

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-126-130>

Некоторые особенности патогенетических механизмов развития острой спаечной тонкокишечной непроходимости

Гулов М. К., Сафаров Б. И., Рузбойзода К. Р.

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», проспект Рудаки, 139, Душанбе, 734003 Таджикистан

Для цитирования: Гулов М. К., Сафаров Б. И., Рузбойзода К. Р. Некоторые особенности патогенетических механизмов развития острой спаечной тонкокишечной непроходимости. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;200(4): 126–130. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-126-130

✉ Для переписки:

Рузбойзода
Кахрамон Рузбой
dr.hero85@mail.ru

Гулов Махмадшоҳ Курбоналиевич, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии № 1

Сафаров Бехруз Изатуллоевич, соискатель кафедры общей хирургии № 1

Рузбойзода Кахрамон Рузбой, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1

Резюме

EDN: QTRPQN



Цель. Изучить патогенетических механизмов развития острой спаечной тонкокишечной непроходимости.

Материал и методы. Дан анализ результаты комплексного обследования 50 больных с острым спаечным тонкокишечным непроходимостью. В 46 (92%) наблюдениях из 50 (100%) больных причинами острой спаечной тонкокишечной непроходимости являлись различные патологии органов абдоминальной полости, которые в анамнезе перенесли различные по характеру и объёму оперативные вмешательства, а в 4 (8%) случаях возникла первично, без проведения оперативных вмешательств.

Результаты. Результаты исследования показали значительное снижение содержания уровня серотонина в биоптатах слизистой тонкой кишки и в сыворотке крови по мере прогрессирования оксидантного стресса и цитокиновой активности у больных с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью, у которых в анамнезе имелись различные оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, а также имелись воспалительные процессы в тонком кишечнике. Это приводит к нарушению моторной функции тонкого кишечника, развитию пареза кишечника. В зависимости от объёма поражения и возникновения патоморфологических изменений в стенках тонкой кишки в последующем образуются единичные или множественные висцеро-висцеральные и висцеро-париетальные спайки с развитием острой спаечной тонкокишечной непроходимости.

Заключение. Таким образом, в патогенезе острой спаечной тонкокишечной непроходимости ведущее место отводится снижению количества и качественного состава ЕС-клеток слизистой тонкой кишки продуцирующее серотонин вследствие оксидантного стресса и цитокиновой активности.

Ключевые слова: патогенез, перекисное окисление липидов, провоспалительные цитокины, серотонин, острая спаечная кишечная непроходимость

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-126-130>



Some features of the pathogenetic mechanisms of the development of acute adhesive small bowel obstruction

M. K. Gulov, B. I. Safarov, K. R. Ruziboyzoda

Avicenna Tajik State Medical University, Rudaki Avenue, 139, Dushanbe, 734003 Tajikistan

For citation: M. K. Gulov, B. I. Safarov, K. R. Ruziboyzoda Some features of the pathogenetic mechanisms of the development of acute adhesive small bowel obstruction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4): 126–130. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-126-130

Mahmadshoh K. Gulov MD, Professor, Department of General Surgery № 1; ORCID: 0000-0001-5151-937X

Behruz I. Safarov, Applicant, Department of General Surgery № 1; ORCID: 0000-0001-6647-2498

Kahramon R. Ruziboyzoda, Ph.D., Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 1; ORCID: 0000-0001-8381-0364

✉ *Corresponding author:*

Kahramon R. Ruziboyzoda

dr.hero85@mail.ru

Summary

Aim. To study the pathogenetic mechanisms of the development of acute adhesive small bowel obstruction.

Material and methods. An analysis is given of the results of a comprehensive examination of 50 patients with acute adhesive small bowel obstruction. In 46 (92%) observations out of 50 (100%) patients, the causes of acute adhesive small bowel obstruction were various pathologies of the abdominal cavity organs, which had a history of different types of surgery and volume of surgical interventions, and in 4 (8%) cases it was primary, without carrying out surgical interventions.

Results. The results of the study showed a significant decrease in the level of serotonin in biopsies of the mucous membrane of the small intestine and in the blood serum with the progression of oxidative stress and cytokine activity in patients with acute adhesive small bowel obstruction, who had a history of various surgical interventions on the abdominal and pelvic organs, and there were also inflammatory processes in the small intestine. This leads to disruption of the motor function of the small intestine, the development of intestinal paresis. Depending on the extent of the lesion and the occurrence of pathomorphological changes in the walls of the small intestine, single or multiple viscerovisceral and visceroparietal adhesions are subsequently formed with the development of acute adhesive small bowel obstruction.

Conclusion. Thus, in the pathogenesis of acute adhesive small bowel obstruction, the leading place is given to a decrease in the number and qualitative composition of EC-cells of the small intestine mucosa producing serotonin due to oxidative stress and cytokine activity.

Keywords: Acute intestinal obstruction, adhesive disease, pathogenesis, lipid peroxidation, pro-inflammatory cytokines, serotonin

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Спаечная болезнь (СБ) брюшной полости – одна из наиболее актуальных и не до конца решенных проблем современной неотложной абдоминальной хирургии. СБ брюшной полости является ответной извращенной реакцией организма, которая проявляется образованием соединительной ткани в зоне хирургического вмешательства или воспаления. Под данным литературы каждый год по поводу СБ оперируется не менее 2% больных, среди которых острый спаечный тонкокишечный непроходимость (ОСТКН) развивается до 30–55% [1, 2, 3]. Частота ОСТКН за последние годы увеличилась в 2 раза, и эти цифры не имеют тенденции к уменьшению. Пациенты с ОСТКН среди хирургических больных

составляют 3,5%, а после проведения рассечения спаек рецидивы возникают в 20,3–71,0% случаев [4, 5, 6].

Внедрение в клиническую практику современных технологий дало возможность более глубоко и всесторонне изучить некоторые патогенетические и диагностические аспекты СБ брюшной полости и ОСТКН [7, 8].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что в патогенезе стойкого пареза тонкой кишки особую роль играют нарушения мезентеральной гемодинамики в брыжейке и кишечной стенке [9, 10, 11, 12].

Также учёные полагают, что одним из патогенетических аспектов развития длительного пареза тонкого кишечника в раннем послеоперационном периоде является нарушение обмена серотонина [13, 14, 15], однако количественное и качественное снижение ЕС-клеток тонкой кишки, продуцирующих серотонин у больных с ОСТКН, остаётся не до конца изученной проблемой.

Таким образом, проблема изучения некоторых аспектов патогенетических механизмов

образования спаек и развития ОСТКН, а также необходимость проведения патогенетически обоснованных методов раннего восстановления двигательной функции кишечного тракта и профилактики спайкообразования брюшной полости после проведения адгезиолизиса, придают проблеме лечения больных ОСТКН особую актуальность.

Цель исследования – изучить патогенетических механизмов развития острой спаечной тонкокишечной непроходимости.

Материал и методы исследования

Нами были проанализированы результаты комплексного обследования 50 больных с ОСТКН, среди которых мужчин было 23 (46%) пациента, а женщины составили 27 (54%) человек. Возраст пациентов варьировался от 18 до 82 лет. В 46 (92%) наблюдениях из 50 (100%) больных причинами ОСТКН являлись различные патологии органов абдоминальной полости, которые в анамнезе перенесли различные по характеру и объёму оперативные вмешательства. В 4 (8%) случаях ОСТКН возникла первично, без проведения оперативных вмешательств.

С целью диагностики и изучения особенности патогенетических механизмов развития ОСТКН больным проводились различные клинко-лабораторные исследования, включающие исследование показателей перекисного окисления липидов, провоспалительных цитокинов, уровня

серотонина в крови и в слизистой тонкого кишечника, а также УЗ-исследование.

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием программы "Statistica 10.0". Количественные показатели описаны в виде средних значений и их стандартного отклонения ($M \pm SD$). Ввиду несоответствия распределения выборки нормальному закону, оцениваемому по критерию Шапиро-Уилка, нами использовались непараметрические методы статанализа. Множественные сравнения нескольких групп проводили методом Крускала-Уоллиса (H-тест), а парные сравнения методом Манна-Уитни (U-тест). Корреляционный анализ данных в ранговой шкале (4 времени обращения) проводили коэффициентом τ Кендалла. Полученные результаты можно было считать статистически значимыми при уровне p ниже 0,05.

Результаты

Необходимо отметить, что вследствие первично проведенных различных травматичных оперативных вмешательств (травматизации тонкого кишечника) на органах брюшной полости или при наличии воспалительного процесса в слизистой тонкой кишки возникает ряд патофизиологических сдвигов, которые в последующем могут стать причиной снижения моторно-эвакуаторной функции кишечника, периодически возникающего пареза тонкого кишечника, развития висцеро-висцеральных и висцеро-париетальных спаек, что приводит к развитию ОСТКН.

Для более детального, глубокого и всестороннего изучения морфофункциональных нарушений в слизистой тонкой кишки и выше указанных особенностей патогенеза ОСТКН у больных со спаечной болезнью абдоминальной полости ($n=20$), ОСТКН без некроза ($n=30$) и с некрозом тонкой кишки ($n=20$) были исследованы показатели цитокинового профиля и продуктов ПОЛ в сыворотке крови (таблица 1). Необходимо отметить, что случаи с ОСТКН с осложненным гнойным перитонитом и абдоминальным сепсисом среди наших больных при поступлении не наблюдались.

Результаты показывают, что у больных с клиническими проявлениями спаечной болезни брюшной полости (периодическое вздутие и парезы кишечника, запоры), а также перенесшие в анамнезе хирургические вмешательства на органах

абдоминальной полости ($n=20$) в сыворотке крови наблюдается относительное повышение показателя маркеров оксидантного стресса (ДК $-0,78 \pm 0,17$ отн. ед., МДА $-2,15 \pm 0,22$ ммоль/мг и СОД $-8,42 \pm 0,27$ усл. ед.) и цитокинового профиля (IL-6 $-3,25 \pm 0,26$ пг/мл и ФНО α $-19,62 \pm 2,03$ пг/мл).

Более значительное увеличение показателей оксидантного стресса отмечали у пациентов с ОСТКН без некроза и с некрозом тонкого кишечника. При этом наблюдалось увеличение уровня продуктов ПОЛ (ДК $-0,98 \pm 0,19$ отн. ед. и $1,21 \pm 0,16$ отн. ед., МДА $-2,94 \pm 0,26$ ммоль/мг и $3,85 \pm 0,31$ ммоль/мг и СОД $-6,34 \pm 0,29$ усл. ед. и $4,26 \pm 0,34$ усл. ед.). Значительно повышенными были уровни цитокинов в сыворотке крови (IL-6 $-4,38 \pm 0,12$ пг/мл и $5,23 \pm 0,21$ пг/мл, ФНО α $-24,09 \pm 2,13$ пг/мл и $35,1 \pm 3,11$ пг/мл).

В дальнейшем для более глубокого изучения локальных патоморфологических изменений в стенке тонкого кишечника были изучены показатели цитокинового профиля и продуктов ПОЛ в слизистой тонкой кишки у 20 (40%) больных с ОСТКН и некрозом кишечника. Биоптат из слизистой тонкой кишки забирался при резекции тонкого кишечника из здорового, полностью жизнеспособного участка как проксимальной, так и дистальной части петли тонкой кишки (таблица 2).

Таким образом, у пациентов с ОСТКН и наличием множественных (распространенных) спаек, которые являлись причиной острой

	Спаечная болезнь без ОСТКН (n=20)	ОСТКН без некроза кишечника (n=30)	ОСТКН с некрозом кишечника (n=20)	p
ДК (отн. ед.)	0,77±0,05	0,99±0,12 p ₁ <0,001	1,21±0,09 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001 (df =2; H =51,07)
МДА (ммоль/мг)	2,17±0,14	2,97±0,13 p ₁ <0,001	3,84±0,19 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001 (df =2; H =60,38)
СОД (усл. ед.)	8,40±0,15	6,32±0,17 p ₁ <0,001	4,24±0,16 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001 (df =2; H =60,37)
ФНО α (пг/мл)	19,7±1,2	23,7±1,3 p ₁ <0,001	35,2±1,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001 (df =2; H =60,37)
IL 6 (пг/мл)	3,27±0,16	4,37±0,07 p ₁ <0,001	5,24±0,13 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001 (df =2; H =60,40)

Показатель	Единичные спайки (n=10)	Множественные спайки (n=10)	p
ДК (отн. ед.)	1,11±0,20	2,21±0,17	<0,001 (U =0; z = -3,75)
МДА (ммоль/мг)	3,99±0,20	4,73±0,16	<0,001 (U =0; z = -3,74)
СОД (усл. ед.)	6,24±0,12	4,40±0,12	<0,001 (U =0; z =3,74)
ФНО α (пг/мл)	24,6±1,5	42,5±1,88	<0,001 (U =0; z = -3,74)
IL 6 (пг/мл)	4,72±0,12	6,43±0,12	<0,001 (U =0; z = -3,75)

	Единичные спайки (n=10)	Множественные спайки (n=10)	p
Серотонин	2,40±0,18	2,10±0,15	=0,002 (U =10,0; z =3,01)

спаечной кишечной непроходимости, имело место значительное и критическое повышение показателей ПОЛ (ДК - 2,21±0,26 отн.ед, МДА - 4,73±0,46 ммоль/мг и СОД - 4,38±0,27 усл.ед) и провоспалительных цитокинов (IL-6 - 6,43±0,21 пг/мл и ФНОα - 42,5±3,12 пг/мл) по сравнению с группой пациентов с ОСТКН и наличием одиночных (ограниченных) спаек. Прогрессирование процессов гипоксии, ишемии, липопероксидации и цитокиновой активности в слизистой тонкой кишки негативно влияет на количественное и качественное состояние ЕС - клеток тонкой кишки, которые продуцируют серотонин. Последний участвует в моторно-эвакуаторной деятельности кишечного тракта.

Результаты исследования подтверждают, что при нарастании активности процессов липопероксидации отмечается заметное уменьшение показателей концентрации серотонина в биоптатах, взятых со слизистой тонкого кишечника (таблица 3).

Таким образом, у больных с ОСТКН по мере усиления активности процессов липопероксидации уменьшается концентрация серотонина в слизистой тонкого кишечника, которая при наличии у данных больных одиночных (ограниченных) спаек снижается до 2,4±0,3, а у больных с множественными (распространенными) спайками - до 2,1±0,2 усл.ед. Это может быть обусловлено с одной стороны уменьшением содержания в слизистой тонкого кишечника ЕС-клеток, а с другой стороны недостаточной выработкой ЕС-клетками серотонина, что сопровождается уменьшением содержания серотонина в сыворотке крови (таблица 4).

Таким образом, исследования показывают, что в зависимости от выраженности изменения продуктов перекисного окисления липидов и цитокинового статуса в слизистой оболочке тонкой кишки и в сыворотке крови снижается и уровень серотонина в слизистой оболочке тонкой кишки и в сыворотке крови. Необходимо отметить,

	Спаечная болезнь без ОСТКН (n=20)	ОСТКН без некроза кишечника (n=30)	ОСТКН с некрозом кишечника (n=20)	p
Серотонин	0,59±0,10	0,37±0,09 p ₁ <0,001	0,21±0,09 p ₁ <0,001 p ₂ =0,003	<0,001 (df =2; H =46,57)

Таблица 1

Показатели оксидантного стресса и провоспалительных цитокинов у больных с ОСТКН в сыворотке крови (n=50)

Примечание:

p - статистическая значимость различий показателей между тремя групп больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у пациентов со спаечной болезнью без ОСТКН; p₂ - статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у пациентов с ОСТКН без некроза кишечника (p₁, p₂ - по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 2

Показатели оксидантного стресса и провоспалительных цитокинов у больных с ОСТКН в слизистой тонкой кишки (n=20)

Примечание:

p - статистическая значимость различий показателей между сравниваемыми группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Таблица 3

Показатели концентрации серотонина в слизистой тонкого кишечника у больных с ОСТКН (n=20)

Примечание:

p - статистическая значимость различий показателей между сравниваемыми группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Таблица 4

Показатели серотонина у больных с ОСТКН в сыворотке крови (n=50)

Примечание:

p - статистическая значимость различий показателей между тремя группами больных (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ - статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у пациентов со спаечной болезнью без ОСТКН; p₂ - статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у пациентов с ОСТКН без некроза кишечника (p₁, p₂ - по U-критерию Манна-Уитни).

что первично выполненные различного рода хирургические вмешательства на органах абдоминальной полости, травматизация во время операции тонкого кишечника либо наличие воспалительных процессов в тонкой кишке, способствует прогрессированию в дальнейшем процессов липопероксидации и цитокиновой активности, что способствует уменьшению ЕС-клеток, и, тем самым,

снижению синтеза серотонина с последующем нарушением моторной функции тонкого кишечника, развитием от умеренного до выраженного пареза кишечника, образованием висцеро-висцеральных и висцеро-париетальных спаек с развитием ОСТКН. Приведенные результаты исследования свидетельствуют о наличии прямой корреляционной связи в патогенезе развития ОСТКН.

Заключение

Таким образом, оксидантный стресс, цитокиновая активность и снижение количества ЕС-клеток, продуцирующих серотонин в слизистой тонкой кишки, являются ведущими компонентами в патогенезе развития ОСТКН.

Литература | References

- Altiev B.K., Atadzhanov Sh.K., Isabaev Sh.B. Problems of diagnosis and treatment of acute adhesive intestinal obstruction. *Vestn. Emergency medicine*. 2010;1:88–92.
Алтиев Б. К., Атаджанов Ш. К., Исабаев Ш. Б. Проблемы диагностики и лечения острой спаечной тонкокишечной непроходимости. Вестн. экстрен. мед. 2010;1:88–92. (in Russ.)
- Pugaev A.B., Negrebov M. G., Achkasov E. E., Aleksandrov L. B., Ba M. R., Andreichikov A. A. Morphological changes in the small intestine in acute strangulation of small intestine mechanical obstruction. *Clinical medicine*. 2015;4:56–61. (in Russ.)
Пугаев А. В., Негребов М. Г., Ачкасов Е. Е., Александров Л. В., Ба М. Р., Андрейчиков А. А. Морфологические изменения тонкой кишки при острой странгуляционной тонкокишечной механической непроходимости. Клиническая медицина. 2015;4:56–61.
- Khadzhibayev A.M., Khodzhimuhamedova N. A., Khadzhibayev F. A. Diagnosis and treatment of intestinal obstruction. *Kazan medical journal*. 2013; 94 (3): 377–381. (in Russ.)
Хаджибаев А. М., Ходжимухамедова Н. А., Хаджибаев Ф. А. Диагностика и лечение кишечной непроходимости. Казанский медицинский журнал. 2013;94(3):377–381.
- Meier R.P. de Saussure W.O., Orci L. A. Clinical outcome in acute small bowel obstruction after surgical or conservative management. *World J. Surg*. 2014;38(12):3082–3088. doi: 10.1007/s00268–014–2733–6.
- Dibirov M.D., Rodionov I. E., Kakubava M. R., Yuanov A. A., Ramazanova Yu.I., Ashimova A. A. Correction of intra-abdominal hypertension and microcirculation in patients with acute intestinal obstruction of senile age. *Moscow surgical journal*. 2012; 3 (25): 9–14. (in Russ.)
Дибиров М. Д., Родионов И. Е., Какубава М. Р., Юанов А. А., Рамазанова Ю. И., Ашимова А. А. Коррекция внутрибрюшной гипертензии и микроциркуляции у больных острой кишечной непроходимостью старческого возраста. Московский хирургический журнал. 2012;3(25):9–14.
- Byrne J., Saleh F., Ambrosini L., Queresby F., Jackson T. D., Okrainec A. Laparoscopic versus open surgical management of adhesive small bowel obstruction: a comparison of outcomes. *Surg. Endosc*. 2015;29:2525–2532. doi: 10.1007/s00464–014–4015–7.
- Sheyanov S. D., Kharitonova E. A., Zukhraeva Z. I. Diagnosis of acute adhesive intestinal obstruction by measuring intra-abdominal pressure. *Bulletin of surgery named after I. I. Grekov*. 2012; 171 (5): 24–30. (in Russ.)
Шеянов С. Д., Харитонов Е. А., Зухраева З. И. Диагностика острой спаечной кишечной непроходимости методом измерения внутрибрюшного давления. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2012;171(5):24–30.
- Kurbonov K.M., Dzhonov B. N. Modern technologies in the diagnosis and treatment of adhesive intestinal obstruction. *Avicenna Bulletin*. 2012;4:35–38. (in Russ.)
Курбонов К. М., Джонов Б. Н. Современные технологии в диагностике и лечении спаечной тонкокишечной непроходимости. Вестник Авиценны. 2012;4:35–38.
- Kurbonov K.M., Nazirboev K. R., Yorov S. K. Korrektsiya sindroma enteraln'oy nedostatocnosti u bol'nykh rasprostranennym peritonitom [Correction of the syndrome of enteric insufficiency in patients with widespread peritonitis. *Postgraduate education bulletin in health care*. 2017;1: 38–42. (in Russ.)
Курбонов К. М., Назирбоев К. Р., Ёров С. К. Коррекция синдрома энтеральной недостаточности у больных распространенным перитонитом. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2017;1:38–42.
- Almabaev Y.A., Seifuddinova M. A., Akzholova N. A. Experience of using laparoscopic adhesiolysis in experiment. *Problems of modern science and education*. 2017;14(96):111–114. (in Russ.)
Алмабаев Ы. А., Сейфулдинова М. А., Акжолова Н. А. Опыт применения лапароскопического адгезиолиза в эксперименте. Проблемы современной науки и образования. 2017;14(96):111–114.
- Back J.H., Cho W.J., Kim J. H. Kwon1 Application of hyaluronic acid/sodium alginate-based microparticles to prevent tissue adhesion in a rabbit model. *Surg. Today*. 2016; 46:501–8. doi: 10.1007/s00595–015–1186–3.
- Hellebrekers, B.W.J., Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br. J. Surg*. 2011;98:1503–16. doi: 10.1002/bjs.7657.
- Boimurodov O.S., Yorov Y. B., Gaziev Z. Kh., Toshev Sh.A. A case of successful treatment of acute adhesive small bowel obstruction using minimally invasive technology. *Avicenna Bulletin*. 2017; 4: 556–570. (in Russ.)
Боймуродов О. С., Ёров Ё. Б., Газиев З. Х., Тошев Ш. А. Случай успешного лечения острой спаечной тонкокишечной непроходимости с использованием малоинвазивной технологии. Вестник Авиценны. 2017;4:556–570.
- Vlasov A.P., Sarayev V. V., Shibitov V. A., Abroskin B. V., Vlasov P. A., Abroskin B. V. Optimization of surgical treatment of acute intestinal obstruction. *Medical almanac*. 2013; 5 (29): 135–138. (in Russ.)
Власов А. П., Сараев В. В., Шибитов В. А., Аброськин Б. В., Власов П. А., Аброськин Б. В. Оптимизация оперативного лечения острой кишечной непроходимости. Медицинский альманах. 2013;5(29):135–138.
- Zhang Y., Liu Q., Yang N. Hyaluronic acid and oxidized regenerated cellulose prevent adhesion reformation after adhesiolysis in rat models. *Drug Des. Develop. Ther*. 2016;10:3501–7. doi: 10.2147/DDDT.S103824.