

ХАРАКТЕР ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТКАНЕЙ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК БАЗИС РАЗЛИЧИЙ В ПОДХОДАХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

TYPE OF ISCHEMIA AND REPERFUSION DAMAGE IN SMALL INTESTINE AND PANCREAS AS A BACKGROUND IN PHARMACOLOGICAL CORRECTION DIFFERENCES

■ **Алехин Сергей Александрович**
Кандидат медицинских наук

■ **Бежина Елена Николаевна**

■ **Фирсова Татьяна Ивановна**

■ **Назаренко Дмитрий Петрович**
Доктор медицинских наук

■ **Курский государственный медицинский
университет**

■ **Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет**

■ **Alekhin Sergey Alexandrovich**
Candidate of Medical Sciences

■ **Bezhina Elena Nikolaevna**

■ **Firsova Tatiana Ivanovna**

■ **Nazarenko Dmitry Petrovich**
Doctor of Medical Sciences

■ **Kursk State Medical University**

■ **Belgorod National Research University**

E-mail: aliohinsa@kursksmu.net

Резюме

В статье рассмотрен характер ответа тканей тонкого кишечника и поджелудочной железы крыс в эксперименте на ишемическое и реперфузионное повреждения. Полученные данные свидетельствуют о выраженных различиях ответа микроциркуляторного русла, что создаёт базис для внесения изменений в фармакологическую коррекцию данных патологических процессов.

Ключевые слова: ишемия, скорость объемной перфузии, реперфузия, поджелудочная железа, тонкий кишечник.

Summary

The article presents type of tissue response of rats small intestine and pancreas to the ischemic and reperfusion injury. The obtained data indicate pronounced differences in the response of the microcirculation, which creates a background for changes in the pharmacological correction of these pathological processes.

Key words: ischemia, volumetric perfusion rate, reperfusion, pancreas, small intestine.

Библиографическая ссылка на статью

Алехин С.А., Бежина Е.Н., Фирсова Т.И., Назаренко Д.П.
Характер ишемических и реперфузионных повреждений
тканей тонкого кишечника и поджелудочной железы как
базис различий в подходах фармакологической коррекции //
Innova. - 2022. -
№ 2 (27). - С. 6-10.

References to the article

Alekhin S.A., Bezhina E.N., Firsova T.I., Nazarenko D.P. Type of
ischemia and reperfusion damage in small intestine and pancreas
as a background in pharmacological correction differences //
Innova. - 2022. -
No. 2 (27). - P. 6-10.

DOI:

[10.21626/innova/2022.2/01](https://doi.org/10.21626/innova/2022.2/01)

Введение. Ишемические и реперфузионные повреждения тканей при острых хирургических заболеваниях, объединенных общим названием острый живот, имеют критическое значение. Не является исключением и поджелудочная железа, в которой ходе формирования деструктивных изменений надпороговая ишемия ацинарного аппарата играет не меньшую роль, чем воздействие остановки кровотока в развитии структурных и функциональных повреждений тканей кишечника при мезентериальном тромбозе [2, 5, 6, 7, 9, 12].

Роль ишемии в развитии острого панкреатита как следствия развивающейся митохондриальной дисфункции была отмечена в различных исследованиях, однако в последнее время стали появляться сообщения о возможности формирования острого деструктивного панкреатита как осложнения кардиохирургических операций при снижении перфузии органа на фоне искусственного кровообращения. Роль же ишемии как основного фактора в развитии деструкции кишечной стенки при остром мезентериальном тромбозе не вызывает никаких сомнений [4, 8, 10, 11].

Нами ранее проводились исследования скорости объемного кровотока в поджелудочной железе на фоне каналикулярно-гипертензионной модели острого деструктивного панкреатита. Было установлено, что максимальное снижение кровотока наблюдается к первым суткам, что проявляется выраженным деструктивным явлением в строении органа [1, 3].

Однако проводить сравнительный анализ данных кровотока в микроциркуляторном русле при каналикулярных моделях основанных на повышении давления в протоках поджелудочной железы при формировании острого панкреатита и модели мезентериального тромбоза основанной на отключении кровотока в заданном участке кишечника не является верным с точки зрения различий этиопатогенеза.

В связи с чем целью нашего исследования явилось сравнительное исследование скорости объемного кровотока в микроциркуляторном русле поджелудочной железы при воспроизведении ишемической модели острого воспаления поджелудочной железы и ишемического повреждения тканей тонкого кишечника в модели сегментарного мезентериального тромбоза.

Материалы и методы. Анализ был проведен на основании результатов экспериментального изучения 24 самок крыс линии Вистар, находившихся голодании в течение 48 часов, при этом доступ к воде

убирали за 6 часов до моделирования, весом 280-300 г.

Оперативные вмешательства и исследования производились под общим обезболиванием (комбинирование зоветила 100 в дозе 60 мг/кг и хлоралгидрата в дозе 125 мг/кг внутривенно).

Острое деструктивное поражение поджелудочной железы моделировали лигированием панкреатических артерий на 30 минутный период.

Нами разработана и применялась модель сегментарного мезентериального тромбоза, которая заключается в перевязке стандартных сегментарных артерий на период 30 минут.

Реперфузионное поражение органов было воспроизведено при восстановлении кровотока после снятия на 30 минут лигатур.

С целью определения скорости объемного кровотока был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии, регистрация проводилась программно-аппаратным комплексом Biopac system, и AcqKnowledge 4.2.0 software при помощи инвазивного датчика TSD144. Данные полученные в ходе исследования были выражены перфузионных единицах (ПЕ).

Результаты и их обсуждение. Скорость объемного кровотока в микроциркуляторном русле интраабдоминальных органов даже в пределах исследуемого лабораторного животного подвержена значительной вариабельности в различных фазах пищеварения и различном характере пищи, что наблюдалось нами неоднократно в предварительно проведенных исследованиях.

Учитывая вариабельность показателей, нами проводилась предоперационная подготовка, направленная на стандартизацию получаемых данных, которая заключалась в изоляции животных от еды за 48 часов до проведения эксперимента и от воды за 6 часов, при обязательном раздельном содержании в индивидуальных клетках.

48 часовая изоляция животных от еды приводила к стабилизации фаз пищеварения и соответственно скорости кровотока на одном уровне в $418,09 \pm 39,11$, что в последствии было установлено как базовый уровень скорости объемного кровотока. Тогда как во время пищеварения скорость кровотока в микроциркуляторном русле поджелудочной железы поднимается до $1500 \pm 276,34$ ПЕ.

В проведенных ранее исследованиях мы выявили изменение в широком диапазоне значений перфузии микроциркуляторного русла

как поджелудочной железы, так и тонкого кишечника в зависимости от различных зон перфузии и по мере удаления от центральных к периферическим участкам [3].

В целом понимание процессов изменения скорости перфузии и ее сравнение при использовании множества показателей в различных зонах перфузии значительно затруднено, в связи с чем мы использовали интегральный показатель, как результирующую различной скорости перфузии в различных зонах одного участка ткани.

Исследования показателей скорости объемной перфузии в ткани поджелудочной железы и тонкого кишечника производили на сосудистой модели острого панкреатита и модели сегментарного мезентериального тромбоза в ходе эпизода глубокой ишемии при полной остановке кровообращения в сосудах поджелудочной железы и стандартном участке тонкого кишечника на период в 30 минут, с целью формирования глубокого ишемического повреждения, и при восстановлении кровообращения на 1, 3, 7, 15, 30 и 60-й минутах реперфузии.

Нами была установлена разница в реакции панкреатического микроциркуляторного русла в ответ на эпизод глубокой ишемии. Начальные показатели перфузии были на уровне $418,09 \pm 39,11$ ПЕ, выключение кровообращения путем лигирования сосудов сопровождалось снижением перфузии до недетектируемого уровня. На протяжении воспроизведения периода глубокой ишемии адекватность лигирования контролировалась каждую минуту

методом флоуметрии при этом перфузия оставалась на недетектируемом уровне.

Во время первой минуты реперфузии происходило восстановление скорости объемного кровотока до уровня $50,46 \pm 10,18$ ПЕ, которое продолжалось как во время третьей, так и седьмой минуте возобновления кровотока, что составило соответственно $87,15 \pm 12,83$ и $103,74 \pm 10,47$ ПЕ.

По сравнению с первой минутой реперфузии, к 15-й минуте скорость кровотока возрастала более чем в 3 раза и составляла $151,35 \pm 8,27$ ПЕ.

Интересным наблюдением является тот факт, что увеличение, а точнее восстановление скорости объемной перфузии микроциркуляторного русла, детектируется исключительно до 30-й минуты в абсолютном значении составляя $333,21 \pm 26,32$ ПЕ, тогда как дальнейшее восстановление кровотока сменяется его падением, что выражается в уровне скорости объемного кровотока на 60-й минуте в $266,69 \pm 18,79$ ПЕ.

Выраженный повреждающий эффект эпизода глубокой ишемии длительностью в 30 минут с последующей 30-минутной реперфузией на ткань поджелудочной железы, в отличие от тканей тонкого кишечника, проявляется и на микроскопическом уровне, что в первую очередь сказывается на формировании интерстициального отека. При гистологическом исследовании в поджелудочной железе отмечаются явления венозного полнокровия и геморрагии.

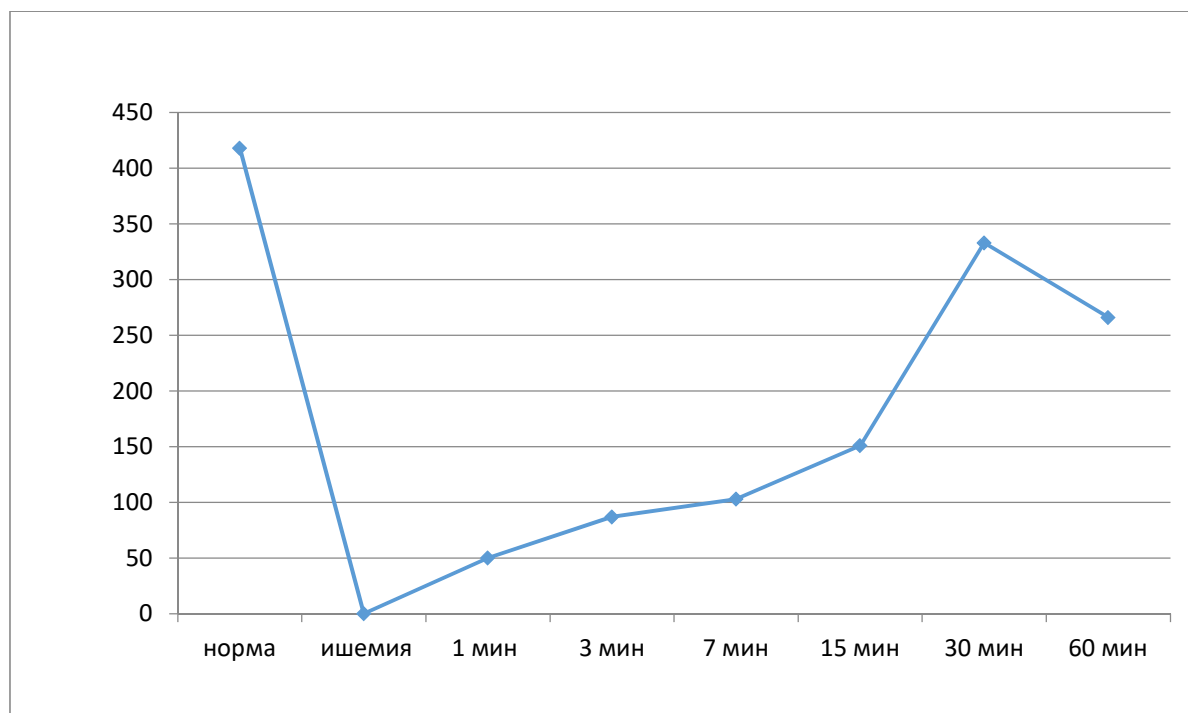


Рис.1 Объемная скорость перфузии панкреатического микроциркуляторного русла крысы на фоне 30-минутной ишемии и 60-минутной реперфузии.

Восстановление кровообращения на период в 30 минут результируется развитием некротических изменений, несмотря тот факт, что уровень перфузии составляет $333,21 \pm 26,32$ ПЕ, к концу данного отрезка времени. Также, обращает на себя внимание, что уровень перфузии в 1,25 раза ниже к 30 минуте чем базовая перфузия. Структурно это проявляется в цитоплазматической гомогенизации панкреатических клеток с вакуолизацией зимогенных зон. В строме формируется выраженный отек междольковых пространств и дезорганизация долек поджелудочной железы.

Наибольший интерес представляет выявленный факт отсутствия феномена реактивной гиперемии в ходе этапа восстановления кровообращения после эпизода глубокой ишемии ткани поджелудочной железы, типичный для микроциркуляторного русла тонкого кишечника, а вместо данного повышения скорости кровотока при сосудистой модели острого панкреатита отмечается уменьшение перфузии ткани поджелудочной железы до уровня $266,69 \pm 18,79$ ПЕ.

Исходя из результатов исследования, становится очевидной разница в формировании ответа микроциркуляторного русла тканей поджелудочной железы крысы на эпизод глубокой 30-минутной ишемии с последующим восстановлением кровотока.

Выводы. Полученные в ходе работы данные свидетельствуют о выраженном

повреждающем эффекте эпизода глубокой 30-минутной ишемии и 30-минутной реперфузии как на ткани поджелудочной железы, так и на ткани тонкого кишечника, однако результирующая реакция восстановления кровотока на 60-й минуте значительно отличается, что является, на наш взгляд, одной из основных причин развития острого панкреонекроза с формированием синдрома системного воспалительного ответа.

Литература.

1. Алехин С.А., Емельянов Р.А., Покровская Т.Г.- Изучение динамики микроциркуляции в ткани поджелудочной железы у крыс при моделировании острого панкреатита // Университетская наука: взгляд в будущее.- сборник трудов 71-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАН.- 2006.- Т. 1, №.- С. 206.
2. Алехин С.А., Назаренко П.М., Лопатин Д.В. и др.- Геномные и экстрагеномные механизмы в реализации ишемических и реперфузионных повреждений в хирургии органов брюшной полости // Научные ведомости БелГУ.- 2012.- Vol. 22(141), № 20/3.- Р. 5-12.
3. Емельянов Р.А., Алехин С.А., Назаренко Д.П. и др. - Исследование микроциркуляции методом лазердоплерографической флоуметрии в поджелудочной железе при остром экспериментальном панкреатите // Кубанский научный медицинский вестник.- 2007. № 1-2.- Р. 50-51.
4. Aho H.J., Nevalainen T.J., Aho A.J.-

Experimental pancreatitis in the rat. Development of pancreatic necrosis, ischemia and edema after intraductal injection of sodium taurocholate // *Eur Surg Res.* - 1983.- Vol. 15, No. 1.- P. 28-36

5. Anderson M.C.- Venous stasis in the transition of edematous pancreatitis to necrosis // *JAMA.* - 1963.- Vol. 183. - P. 534-7.

6. Anderson M.C., Bergan. J.J.- Significance of vascular injury as a factor in the pathogenesis of pancreatitis // *Ann surg.* - 1961.- Vol. 154.- P. 58-67.

7. Gullo I, Cavicchi I, Tomassetti P. et al.- Effects of ischemia on the human pancreas // *Gastroenterology.* - 1996.- Vol. 111, No. 4.- P. 1033-8.

8. Haas G.S., Warshaw A.L., Daggett W.M., Aretz H.T.- Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass // *Am J Surg.* - 1985.- Vol. 149, No. 4.- P. 508-15.

9. Hoffmann T.F., Leiderer R., Waldner H. et al.- Ischemia reperfusion of the pancreas: a new in vivo model for acute pancreatitis in rats // *Res Exp Med (Berl).* - 1995.- Vol. 195, No. 3.- P. 125-44.

10. Kishino T., Nakamura K., Mori H. et al.- Acute pancreatitis during haemodialysis // *Nephrol Dial Transplant.* - 2005.- Vol. 20, No. 9.- P. 2012-3.

11. Klar E., Messmer K., Warshaw A. L., Herfarth C.- Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy // *Br J surg.* - 1990.- Vol. 77, No. 11.- P. 1205-10.

12. Obermaier R., Benz S., Kortmann B. et al.- Ischemia/reperfusion-induced pancreatitis in rats: a new model of complete normothermic in situ ischemia of a pancreatic tail-segment // *Clin Exp Med.* - 2001.- Vol. 1, No. 1.- P. 51-9.

References.

1. Alekhin S.A., Emelyanov R.A., Pokrovskaya T.G.- Studying the dynamics of microcirculation in pancreatic tissue in rats when modeling acute pancreatitis. *Universitetskaya Nauka: a look into the future.- collected papers of the 71st scientific conference of KSMU and session of the central-black-earth scientific center of RAMS.* - 2006. - Vol. 1, no. - Pp. 206.

2. Alekhin S.A., Nazarenko P.M., Lopatin D.V. et al.- Genomic and extragenomic

mechanisms in the realization of ischemic and reperfusion ruptures in abdominal surgery // *Nauchnye Vedomosti BELGU.* - 2012. - Vol. 22(141), No. 20/3. - Pp. 5-12.

3. Emelyanov R.A., Alekhin S.A., Nazarenko D. P. et al.- Investigation of microcirculation by laser Doppler flowmetry in the pancreas in acute experimental pancreatitis // *Kuban scientific medical Bulletin.* - 2007. - T. No. 1-2. Pp. 50-51.

4. Aho H.J., Nevalainen T.J., Aho A.J.- Experimental pancreatitis in the rat. Development of pancreatic necrosis, ischemia and edema after intraductal injection of sodium taurocholate // *Eur Surg Res.* - 1983.- Vol. 15, No. 1.- P. 28-36

5. Anderson M.C.- Venous stasis in the transition of edematous pancreatitis to necrosis // *JAMA.* - 1963.- Vol. 183. - P. 534-7.

6. Anderson M.C., Bergan. J.J.- Significance of vascular injury as a factor in the pathogenesis of pancreatitis // *Ann surg.* - 1961.- Vol. 154.- P. 58-67.

7. Gullo I, Cavicchi I, Tomassetti P. et al.- Effects of ischemia on the human pancreas // *Gastroenterology.* - 1996.- Vol. 111, No. 4.- P. 1033-8.

8. Haas G.S., Warshaw A.L., Daggett W.M., Aretz H.T.- Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass // *Am J Surg.* - 1985.- Vol. 149, No. 4.- P. 508-15.

9. Hoffmann T.F., Leiderer R., Waldner H. et al.- Ischemia reperfusion of the pancreas: a new in vivo model for acute pancreatitis in rats // *Res Exp Med (Berl).* - 1995.- Vol. 195, No. 3.- P. 125-44.

10. Kishino T., Nakamura K., Mori H. et al.- Acute pancreatitis during haemodialysis // *Nephrol Dial Transplant.* - 2005.- Vol. 20, No. 9.- P. 2012-3.

11. Klar E., Messmer K., Warshaw A. L., Herfarth C.- Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy // *Br J surg.* - 1990.- Vol. 77, No. 11.- P. 1205-10.

12. Obermaier R., Benz S., Kortmann B. et al.- Ischemia/reperfusion-induced pancreatitis in rats: a new model of complete normothermic in situ ischemia of a pancreatic tail-segment // *Clin Exp Med.* - 2001.- Vol. 1, No. 1.- P. 51-9.