



КИШЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ

Волгоградский государственный медицинский университет¹,
Волгоградский медицинский научный центр², г. Волгоград,
Российская Федерация

Цель. Уточнить роль кишечника в потенцировании системного эндотоксикоза средномолекулярными пептидами и продуктами перекисного окисления липидов при моделировании тяжелых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы. На крысах линии Wistar были моделированы тяжелые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В динамике, через 4, 16 и 28 часов от начала эксперимента, изучали ишемически-реперфузионные поражения стенки тонкой кишки и интегральные показатели выраженности эндотоксикоза в различных регионах кровотока – периферической крови (нижняя полая вена) и крови, оттекающей от кишечника (воротная вена).

Результаты. Через 4 часа от начала эксперимента у животных наблюдались последствия ишемически-реперфузионного поражения стенки кишки в виде окислительного стресса, однако в слизистом слое гибели и десквамации энтероцитов не отмечалось. Через 16 часов уровень эндотоксикоза был достоверно выше в крови, оттекающей от кишечника, по сравнению с периферической. В слизистом слое обнаружены очаги гибели и десквамации энтероцитов с обнажением базальной мембраны. Через 28 часов уровень эндотоксикоза возрастал, но разница в показателях в различных регионах кровотока уменьшалась вследствие насыщения периферического кровотока внутрикишечными токсинами. При гистологических исследованиях отмечены некротические изменения 2/3 слизистого слоя кишки с частичной некротизацией поверхностных отделов ворсин. Корреляционный анализ суммарного индекса эндотоксикоза в крови из воротной вены и степени морфометрических нарушений в стенке тонкой кишки выявил тесную взаимосвязь повреждения клеточных элементов стенки тонкой кишки и токсичности оттекающей от нее крови.

Заключение. Установлено, что в результате ишемически-реперфузионного поражения стенки тонкой кишки происходят выраженные воспалительные изменения и нарушается ее «барьерная» функция. Продукты гидролиза крови излившейся в просвет кишечника, и продукты перекисного окисления липидов беспрепятственно попадают в мезентериальный кровоток, тем самым существенно потенцируют системный эндотоксикоз.

Ключевые слова: *гастродуоденальные кровотечения, ишемически-реперфузионное поражение, стенка тонкой кишки, «барьерная» функция, эндотоксикоз, слизистый слой*

Objective. To clarify the role of the intestine in the potentiation of the systemic endotoxemia with medium molecular peptides and the products of lipid peroxidation when modeling in animals severe bleeding from the upper sections of the gastrointestinal tract.

Methods. Severe bleedings from the upper gastrointestinal tract were modeled in Wistar rats. In dynamics, after 4 hours, 16 and 28 hours from the beginning of the experiment, the reperfusion injuries of the small intestine wall were studied as well as the integral indices of endotoxemia severity in different regions of the blood stream - in the peripheral (inferior vena cava) blood and the blood flowing from the intestine (portal vein).

Results. 4 hours after the beginning of the experiment, the animals were observed the effects of reperfusion injury of the intestinal wall in the form of oxidative stress. However, no death and desquamation of enterocytes in the mucosal layer were noted. After 16 hours, the level of endotoxemia was significantly higher ($p < 0.05$) in the blood flowing from the intestine, in comparison with the peripheral blood flow. In the mucous layer the foci of death and desquamation of enterocytes with the exposure of the basal membrane were found. After 28 hours the level of endotoxemia increased, but the difference in endotoxemia rates in different regions of the blood flow decreased, due to saturation of peripheral blood flow with the intestine toxins. Histological studies revealed necrotic changes in 2/3 of the mucosal layer of the intestine with partial necrosis of the surface sections of the villi. Correlation analysis between the total index of endotoxemia in the blood from the portal vein and the degree of morphometric disturbances in the wall of the small intestine revealed a close relationship between the damage of the cellular elements of the small intestine wall and the toxicity of the blood flowing from it.

Conclusions. It has been established that as a result of reperfusion injury of the small intestine wall, pronounced inflammatory changes occur in it and its "barrier" function is violated. Products of the blood hydrolysis discharged into the lumen of the intestine and the products of lipid peroxidation, freely enter the mesenteric bloodstream, thereby substantially potentiating systemic endotoxemia.

Keywords: *gastrointestinal tract bleeding, reperfusion injury, small intestine wall, "barrier" function, endotoxemia, mucous layer*

Научная новизна статьи

Впервые при моделировании у животных тяжелых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта показана негативная роль кишечника в потенцировании системного эндотоксикоза среднемолекулярными пептидами и продуктами перекисного окисления липидов. Доказана тесная взаимосвязь степени ишемического повреждения клеточных элементов стенки тонкой кишки и токсичности оттекающей от нее крови. Установлено, что кишечник реагирует на тяжелую геморрагическую гипотензию воспалительными изменениями в стенке кишки.

What this paper adds

For the first time when simulating in animals heavy bleeding from the upper sections of the gastrointestinal tract, the negative role of the intestine in potentiating the systemic endotoxemia with medium molecular peptides and products of lipid peroxidation is shown. The close correlation between the degree of ischemic damage of the cellular elements of the small intestine wall and the toxicity of the blood flowing from it has been proved. It has been established that the intestine responds to severe hemorrhagic hypotension with inflammatory changes in the intestinal wall.

Введение

Заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации и странах СНГ составляет 160-200 случаев на 100 тыс. населения, а частота язвенных кровотечений достигает 10-30% [1]. Результаты лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений (ГДК) еще весьма далеки от желаемого уровня, общая летальность при язвенной геморрагии составляет 10-14%, а послеоперационная – 6-35% [2]. Эта неутешительная статистика связана не только с вопросами диагностики и рационального лечения, но и с вовлечением в патологический процесс внутренних органов с развитием в 33-70% случаев полиорганной недостаточности (ПОН) [3].

Некоторые авторы высказывают мнение, что при тяжелых ГДК одним из первых в патологический процесс вовлекается кишечник, как наиболее чувствительный к гипоксии [4]. Ишемическое и последующее реперфузионное поражение кишечной стенки приводит к ее выраженным морфофункциональным нарушениям и, в первую очередь, к снижению «барьерных» свойств [5]. Сформировавшаяся кишечная недостаточность за счет облегченного поступления внутрикишечных токсинов в кровоток может существенно потенцировать системный эндотоксикоз (патологический процесс, приводящий к структурно-функциональным нарушениям клеток тканей) и служить начальным этапом ПОН [3, 6]. В этой связи возникает необходимость на экспериментальных моделях тяжелых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), максимально приближенных к клинической ситуации, изучить патологические процессы, происходящие в кишечнике, и выяснить их роль в потенцировании системного эндотоксикоза, что в будущем обеспечит клиницистам возмож-

ность проведения эффективной этиопатогенетической терапии.

Цель. Уточнить роль кишечника в потенцировании системного эндотоксикоза среднемолекулярными пептидами и продуктами перекисного окисления липидов при моделировании у животных тяжелых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы

Эксперименты проводились с учетом положений о лабораторных животных, рекомендованных Международным комитетом по науке и поддержанным Всемирной Организацией здравоохранения [7]. Животных содержали в условиях сертифицированного вивария при свободном доступе к пище и воде на рационе питания, соответствующем нормативам ГОСТа. Положительное заключение на экспериментальные исследования Локального Независимого Этического Комитета Волгоградского государственного медицинского университета получено 29.09.2016 года, протокол 12-2016.

Экспериментальные исследования были проведены на 40 самцах крысах (группа Wistar albino Glaxo) в возрасте 9 месяцев, массой 200-230 г. Крыс наркотизировали тиопенталом натрия из расчета 25 мг/кг массы внутрибрюшинно. Эксперимент проводился по авторской методике. 10 животным сразу после наркоза (0 ч) выполняли лапаротомию, крысы служили для определения исходных показателей эндотоксикоза и морфологической картины стенки тонкой кишки. У 30 животных тяжелые кровотечения из верхних отделов ЖКТ и связанную с ними гипотензию моделировали выведением в течение 30-40 минут крови по катетеру из сонной артерии в объеме 4,5-5 мл (27-30% объема циркулирующей крови животного), при этом не допускали снижения

артериального давления ниже 40-50 мм рт. ст. (давление в хвостовой артерии измеряли электроплетизмографом ООО «СПИ», РФ). Через 15 минут от начала кровопускания первую порцию эксфузированной крови (1-1,5 мл), консервированной глюцициром, при помощи шприцевого инфузатора («СлавМед», г. С.-Петербург) по желудочному зонду начинали вводить в желудок испытуемых крыс. Вся эксфузированная кровь вводилась в ЖКТ крысы в течение 1 часа. Геморрагическую гипотензию сохраняли в течение 1 часа. В случае повышения давления выполняли дополнительное кровопускание объемом 1-1,5 мл крови, при понижении вводили 2-3 мл изотонического 0,9% раствора NaCl. По истечении 1 часа артериальное давление у животных повышали до 90-100 мм рт. ст. посредством инфузии по катетеру в сонную артерию 3,5-4 мл донорской крови и 2-3 мл изотонического 0,9% раствора NaCl. Катетер из сонной артерии удаляли, артерию перевязывали, рану ушивали.

Животных (по 10 крыс в серии) под наркозом выводили из эксперимента спустя 4 ч, 16 и 28 часов после повышения артериального давления. Ряд интегральных показателей выраженности эндотоксикоза, определяли в различных регионах кровотока (нижняя полая вена (НПВ)) и воротная вена (ВВ). За 15 минут до лапаротомии крысе подкожно вводили 500 ед гепарина, после срединной лапаротомии сначала выделяли воротную вену и пересекали ее, изливающуюся кровь собирали сразу в пробирку, вену перевязывали. Для забора крови из нижней полой вены использовали тонкоигльную пункцию с созданием вакуума в шприце. Для исследования было достаточно получить по 2,5 мл крови из каждого сосуда. Изучали уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) [8] и продуктов перекисного окисления липидов (ППОЛ) – диеновых конъюгатов (первичных) [9] и малоновых диальдегидов (вторичных) [10]. Антиоксидантную активность исследовали по значениям фермента супероксиддисмутазы [11]. Для отражения процессов окислительного стресса определяли состояние баланса регуляторной системы оксиданты-антиоксиданты на основе расчета оксидантно-антиоксидантного отношения ($O/A_{отн.}$) через отношение показателей диеновых конъюгатов к уровню супероксиддисмутазы [Климович И.Н., Маскин С.С., Лопастейский Д.С., Климович К.И. Способ диагностики мультиорганной дисфункции в раннем послеоперационном периоде у больных острой абдоминальной хирургической патологией. Патент Рос Федерации №2444013.

30.06.2010]. При помощи модульной формулы (1) [12] вычисляли суммарный индекс эндотоксикоза (СИЭ) в баллах:

$$СИЭ = \frac{m_1 + m_2 + \dots + m_n}{n \times 10} \quad (1),$$

где n – число исследований; $m_1 + m_2 + \dots + m_n$ – показатели эндотоксикоза, выраженные в % по отношению к исходным (0 ч).

Изготовление микропрепаратов тонкой кишки и гистологические исследования проводили по общепринятым методикам, фрагмент тонкого кишечника фиксировали в течение 24 часов в растворе формалина, затем заливали в парафин. На ротормном микротоме изготавливали срезы толщиной от 3 до 5 мкм., которые окрашивали гематоксилином и эозином [13]. Увеличение $\times 200$. Морфометрическое исследование проводили при помощи компьютерного комплекса «Видеотест-Морфо» (РФ). Для большей информативности структурных изменений также проводилась балльная суммарная оценка морфометрических нарушений [12].

Статистика

Статистическая обработка выполнена с использованием методов вариационной статистики. При изучении типа распределения в полученных выборках по критерию нормальности Шапиро-Уилкса относительно уровня значимости $\alpha=0,05$ выявлено значимое отклонение от нормального распределения исследуемых величин во всех выборках. Произведено вычисление медианы выборок (Me) и интерквартильного размаха [$Q1$; $Q3$]. При изучении параметров эндотоксикоза сравнивались пары независимых выборок, с учетом отклонения от нормальности распределения для оценки достоверности использовался критерий Манна-Уитни, различия считались достоверными при $p < 0,05$. При изучении результатов морфологического исследования производилось сравнение более двух связанных выборок с использованием критерия Фридмана (χ эмп. 2), для заданного уровня значимости $\alpha=0,05$ и при степенях свободы $k=3$ проверка нулевой гипотезы происходит в сравнении с табличным значением χ крит. 2 (0,05, 3). Использовался одномерный метод ранговой корреляции Спирмена для выявления связей между переменными, отобранными для анализа (r_s); в связи с малой выборкой проверка нулевой гипотезы осуществлялась путем сравнения вычисленного коэффициента r_s с критическими значениями $r(n)$, взятыми из статистической таблицы для выбранного уровня значимости $\alpha=0,05$ и числа пар наблюдений n .

Результаты**Исследования эндотоксикоза**

Исследования эндотоксикоза у животных в различных регионах кровотока показали (таблица 1), что через 4 часа от начала эксперимента в крови, оттекающей от кишечника, по сравнению не только с исходными данными, но и с периферической кровью, отмечалась достоверно более высокая концентрация ППОЛ ($p < 0,05$) и более значимое нарушение оксидантно-антиоксидантного отношения ($p < 0,05$). Концентрация СМП повышалась незначительно и была практически одинакова в изучаемых регионах кровотока. СИЭ был достоверно выше в крови, оттекающей от кишечника ($p < 0,05$).

Через 16 часов в крови из воротной вены, по сравнению с периферической кровью, обнаружилось резкое увеличение концентрации СМП и ППОЛ ($p < 0,05$). Высокое потребление супероксиддисмутазы в кишечной крови ($p < 0,05$) приводило к углублению дисбаланса регуляционной системы оксиданты-антиоксиданты ($p < 0,05$). Различия по СИЭ в крови, оттекающей от кишечника, и периферической крови незначительно увеличивались ($p < 0,05$).

Через 28 часов от начала эксперимента во всех регионах кровотока показатели эндотоксикоза возрастали на фоне истощения супероксиддисмутазы. При этом разница в уровне

эндотоксикоза в различных регионах кровотока существенно уменьшилась ($p < 0,05$).

Морфологические исследования

При изучении морфологических изменений в стенке тонкой кишки у животных с моделями тяжелых кровотечений из верхних отделов ЖКТ (таблица 2, рис. 1) через 4 часа от начала эксперимента наблюдались полнокровие капилляров, неравномерный отек всех слоев стенки кишки с их лимфоцитарной инфильтрацией, выраженные дистрофические изменения энтероцитов в слизистом слое кишки. Медиана морфометрических изменений достигла значения 1,9 балла с интерквартильным разбросом 1,7; 2,1.

Через 16 часов от начала эксперимента структура стенки тонкой кишки резко изменилась (рис. 2), отмечалось уменьшение слизистого слоя стенки кишки по своей высоте, ворсинки слизистой не выражены. В слизистом слое появились очаги десквамации энтероцитов, образовались поверхностные эрозии с обнажением базальной мембраны, усилилась диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами. Некротические изменения на 1/3 пласта слизистого слоя кишки. Медиана морфометрических изменений равнялась 6,5 балла с интерквартильным разбросом 6,3; 6,9 (таблица 2).

Таблица 1

Показатели эндотоксикоза у крыс в различных регионах кровотока при моделировании тяжелых кровотечений из верхних отделов ЖКТ (n=40), (Me [Q1; Q3])

Показатели	Регионы забора крови	Время от начала эксперимента (часы)			
		0	4	16	28
СМП, усл. ед	НПВ	0,20 [0,18; 0,21]	0,22 [0,21; 0,25]	0,49 [0,44; 0,57]	0,73 [0,69; 0,81]
	ВВ	0,21 [0,19; 0,22] $p > 0,05$	0,26 [0,21; 0,31] $p > 0,05$	0,74 [0,68; 0,8] $p < 0,05$	0,81 [0,74; 0,87] $p > 0,05$
Диеновые конъюгаты, ммоль/л	НПВ	75,5 [69,8; 81,2]	119 [112,2; 125,7]	173,5 [164,4; 182,5]	224,5 [215,6; 235,8]
	ВВ	80,5 [75,3; 85,6] $p > 0,05$	153,5 [145,6; 162,1] $p < 0,05$	219,5 [213,9; 230,7] $p < 0,05$	241 [227,4; 253,5] $p > 0,05$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	НПВ	3,5 [3,1; 4,2]	4,9 [4,5; 5,2]	7,8 [7,5; 8,2]	11,3±1,3 [10,2; 12,9]
	ВВ	3,6 [3,2; 4,1] $p > 0,05$	7,2 [6,8; 7,7] $p < 0,05$	12,5 [11,3; 13,7] $p < 0,05$	13,4 [12,2; 14,9] $p > 0,05$
Супероксиддисмутаза, мкг/мл	НПВ	23,4 [21,9; 24,1]	21,2 [19,5; 22,9]	18,4 [16,8; 20,2]	15,3 [14,1; 16,6]
	ВВ	21,9 [20,4; 23,3] $p > 0,05$	15,2 [14,5; 16,8] $p < 0,05$	12,3 [10,8; 13,7] $p < 0,05$	11,5 [10,7; 12,8] $p > 0,05$
Оксидантно-антиоксидантное отношение, усл. ед.	НПВ	3,49 [3,24; 3,63]	5,78 [5,42; 5,]	9,65 [8,15; 11,11]	14,8 [13,8; 15,7]
	ВВ	3,71 [3,57; 3,95] $p > 0,05$	10,5 [10,2; 10,8] $p < 0,05$	18,1 [16,9; 19,6] $p < 0,05$	21,9 [20,4; 23,5] $p < 0,05$
СИЭ, баллы	НПВ	0	2,4 [2,2; 2,6]	6,5 [6,1; 6,9]	9,6 [9,1; 10,3]
	ВВ	0	3,2 [3,1; 3,4] $p < 0,05$	9,8 [9,2; 10,4] $p < 0,05$	10,7 [10,2; 11,4] $p > 0,05$

Примечание: НПВ – нижняя полая вена; ВВ – воротная вена. При сравнении показателей в НПВ и ВВ уровень статистической значимости различий вычислен по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2

Морфометрические изменения стенки тонкой кишки у крыс и их интегральная оценка при экспериментальных тяжелых кровотечениях из верхних отделов ЖКТ (n=40), (Ме [Q1; Q3])

Клеточные элементы стенки тонкой кишки	Время от начала эксперимента (часы)				Уровень достоверности
	0	4	16	28	
Объем повреждения энтероцитов слизистого слоя, %	5,6 [4,5; 6,6]	27,7 [25,9; 28,7]	43,6 [41,9; 46,3]	58,1 [52,6; 64,2]	p<0,05
Объем повреждения сосудов микроциркуляции, %	2,4 [1,8; 3,1]	7,5 [6,7; 8,3]	12,1 [10,9; 13,3]	16,2 [15,7; 17,4]	p<0,05
Общая плотность лейкоцитов на 1 мм ²	1635,5 [1564,8; 1723,4]	8743,5 [8476,2; 9043,6]	9541,5 [9143,7; 9945,5]	11112,5 [11058,6; 11676,4]	p<0,05
Степень морфоструктурных нарушений, баллы	0,7 [0,5; 0,9]	1,9 [1,7; 2,1]	6,5 [6,3; 6,9]	8,7 [8,3; 9,1]	p<0,05

Примечание: статистическая значимость различий вычислена по критерию Фридмана.

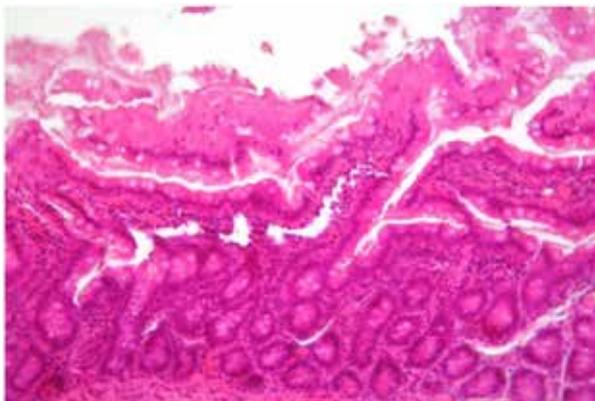


Рис. 1. Ткань тонкой кишки через 4 ч. Резкое полнокровие слизистого слоя тонкой кишки. Отечность слизистого слоя и подслизистой пластинки с их лимфоцитарной инфильтрацией. Выраженные дистрофические изменения в слизистом слое. Окраска – гематоксилин-эозин. Ув. ×200.

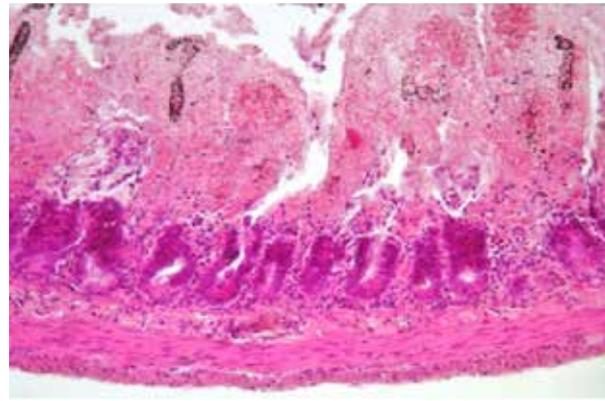
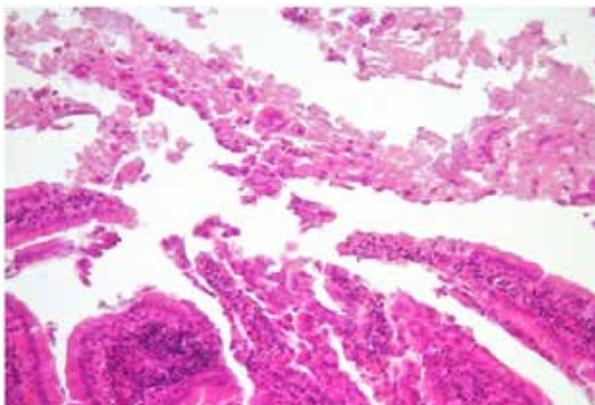


Рис. 2. Ткань тонкой кишки через 16 ч. Лимфоцитарная инфильтрация ворсин и подслизистой пластинки стенки тонкой кишки. Десквамация энтероцитов в просвет кишки с обнажением базальной мембраны. Окраска – гематоксилин-эозин. Ув. ×200.

Через 28 часов после начала эксперимента структура кишки оставалась резко измененной (рис. 3). Сохранились полнокровные капилляры и неравномерный отек всех слоев стенки кишки, усилилась диффузная полиморфноклеточная

Рис. 3. Ткань тонкой кишки через 28 ч. Выраженные некротические и воспалительные изменения в слизистом слое тонкой кишки. Десквамация энтероцитов слизистого слоя. Апоикальный некроз ворсин. Окраска – гематоксилин-эозин. Ув. ×200.



лейкоцитарная инфильтрация. Некротические и воспалительные изменения на 2/3 пласта слизистого слоя кишки. Поверхностные отделы ворсин частично некротизированы, их фрагменты, инфильтрированные лейкоцитами, обнаруживались в просвете кишки. Медиана морфометрических изменений достигала – 8,7 балла с интерквартильным разбросом 8,3; 9,1 (таблица 2).

Корреляционный анализ между СИЭ и морфометрией стенки тонкой кишки выявил (таблица 3), что уровень эндотоксикоза в крови, оттекающей от кишечника, зависит от степени повреждения структуры стенки кишки и имеет прямую корреляционную зависимость (r_s в пределах 0,764-0,956) практически по всем позициям на протяжении эксперимента. К завершению эксперимента обнаруженные корреляционные связи усиливались.

Обсуждение

Резюмируя результаты исследования, можно заключить, что уже через 4 часа от на-

Матрица корреляций суммарного индекса эндотоксикоза в мезентериальной венозной крови у крыс при моделировании тяжелых кровотоков из верхних отделов ЖКТ и морфометрии тонкой кишки (n=40)

Клеточные элементы стенки тонкой кишки	Суммарный индекс эндотоксикоза в мезентериальной крови			
	0 ч	4 ч	16 ч	28 ч
Объем повреждения энтероцитов слизистого слоя, %	rs=0,304 p>0,05	rs=0,589 p>0,05	rs=0,812 p<0,01	rs=0,956 p<0,01
Объем повреждения сосудов микроциркуляции, %	rs=0,298 p>0,05	rs=0,784 p<0,01	rs=0,793 p<0,01	rs=0,831 p<0,01
Общая плотность лейкоцитов на 1 мм ²	rs=0,315 p>0,05	rs=0,624 p<0,01	rs=0,831 p<0,01	rs=0,894 p<0,01

Примечание: rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

чала эксперимента у животных наблюдались последствия ишемически-реперфузионного поражения стенки кишки (p<0,05). Данные окислительно-антиоксидантного отношения свидетельствуют об окислительном стрессе в тканях стенки кишки (p<0,05). При этом незначительное повышение уровня СМП в периферической венозной крови и в крови, оттекающей от кишечника, как и степень морфоструктурных нарушений (дистрофическое изменение энтероцитов слизистого слоя без их десквамации), говорят о еще сохраняющейся «барьерной» функции стенки тонкой кишки.

Однако полученные через 16 часов данные свидетельствуют о развитии кишечной недостаточности, сопровождающейся нарушением «барьерной» функции стенки кишки и наводнением портальной крови внутрикишечными продуктами дисметаболизма (преимущественно СМП). Это подтверждено и морфологическим исследованием, при котором обнаружена гибель энтероцитов на отдельных участках слизистого слоя с образованием поверхностных эрозий, обнажающих базальную мембрану.

Через 28 часов от начала эксперимента как показатели эндотоксикоза так и морфоструктурные изменения в стенке тонкой кишки возрастали. Однако разница в уровне эндотоксикоза в различных регионах кровотока существенно уменьшилась, вероятнее всего за счет «насыщения» периферического русла внутрикишечными токсинами. Сохранялись различия лишь в показателях окислительно-антиоксидантного отношения, как наиболее чувствительных к окислительному стрессу. На всем протяжении эксперимента, корреляционный анализ свидетельствует о тесной взаимосвязи степени повреждения клеточных элементов стенки тонкой кишки и токсичности оттекающей от нее крови.

Таким образом, на экспериментальных моделях с кровотоками из верхних отделов ЖКТ определена негативная роль кишечной недостаточности в потенцировании системного

эндотоксикоза. К сходным выводам об окислительном стрессе в стенке кишки и о нарушении ее «барьерной» функции по отношению к внутрикишечным токсинам пришли J.E. Fishman et al. [4] и S. Ke et al. [14]. При этом авторы отметили, что, в отличие от других органов, кишечник может реагировать на геморрагическую гипотензию и воспалительными изменениями. Продемонстрированные в статье исследования морфологических изменений в стенке кишки на всем протяжении эксперимента обнаружили значительную полиморфноклеточную лейкоцитарную инфильтрацию всех ее слоев, свидетельствующую о выраженной воспалительной реакции.

Выводы

1. При моделировании желудочно-кишечного кровотечения тяжелой степени, в результате ишемически-реперфузионного поражения стенки тонкой кишки, развивается кишечная недостаточность с нарушением «барьерной» функции кишечной стенки, что позволяет внутрикишечным токсинам беспрепятственно попадать в мезентериальный кровоток.

2. При ишемически-реперфузионном повреждении тонкой кишки наблюдается истощение супероксиддисмутазы (основного фермента из пляды антиоксидантов) в кишечной крови, что свидетельствует об окислительном стрессе в тканях стенки кишки, приводящем к срыву баланса регуляционной системы оксиданты-антиоксиданты и значительному увеличению в ней содержания продуктов перекисного окисления липидов.

3. Процессы гидролиза крови, изливающейся в просвет кишечника, обуславливают резкое повышение концентрации чрезвычайно токсичных среднемолекулярных пептидов, которые совместно с продуктами перекисного окисления липидов, наводняя периферический кровоток, существенно потенцируют системный эндотоксикоз.

4. На всем протяжении эксперимента обнаружена значительная полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация всех слоев стенки тонкой кишки, свидетельствующая о выраженной воспалительной реакции в ней.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Одобрение комитета по этике

Положительное заключение на экспериментальные исследования Локального Независимого Этического Комитета Волгоградского государственного медицинского университета получено 29.09.2016 года, протокол №12-2016.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанов ЮМ, Залевский ВИ, Косинский АВ. Желудочно-кишечные кровотечения. Днепропетровск, Украина: Лира; 2011. 270 с.
2. Feinman M, Haut ER. Upper gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am.* 2014 Feb;94(1):43-53. doi: 10.1016/j.suc.2013.10.004
3. Гельфанд БР, Салтанов АИ. (ред). Интенсивная терапия: нац рук. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; Т. I; 2009. 960 с.
4. Fishman JE, Levy G, Alli V, Sheth S, Lu Q, Deitch EA. Oxidative modification of the intestinal mucus layer is a critical but unrecognized component of trauma hemorrhagic shock-induced gut barrier failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 Jan 1;304(1):G57-63. doi: 10.1152/ajpgi.00170.2012
5. Diebel ME, Diebel LN, Manke CW, Liberati DM, Whittaker JR. Early tranexamic acid administration: A protective effect on gut barrier function following ischemia/reperfusion injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Dec;79(6):1015-22. doi: 10.1097/TA.0000000000000703
6. Grootjans J, Hundscheid IH, Lenaerts K, Boonen B, Renes IB, Verheyen FK, Dejong CH, von Meyenfeldt MF, Beets GL, Buurman WA. Ischaemia-induced mucus barrier loss and bacterial penetration are rapidly counteracted by increased goblet cell secretory activity in human and rat colon. *Gut.* 2013 Feb;62(2):250-58. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301956
7. Zutphen LF, Baumans V, Beynen AC. Principles of laboratory animal science. Amsterdam: Elsevier; 1993. 389 p.
8. Малахова МЯ. Метод регистрации эндогенной интоксикации: пособие для врачей. С-Петербург, РФ; 1995. 33 с.
9. Биленко МВ. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). Москва, РФ: Медицина; 1989. 368 с.

10. Владимиров ЮА, Азизова ОА, Деев АИ, и др. Свободные радикалы в живых системах. *Итоги науки и техники. Биофизика.* 1992;29. с. 3-250.
11. Костюк ВА, Потапович АИ, Ковалева ЖВ. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр Мед Химии.* 1990;36(2):88-91. <http://pbmc.ibmc.msk.ru/index.php/ru/article/PBMC-1990-36-2-88-ru>
12. Петри А, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Леонов ВП, ред. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 168 с.
13. Саркисов ДС, Перов ЮЛ. Руководство по гистологической технике. Москва, РФ: Медицина; 1996. 242 с.
14. Ke S, Liu F, Zhu Z. Resveratrol improves intestinal injury in hemorrhagic shock rats by protection of mitochondria and reduction of oxidative stress. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2014 Dec;39(12):1259-65. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2014.12.007 [Article in Chinese]

REFERENCES

1. Stepanov IuM, Zalevskii VI, Kosinskii AV. Zheludochno-kishechnye krvotocheniia. Dnepropetrovsk, Ukraina: Lira; 2011. 270 p. (in Russ.)
2. Feinman M, Haut ER. Upper gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am.* 2014 Feb;94(1):43-53. doi: 10.1016/j.suc.2013.10.004
3. Gelfand BR, Saltanov AI. (red). Intensivnaia terapiia: nats ruk. Moscow, RF: GEOTAR-Media; T. I; 2009. 960 p. (in Russ.)
4. Fishman JE, Levy G, Alli V, Sheth S, Lu Q, Deitch EA. Oxidative modification of the intestinal mucus layer is a critical but unrecognized component of trauma hemorrhagic shock-induced gut barrier failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 Jan 1;304(1):G57-63. doi: 10.1152/ajpgi.00170.2012
5. Diebel ME, Diebel LN, Manke CW, Liberati DM, Whittaker JR. Early tranexamic acid administration: A protective effect on gut barrier function following ischemia/reperfusion injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Dec;79(6):1015-22. doi: 10.1097/TA.0000000000000703
6. Grootjans J, Hundscheid IH, Lenaerts K, Boonen B, Renes IB, Verheyen FK, Dejong CH, von Meyenfeldt MF, Beets GL, Buurman WA. Ischaemia-induced mucus barrier loss and bacterial penetration are rapidly counteracted by increased goblet cell secretory activity in human and rat colon. *Gut.* 2013 Feb;62(2):250-58. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301956
7. Zutphen LF, Baumans V, Beynen AC. Principles of laboratory animal science. Amsterdam: Elsevier; 1993. 389 p.
8. Malakhova MIa. Metod registratsii endogennoi intoksikatsii: posobie dlia vrachei. S-Petersburg, RF; 1995. 33 p. (in Russ.)
9. Bilenko MV. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniia organov (molekuliarnye mekhanizmy, puti preduprezhdeniia i lecheniia). Moscow, RF: Meditsina; 1989. 368 p. (in Russ.)
10. Vladimirov IuA, Azizova OA, Deev AI, i dr. Svobodnye radikaly v zhivykh sistemakh. *Itoги nauki i tekhniki. Biofizika.* 1992;29. p. 3-250. (in Russ.)
11. KostiuK VA, Potapovich AI, Kovaleva ZhV. A simple and sensitive method of determination of superoxide dismutase activity based on the reaction of quercetin oxidation. *Vopr Med Khimii.* 1990;36(2):88-91. <http://>

pbmc.ibmc.msk.ru/index.php/ru/article/PBMC-1990-36-2-88-ru (in Russ.)

12. Petri A, Sebin K. Nagliadnaia meditsinskaia statistika. Leonov VP, red. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 168 p. (in Russ.)

13. Sarkisov DS, Perov IuL. Rukovodstvo po gistologicheskoi tekhnike. Moscow, RF: Meditsina;

1996. 242 p. (in Russ.)

14. Ke S, Liu F, Zhu Z. Resveratrol improves intestinal injury in hemorrhagic shock rats by protection of mitochondria and reduction of oxidative stress. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 Dec;39(12):1259-65. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2014.12.007 [Article in Chinese]

Адрес для корреспонденции

400131, Российская Федерация,
г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1,
Волгоградский государственный
медицинский университет,
кафедра госпитальной хирургии,
тел. раб.: 8(442) 71-87-62,
тел. моб.: +7 905-336-23-69,
e-mail: klimovichigor1122@yandex.ru,
Климович Игорь Николаевич

Сведения об авторах

Климович Игорь Николаевич, д.м.н., доцент, кафедра госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-7933-2635>

Маскин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Снигур Григорий Леонидович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, старший научный сотрудник лаборатории морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза, Волгоградский медицинский научный центр, г. Волгоград, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-8612-6186>

Абрамов Павел Вячеславович, аспирант, кафедра госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-8673-2581>

Павлов Александр Владимирович, аспирант, кафедра госпитальной хирургии, г. Волгоград, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-1497-4231>

Информация о статье

Поступила 18 мая 2017 г.

Принята в печать 26 декабря 2017 г.

Доступна на сайте 15 июня 2018 г.

Address for correspondence

400131, The Russian Federation,
Volgograd, Pavshix Borcov Square, 1,
Volgograd State Medical University,
Department of Hospital Surgery,
Tel. office: 8(442) 71-87-62,
Tel. mobile.: +7 905-336-23-69
e-mail: klimovichigor1122@yandex.ru,
Igor' N. Klimovich

Information about the authors

Klimovich Igor' N., MD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-7933-2635>

Maskin Sergej S., MD, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Snigur Grigory L., MD, Associate Professor, Head of the Department of Biology, Volgograd State Medical University, Senior Researcher of the Laboratory of Morphology, Immunohistochemistry and Carcinogenesis, Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-8612-6186>

Abramov Pavel V., Post-Graduate Student, the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-8673-2581>

Pavlov Alexandr V., Post-Graduate Student, the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-1497-4231>

Article history

Arrived 18 May 2017

Accepted for publication 26 December 2017

Available online 15 June 2018