematic review. *JAMA.* 2015;314(14):1498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12763>
7. Zhou Z-f, Zhai W, Yu L-n, Sun K, Sun L-h, Xing X-f, et al. Comparison of the in-vivo effect of two tranexamic acid doses on fibrinolysis parameters in adults undergoing valvular cardiac surgery with cardiopulmonary bypass – a pilot investigation. *BMC Anesthesiol.* 2021;21:33. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01234-8>
8. Ren K, Duan W, Liang Z, Yu B, Li B, Jin Z, et al. Glutaraldehyde and 2,3-butanediol treatment of bovine pericardium for aortic valve bioprosthesis in sheep: A preliminary study. *Ann Transl Med.* 2020;8(24):1668. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7803>
9. Ghoreishi M, Dawood M, Hobbs G, Pasirja C, Riley P, Petrose L, et al. Repeat sternotomy: No longer a risk factor in mitral valve surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1358-65. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2013.05.064>
10. Иванов СВ, Сотников АВ, Малышенко ЕС, Сумин АН, Казачек ЯВ, Безденежных АВ, и др. Результаты повторных операций коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014;7(3):4-11.
11. Cannata A, Petrella D, Bruschi G, Fratto P, Gambacorta M, Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: Mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1818-26. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2012.11.020>
12. Johnston DR. Surgical management of pericardial diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(4):407-16. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.01.005>
13. Vinasha R, Bongani MM, Sturrock ED, Ntsekhe M. Established and novel pathophysiological mechanisms of pericardial injury and constrictive pericarditis. *World J Cardiol.* 2018;10(9):87-96. <https://doi.org/10.4330/wjcv10.i9.87>
14. Hassanabad AF, Zarzycki AN, Jeon K, Dundas JA, Vasanthan V, Deniset JF, et al. Prevention of post-operative adhesions: A comprehensive review of present and emerging strategies. *Biomolecules.* 2021;11(7):1027. <https://doi.org/10.3390/biom11071027>
15. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(6):1450-88. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
16. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-β Signaling. *Biomolecules.* 2020;10(3):487. <https://doi.org/10.3390/biom10030487>
17. Liao J, Li X, Fan Y. Prevention strategies of postoperative adhesion in soft tissues by applying biomaterials: Based on the mechanisms of occurrence and development of adhesions. *Bioact Mater.* 2023;26:387-412. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.02.026>
18. Vogiatzidis K, Zarogiannis SG, Aidonidis I, Solenov EI, Molyvdas PA, Gourgoulis K, et al. Physiology of pericardial fluid production and drainage. *Front Physiol.* 2015;6:62. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00062>
19. Ezeani M, Noor A, Donnelly P.S, Niego B, Hagemeyer C.E. Assessment of the epi-pericardial fibrotic substrate by collagen-targeted probes. *Sci Rep.* 2022;12:5702. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08688-x>
1. Sengupta A, Yazdchi F, Alexis SL, Percy E, Premkumar A, Hirji S, et al. Reoperative mitral surgery versus transcatheter mitral valve replacement: A systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e019854. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019854>
2. Keren MA, Kazaryan AV. Retsidiv ishemii posle otkrytoy revaskulyarizatsii miokarda: sovremennoe sostoyanie problemy, faktory riska, prognoz, taktika i rezul'taty povtornykh vmeshatel'stv [Recurrence of ischemia after open myocardial revascularization: Current status of the problem, risk factors, prognosis, tactics and results of repeated interventions]. *Annaly khirurgii.* 2017;22(5):257-64. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2017-22-5-257-264>
3. Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, Moiseeva OM, Arutyunov AG, Koziołova NA, i dr. Perikardity. Klinicheskie rekomendatsii 2022 [Pericarditis. Clinical recommendations 2022]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2023;28(3):5398. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5398>
4. Makoto M, Yun W, Karthik M, Rohan K, Aakriti G, Prashanth V, et al. Trends in reoperative coronary artery bypass graft surgery for older adults in the United States, 1998 to 2017. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(20):e016980. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016980>
5. Bokeriya LA, Sivtsev VS. Posleoperatsionnyy spaechnyy perikardit: faktory riska, patogenez i metody profilaktiki [Postoperative adhesive pericarditis: Risk factors, pathogenesis, and methods of prevention]. *Annaly khirurgii.* 2014;6:7-15.
6. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: A systematic review. *JAMA.* 2015;314(14):1498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12763>
7. Zhou Z-f, Zhai W, Yu L-n, Sun K, Sun L-h, Xing X-f, et al. Comparison of the in-vivo effect of two tranexamic acid doses on fibrinolysis parameters in adults undergoing valvular cardiac surgery with cardiopulmonary bypass – a pilot investigation. *BMC Anesthesiol.* 2021;21:33. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01234-8>
8. Ren K, Duan W, Liang Z, Yu B, Li B, Jin Z, et al. Glutaraldehyde and 2,3-butanediol treatment of bovine pericardium for aortic valve bioprosthesis in sheep: A preliminary study. *Ann Transl Med.* 2020;8(24):1668. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7803>
9. Ghoreishi M, Dawood M, Hobbs G, Pasirja C, Riley P, Petrose L, et al. Repeat sternotomy: No longer a risk factor in mitral valve surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1358-65. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2013.05.064>
10. Ivanov SV, Sotnikov AV, Malysenko ES, Sumin AN, Kazachek YaV, Bezdenezhnykh AV, i dr. Rezul'taty povtornykh operatsiy koronar'nogo shuntirovaniya [Results of repeated coronary bypass operations]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2014;7(3):4-11.
11. Cannata A, Petrella D, Bruschi G, Fratto P, Gambacorta M, Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: Mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1818-26. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2012.11.020>
12. Johnston DR. Surgical management of pericardial diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(4):407-16. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.01.005>
13. Vinasha R, Bongani MM, Sturrock ED, Ntsekhe M. Established and novel pathophysiological mechanisms of pericardial injury and constrictive pericarditis. *World J Cardiol.* 2018;10(9):87-96. <https://doi.org/10.4330/wjcv10.i9.87>
14. Hassanabad AF, Zarzycki AN, Jeon K, Dundas JA, Vasanthan V, Deniset JF, et al. Prevention of post-operative adhesions: A comprehensive review of present and emerging strategies. *Biomolecules.* 2021;11(7):1027. <https://doi.org/10.3390/biom11071027>
15. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(6):1450-88. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
16. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-β Signaling. *Biomolecules.* 2020;10(3):487. <https://doi.org/10.3390/biom10030487>
17. Liao J, Li X, Fan Y. Prevention strategies of postoperative adhesion in soft tissues by applying biomaterials: Based on the mechanisms of occurrence and development of adhesions. *Bioact Mater.* 2023;26:387-412. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.02.026>
18. Vogiatzidis K, Zarogiannis SG, Aidonidis I, Solenov EI, Molyvdas PA, Gourgoulis K, et al. Physiology of pericardial fluid production and drainage. *Front Physiol.* 2015;6:62. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00062>
19. Ezeani M, Noor A, Donnelly P.S, Niego B, Hagemeyer C.E. Assessment of the epi-pericardial fibrotic substrate by collagen-targeted probes. *Sci Rep.* 2022;12:5702. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08688-x>

20. Zhao M, Wang L, Wang M, Zhou S, Lu Y, Cui H, et al. Targeting fibrosis: Mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:206. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01070-3>
21. Wong CKS, Falkenham A, Myers T, Légaré J-F. Connective tissue growth factor expression after angiotensin II exposure is dependent on transforming growth factor- β signaling via the canonical Smad-dependent pathway in hypertensive induced myocardial fibrosis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018;19(1):1470320318759358. <https://doi.org/10.1177/1470320318759358>
22. Accornero F, Berlo JH, Correll RN, Elrod JW, Sargent MA, York A, et al. Genetic analysis of connective tissue growth factor as an effector of transforming growth factor β signaling and cardiac remodeling. *Mol Cell Biol.* 2015;35(12):2154-64. <https://doi.org/10.1128/MCB.00199-15>
23. Ma Z-G, Yuan Y-P, Wu H-M, Zhang X, Tang Q-Z. Cardiac fibrosis: New insights into the pathogenesis. *Int J Biol Sci.* 2018;14(12):1645-57. <https://doi.org/10.7150/ijbs.28103>
24. Hill MA, Walkowiak OA, Head WT, Kwon JH, Kavarana MN, Rajab TK. A review of animal models for post-operative pericardial adhesions. *Front Surg.* 2022;9:966410. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.966410>
25. Raval J, Nagaraja V, Eslick GD, Denniss AR. The Role of colchicine in pericarditis – a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Heart Lung Circ.* 2015;24(7):660-6. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.01.010>
26. Avondo S, Andreis A, Casula M, Biondi-Zoccai G, Imazio M. Pharmacologic treatment of acute and recurrent pericarditis: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Panminerva Med.* 2021;63(3):314-323. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04263-4>
27. Казначеев НН, Гладких ВГ, Иванов ВА, Губарев ЕА, Печенин ОД. Способ моделирования перикардита. Патент SU1446641, 1988.
28. Kojima A, Tomohisa S, Mikio O, Fumiaki S, Mie K, Yuuki I, et al. A simple mouse model of pericardial adhesions. *J Card Surg.* 2019;14:124-9. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0940-9>
29. Hill MA, Walkowiak OA, Head WT, Kwon JH, Kavarana MN, Rajab TK. A review of animal models for post-operative pericardial adhesions. *Front Surg.* 2022;9:966410. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.966410>
30. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A. The role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: Potential for therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science.* 2021;6:137-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.11.016>
31. Aghajani H, Yazdani S, Forouzan NSK, Vahidi H, Aghajani F, Tehran J. Dog footprint in the heart. *Heart Cent.* 2016;11(4):198-202.
32. Colak N, Nazli Y, Alpay MF, Aksoy ON, Akkaya IO, Bayrak R, et al. Effect of topical N-acetylcysteine in the prevention of postoperative pericardial adhesion formation in a rabbit model. *Card Pathol.* 2013;22:368-72. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2013.02.001>
33. Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Зеленин НВ, Аюшинова НИ. Воздействие на митогенактивируемые протеинкиназы как новое направление регуляции роста соединительной ткани. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(4):86-93.
34. Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Дремина НН, Лозовская ЕА, Трухан ИС. Композиция для профилактики рубцово-спаечных осложнений в кардиохирургии и способ её применения. Заявка на патент РФ № 2023115084/20(032152). Дата приоритета 06.06.2023.
20. Zhao M, Wang L, Wang M, Zhou S, Lu Y, Cui H, et al. Targeting fibrosis: Mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:206. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01070-3>
21. Wong CKS, Falkenham A, Myers T, Légaré J-F. Connective tissue growth factor expression after angiotensin II exposure is dependent on transforming growth factor- β signaling via the canonical Smad-dependent pathway in hypertensive induced myocardial fibrosis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018;19(1):1470320318759358. <https://doi.org/10.1177/1470320318759358>
22. Accornero F, Berlo JH, Correll RN, Elrod JW, Sargent MA, York A, et al. Genetic analysis of connective tissue growth factor as an effector of transforming growth factor β signaling and cardiac remodeling. *Mol Cell Biol.* 2015;35(12):2154-64. <https://doi.org/10.1128/MCB.00199-15>
23. Ma Z-G, Yuan Y-P, Wu H-M, Zhang X, Tang Q-Z. Cardiac fibrosis: New insights into the pathogenesis. *Int J Biol Sci.* 2018;14(12):1645-57. <https://doi.org/10.7150/ijbs.28103>
24. Hill MA, Walkowiak OA, Head WT, Kwon JH, Kavarana MN, Rajab TK. A review of animal models for post-operative pericardial adhesions. *Front Surg.* 2022;9:966410. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.966410>
25. Raval J, Nagaraja V, Eslick GD, Denniss AR. The Role of colchicine in pericarditis – a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Heart Lung Circ.* 2015;24(7):660-6. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.01.010>
26. Avondo S, Andreis A, Casula M, Biondi-Zoccai G, Imazio M. Pharmacologic treatment of acute and recurrent pericarditis: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Panminerva Med.* 2021;63(3):314-323. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04263-4>
27. Kaznacheev NN, Gladkikh VG, Ivanov VA, Gubarev EA, Pechenin OD. Sposob modelirovaniya perikardita [A way of modeling pericarditis]. Patent SU1446641, 1988.
28. Kojima A, Tomohisa S, Mikio O, Fumiaki S, Mie K, Yuuki I, et al. A simple mouse model of pericardial adhesions. *J Card Surg.* 2019;14:124-9. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0940-9>
29. Hill M.A, Walkowiak OA, Head WT, Kwon JH, Kavarana MN, Rajab TK. A review of animal models for post-operative pericardial adhesions. *Front Surg.* 2022;9:966410. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.966410>
30. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A. The role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: Potential for therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science.* 2021; 6:137-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.11.016>
31. Aghajani H, Yazdani S, Forouzan NSK, Vahidi H, Aghajani F, Tehran J. Dog footprint in the heart. *Heart Cent.* 2016;11(4):198-202.
32. Colak N, Nazli Y, Alpay MF, Aksoy ON, Akkaya IO, Bayrak R, et al. Effect of topical N-acetylcysteine in the prevention of postoperative pericardial adhesion formation in a rabbit model. *Card Pathol.* 2013;22:368-72. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2013.02.001>
33. Shurygina IA, Shurygin MG, Zelenin NV, Ayushinova NI. Vozdeystvie na mitogenaktiviruemye proteinkinazy kak novoe napravlenie regulatsii rosta soedinitel'noy tkani [Effects on mitogen-activated protein kinases as a new direction of regulation of connective tissue growth]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2017;16(4):86-93.
34. Shurygina IA, Shurygin MG, Dremina NN, Lozovskaya EA, Trukhan IS. Kompozitsiya dlya profilaktiki rubtsovo-spaechnykh oslozhneniy v kardiokhirurgii i sposob eyo primeneniya [Composition for prophylaxis of scar and adhesion complications in cardiac surgery and method of its application]. Zayavka na patent RF № 2023115084/20(032152). Data prioriteta 06.06.2023.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лозовская Евгения Александровна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, Иркутский научный центр хирургии и травматологии
ORCID ID: 0000-0003-3851-128X
SPIN-код: 5547-3856
Author ID: 965503
E-mail: molodegny31@mail.ru

Дремина Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, Иркутский научный центр хирургии и травматологии
Scopus ID: 36243115900



AUTHORS' INFORMATION

Lozovskaya Evgeniya Aleksandrovna, Candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher of the Scientific Department of Experimental Surgery with a Vivarium, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology
ORCID ID: 0000-0003-3851-128X
SPIN: 5547-3856
Author ID: 965503
E-mail: molodegny31@mail.ru

Dremina Natalya Nikolaevna, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Cellular Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology
Scopus ID: 36243115900

ORCID ID: 0000-0002-2540-4525

SPIN-код: 8038-3583

Author ID: 605510

E-mail: drema76@mail.ru

Никифоров Сергей Борисович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

ORCID ID: 0000-0002-0486-9235

SPIN-код: 7451-4149

Author ID: 395777

E-mail: telomer@mail.ru

Шурыгина Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Researcher ID: B-4059-2018

Scopus ID: 36244455300

ORCID ID: 0000-0003-3980-050X

SPIN-код: 6745-5426

Author ID: 161435

E-mail: irinashurygina@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Иркутского научного центра хирургии и травматологии (№ гос. регистрации 122022200212-6). Финансовой поддержки со стороны компаний производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Лозовская Евгения Александровна

кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

664003, Российская Федерация, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1

Тел.: +7 (3952) 290336

E-mail: molodegny31@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2540-4525

SPIN: 8038-3583

Author ID: 605510

E-mail: drema76@mail.ru

Nikiforov Sergey Borisovich, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Scientific Department of Experimental Surgery with a Vivarium, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology

ORCID ID: 0000-0002-0486-9235

SPIN: 7451-4149

Author ID: 395777

E-mail: telomer@mail.ru

Shurygina Irina Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Deputy Director for Research, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Researcher ID: B-4059-2018

Scopus ID: 36244455300

ORCID ID: 0000-0003-3980-050X

SPIN: 6745-5426

Author ID: 161435

E-mail: irinashurygina@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The research was carried out in accordance with the research plan of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (state registration number – 122022200212-6). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Lozovskaya Evgeniya Aleksandrovna

Candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher of the Scientific Department of Experimental Surgery with a Vivarium, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology

664003, Russian Federation, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1

Tel.: +7 (3952) 290336

E-mail: molodegny31@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЛЕА, ШИА

Сбор материала: НСБ

Анализ полученных данных: ЛЕА, ДНН

Подготовка текста: ДНН

Редактирование: ЛЕА, НСБ

Общая ответственность: НСБ, ШИА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: LEA, ShIA

Data collection: NSB

Analysis and interpretation: LEA, DNN

Writing the article: DNN

Critical revision of the article: LEA, NSB

Overall responsibility: NSB, ShIA

Поступила 14.06.23

Принята в печать 23.11.23

Submitted 14.06.23

Accepted 23.11.23