

ОЦЕНКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ У КРЫС



А. И. Масюкевич

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Острый панкреатит остается актуальной проблемой экстренной абдоминальной хирургии. При тяжелой форме данного заболевания имеется ряд осложнений, которые влекут за собой высокую смертность. Существует необходимость в тщательном изучении патогенеза острого панкреатита и адекватной его патоморфологической оценке, в первую очередь в эксперименте с целью возможного исследования новых лекарственных препаратов для лечения данного заболевания.

Цель исследования – оценить патоморфологические изменения поджелудочной железы и окружающей ее клетчатки при моделируемом остром деструктивном панкреатите (ОДП) с выделением 4 категорий наиболее характерных изменений для деструктивного панкреатита.

Материал и методы. Выполнен эксперимент на 54 крысах по моделированию ОДП и предложена специальная таблица с выделением 4 категорий патоморфологических изменений и оценкой параметров по визуально-аналоговому принципу с дальнейшей статистической обработкой данных между исследуемыми группами.

Результаты. Контрольная группа № 1 характеризуется отсутствием летальности и минимальными патоморфологическими изменениями, что соответствует реакции поджелудочной железы на оперативное вмешательство. Группа № 2 характеризуется минимальной летальностью (16,67%), умеренно выраженными индексом некрозов, индексом расстройств кровообращения, индексом воспаления до 4 суток и индексом репарации к 8 суткам, что соответствует ОДП средней степени тяжести. В группе № 3 отмечается высокая летальность (66,66%), высокий индекс некрозов при незначительном индексе расстройств кровообращения и индексе воспаления на 4 сутки, а также низкий индекс репарации на 8 сутки. Для данной группы характерен ОДП тяжелой степени.

Заключение. При моделировании ОДП 10% раствором детергента у животных развивается ОДП средней степени тяжести. Введение 20% раствора детергента вызывает ОДП тяжелой степени. Предложенная таблица патоморфологической оценки в совокупности с показателем летальности позволяет оценить степень тяжести острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, модель панкреатита, патоморфологическая оценка, летальность, индекс расстройств кровообращения, индекс некрозов, индекс воспаления, индекс репарации.

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES ASSESSMENT IN EXPERIMENTAL DESTRUCTIVE PANCREATITIS IN RATS

A. I. Masyukevich

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Acute pancreatitis remains to be a challenge in emergency abdominal surgery. Severe forms of the disease have a number of complications associated with high mortality. There is a need for a thorough study of the pathogenesis of acute pancreatitis and its adequate pathomorphological assessment, first of all, in an experiment for the purpose of testing new therapeutic approaches.

Objective. To assess pathomorphological changes in the pancreas and its surrounding tissues in experimental acute destructive pancreatitis (ADP) and to identify 4 categories of changes most specific for destructive pancreatitis.

Material and methods. The experiment was performed on 54 rats. A special table was developed that includes 4 categories of pathomorphological changes and parameter assessment tool based on the visual analogue principle (VAP). Further statistical processing of data between the studied groups was performed.

Results. Control group 1 is characterized by the absence of mortality and minimal pathomorphological changes, reflecting the response of the pancreas to the surgery. Group 2 is characterized by minimal mortality (16.67%), moderately increased indexes of necrosis, of circulatory disorders, of inflammation (up to the fourth day) as well as that of repair (by the eighth day), these parameters corresponding to ADP of moderate severity. In group 3, there is a high mortality rate (66.66%), a high index of necrosis with slight indexes of circulatory disorders and of inflammation (on the fourth day), as well as a low repair index (on the eighth day). This group is characterized by severe ADP.

Conclusion. Administration of 10% detergent solution results in ADP of moderate severity. Administration of a 20% detergent solution causes severe ADP. The proposed table of pathomorphological assessment alongside with the mortality rate allow us to assess the severity of experimental acute destructive pancreatitis in rats.

Keywords: acute destructive pancreatitis, pancreatitis model, pathological assessment, mortality, circulatory disorders index, necrosis index, index, inflammation, reparation index.

Автор, ответственный за переписку:

Масюкевич Алексей Игоревич, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: masyukevich1998@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3514-9000

Corresponding author:

Masyukevich Alexey, Grodno State Medical University e-mail: masyukevich1998@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3514-9000

Для цитирования: Масюкевич А. И. Оценка патоморфологических изменений при моделировании острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс / А. И. Масюкевич // Гепатология и гастроэнтерология. 2024. Т. 8, № 2. С. 138-145. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-2-138-145>.

For citation: Masyukevich AI. Assessment of pathomorphological changes during modeling acute destructive pancreatitis in an experiment in rats. *Hepatology and Gastroenterology*. 2024;8(2):138-145. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-2-138-145>.

Введение

На сегодняшний день острый панкреатит остается одной из наиболее актуальных проблем urgentной абдоминальной хирургии. По частоте обращения пациенты с острым панкреатитом занимают третье место после острого аппендицита и острого холецистита [1, 2]. Данная хирургическая патология характеризуется разнообразием клинических форм и осложнений, которые имеют тяжелое течение с массивной деструкцией поджелудочной железы и околопанкреатической клетчатки, а также сопровождаются крайне высокой летальностью [3].

Несмотря на то, что острый панкреатит активно изучается и в наше время, актуальной проблемой остается совершенствование терапии острого панкреатита и предотвращение развития тяжелых деструктивных форм заболевания [4]. Для грамотного и эффективного лечения необходимо понимать патогенез развития острого деструктивного панкреатита (ОДП) как наиболее жизнеугрожающего состояния [5]. По этой причине имеется необходимость исследования новых лекарственных препаратов, которые смогут предотвратить развитие ОДП. Наиболее достоверное подтверждение изменений в поджелудочной железе – патогистологическое исследование [6]. Однако изучение действия лекарственных средств на морфологию поджелудочной железы человека сильно ограничено ввиду объективных причин. Следовательно, возникает необходимость создания экспериментальной модели ОДП. В настоящее время для моделирования этой патологии среди лабораторных животных наиболее часто используются крысы. Это обосновывается тем, что данные животные имеют схожую с человеком пищеварительную систему и характер питания, кроме того, использование в эксперименте крыс экономически более эффективно. Существует множество способов моделирования ОДП, среди которых выделяют 2 группы: нехирургические и хирургические. К основным нехирургическим моделям относят индукцию ОДП этиониновой диетой с дефицитом холина, алкоголем, аминокислотами, церулеином. Группа хирургических моделей включает сосудистые, каналикулярно-гипертензивные, травматические, ишемические, токсико-инфекционные и комбинированные способы [7, 8]. К со-

жалению, вышеуказанные модели лишь частично соответствуют патоморфологической картине ОДП, некоторые из них требуют специального оборудования и больших экономических затрат для их выполнения, а часть способов слишком травматичны для животных и сопровождаются высокой летальностью [9]. По этой причине возникает необходимость поиска оптимальной, патоморфологически и клинически обоснованной модели ОДП, которая характеризуется абсолютной воспроизводимостью, простотой в выполнении и максимальной приближенностью к практике [10].

Цель исследования – оценить патоморфологические изменения поджелудочной железы и окружающей ее клетчатки при моделируемом остром деструктивном панкреатите с выделением 4 категорий наиболее характерных изменений для деструктивного панкреатита.

Материал и методы

В качестве экспериментальных животных использовались половозрелые самки линии «Вистар» массой 250-300 граммов в количестве 54 особей. Эксперимент выполнен в условиях операционной на базе кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет». Вся работа с животными проведена в соответствии с «Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986), а также с соблюдением «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований» УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Наиболее близкий к клинической практике и наиболее применяемый в эксперименте – способ моделирования панкреатита, при котором для создания модели разных форм острого панкреатита в ткань поджелудочной железы крыс вводят разные концентрации раствора неионного детергента Тритона X-100 (1-5%) в диапазоне доз от 0,2 до 0,4 мл (описан Э. С. Гульянц с соавт.) [11]. Недостаток данного способа в том, что Тритон X-100, как и вся группа неионных детергентов, не реагирует напрямую с белками, а лишь образует с ними комплексы, соответственно, процесс сольubilизации мембраны, выхо-

да активаторов протеолитических ферментов и аутолиза поджелудочной железы идет менее активно, что свидетельствует о неполном соответствии этиопатогенезу развития ОДП [12].

Нами разработанный способ также заключается в использовании детергента, но лишен вышеуказанных недостатков. Он заключается в однократном введении в ткань поджелудочной железы ионного детергента додецилсульфата натрия (ДСН) в экспериментально подобранных концентрациях (10 и 20%, соответственно; заявка на патент № а20240092, дата приоритета: 16.04.2024). Данное вещество не только солюбилизирует билипидный слой, но также напрямую реагирует с молекулами мембранных белков и осуществляет их денатурацию, при этом увеличивается количество дефектов в клеточной мембране [12, 13]. Исходя из механизма действия ДСН, есть основание предположить, что его использование ускоряет аутолитические процессы в поджелудочной железе.

Для моделирования ОДП всех крыс разделили на 3 группы: группа № 1 – выполнение лапаротомии без моделирования ОДП (реакция на хирургическое вмешательство) (18 особей), группа № 2 – моделирование ОДП с помощью 10% раствора ДСН (18 особей), группа № 3 – моделирование ОДП с помощью 20% раствора ДСН (18 особей). Эксперимент осуществляли следующим образом. В асептических условиях под общим обезболиванием (внутримышечная инъекция кетамина в дозировке 20 мг/кг) после обработки операционного поля выполняли верхнесрединную лапаротомию. В рану выводили желудок, селезенку и желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы. Одноразовым инсулиновым шприцом в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы производили 3 инъекции раствора ДСН соответствующей концентрации по 0,1 мл на равноудаленном расстоянии друг от друга. После инъекций органы погружали в брюшную полость. Затем выполняли контроль гемостаза и послойное ушивание передней брюшной стенки отдельными узловыми швами. Рану обрабатывали 5% спиртовым раствором йода. Длительность оперативного вмешательства в среднем составляла 15 минут. После операции животные находились под наблюдением в условиях индивидуального размещения, свободного доступа к пище и воде. Крыс выводили из эксперимента через 24 (1 сутки), 96 (4 суток) и 192 (8 суток) часа путем передозировки тиопентала натрия с последующим анализом макроскопических изменений при ОДП и забором всей ткани поджелудочной железы для проведения патогистологического исследования. Погибшие животные также считались выведенными из эксперимента, их поджелудочная железа также подвергалась патоморфологическому анализу. Животные, погибшие после

предыдущих контрольных суток, причислялись к группе следующих контрольных суток. Забранные образцы фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина при температуре 37°C в объеме, превышающем в 7 раз объем ткани поджелудочной железы. После этого исследуемый материал обезживали 70% спиртом и помещали в жидкий парафин. Из парафиновых блоков с помощью микротома изготавливались срезы толщиной 6 мкм (по 5 срезов для одной особи), которые затем окрашивались гематоксилин-эозином. Полученные микропрепараты оценивались методом световой микроскопии на нескольких увеличениях ($\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$), выполнялось фотографирование микроскопических изменений в поджелудочной железе. Определение площади количественных показателей выполнялось с использованием окулярного микрометра. Обработка полученных результатов проводилась следующим образом.

Для анализа патогистологических данных нами предложена специальная таблица с оценкой по визуально-аналоговому принципу (ВАП). Характерные для ОДП изменения были разделены на 4 категории с соответствующими показателями: расстройства кровообращения (отек, полнокровие, тромбозы, кровоизлияния), некрозы (жировые, тканевые в поджелудочной железе, секвестрация), воспаление (демаркационное в клетчатке, демаркационное в поджелудочной железе, гнойное в клетчатке, гнойное в поджелудочной железе), репарация (продуктивное воспаление и грануляционная ткань, фиброз, атрофия, липоматоз). Первые 3 категории относятся к повреждению поджелудочной железы, категория репарации характеризует восстановительные процессы в органе. С целью повышения объективизации морфологических изменений и их математической обработки с последующим статистическим анализом нами предложено рассчитывать индекс категории. Каждый из показателей оценивался в баллах от 0 до 4 согласно таблице. После оценки патогистологических изменений у животных баллы показателей отдельной крысы внутри категории суммировались. Средние значения сумм трактовались как индекс категории (индекс расстройств кровообращения (ИРК), индекс некрозов (ИН), индекс воспаления (ИВ) и индекс репарации (ИР), соответственно). Далее соответствующие индексы категорий по отдельности сравнивались между исследуемыми группами крыс на контрольные сутки (табл. 1).

Статистическая обработка полученных данных производилась в программе «Statistica 10». Описательные статистики численных показателей в группах приведены в виде « $M \pm SD$ », где « M » – среднее арифметическое, « SD » – стандартная ошибка показателя. Нормальность распределений показателей проверялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Сравнение

Таблица 1. – Порядок оценки гистологических показателей с учетом степени выраженности признака
Table 1. – The procedure for assessing histological parameters taking into account the severity of the sign

Категория показателей	Показатель	Баллы				
		0	1	2	3	4
Расстройства кровообращения	Отек	нет	до 25%	до 50%	субтотальный	тотальный
	Полнокровие	нет	очаговое	слабое	умеренное	выраженное всех сосудов
	Тромбозы	нет	в единичных сосудах	очаговые	множественные	распространенные
	Кровоизлияния	нет	мелкоочаговые	до 25%	до 50%	тотальное пропитывание железы кровью
Некрозы	Жировые	нет	мелкоочаговые в клетчатке	мелкоочаговые в клетчатке и железе	распространенные в клетчатке и очаговые в железе	тотальные в клетчатке и очаговые в железе
	Тканевые в ПЖ	нет	мелкоочаговые	до 25%	до 50%	панкреонекроз (более 50%)
	Секвестрация	нет	очаговый краевой некроз	отграничение лейкоцитарным валом	отграничение фиброзной тканью	отторжение секвестра
Воспаление	Демаркационное в клетчатке	нет	очаговое	Слабовыраженное	умеренно выраженное	выраженное
	Демаркационное в ПЖ	нет	очаговое	Слабовыраженное	умеренно выраженное	выраженное
	Гнойное в клетчатке	нет	мелкоочаговое	до 25%	до 50%	разлитое гнойное воспаление (более 50%)
	Гнойное в ПЖ	нет	мелкоочаговое	до 25%	до 50%	диффузный гнойный панкреатит (более 50%)
Репарация	Продуктивное воспаление и грануляционная ткань	нет	очаговое продуктивное воспаление	распространенное продуктивное воспаление	появление грануляционной ткани	распространенная зрелая грануляционная ткань
	Фиброз	нет	мелкоочаговый	до 25%	до 50%	субтотальный
	Атрофия	нет	мелкоочаговый	до 25%	до 50%	распространение по всей железе
	Липоматоз	нет	единичные мелкие фокусы	распространенные мелкие фокусы	крупноочаговые фокусы	обширные поля липоматоза

численного показателя между 3 группами выполнялось при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) для независимых выборок с предварительной проверкой при помощи критерия Ливене гипотезы об отсутствии различий в групповых дисперсиях показателя. Если ANOVA указывал на наличие статистически значимых различий между как минимум 2 средними, проводились попарные апостериорные сравнения средних по критерию Тьюки. При данных попарных сравнениях р-значения корректировались методом Холма-Бонферрони, а уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При выполнении оперативного вмешательства у животных 1 группы в послеоперационном периоде летальность составила 0 особей (0%), во 2 группе погибли 3 крысы (16,67%), в 3 группе – 12 животных (66,66%) (табл. 2). На аутопсии погибших животных во 2 группе поджелудочная железа была серого цвета, в брюшной полости отмечались наличие незначительного количества серозного выпота и умеренно выраженный спаечный процесс. У животных группы № 3 наблюдался тотальный панкреонекроз (поджелудочная железа и околопанкреатическая клетчатка были серо-черного цвета), выраженный

спаечный процесс в брюшной полости с мутным геморрагическим выпотом.

Таблица 2. – Показатели летальности при ОДП через 24, 96 и 192 часа между исследуемыми группами

Table 2. – Mortality rate for ADP at 24, 96 and 192 hours between studying groups

Группа	Летальность через 24 часа, N (p%)	Летальность через 96 часов, N (p%)	Летальность через 192 часа, N (%)
Группа 1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Группа 2	0 (0%)	2 (11,11%)	1 (5,56%)
Группа 3	2 (11,11%)	4 (22,22%)	6 (33,33%)
Уровень статистической значимости при попарном сравнении групп	—	—	гр. 1-гр. 3** гр. 2-гр. 3*

Примечание: N – абсолютная частота; p – относительная частота (в %); гр. 1 – группа № 1, гр. 2 – группа № 2, гр. 3 – группа №3; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; «—» – статистически значимые различия между группами не выявлены.

Анализ летальности в трех группах на 1 и 4-е сутки показал отсутствие статистически значимых различий между группами. В то же время наблюдается статистически значимое увеличение летальности в группе № 3 на 8-е сутки в сравнении с группой № 1 и группой № 2 ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно), что говорит о развитии у этих крыс ОДП тяжелой степени.

При оценке патогистологических изменений через 24 часа в группе № 1 определяется нормальная ткань поджелудочной железы с сохраненной ацинарной структурой и мелкими очагами лейкоцитарной инфильтрации (гнойно-воспаления), незначительным отеком и полнокровием сосудов (реакция на хирургическое вмешательство). В группе № 2 наблюдаются наличие распространенных некрозов в поджелудочной железе и околопанкреатической клетчатке, незначительный интерстициальный отек и полнокровие сосудов, единичные тромбозы, умеренное гнойное воспаление, нарушение ацинарной структуры поджелудочной железы, что соответствует средней степени тяжести острого деструктивного панкреатита (рис. 1, 2).

В группе 3 через сутки наблюдаются тотальный некроз ткани поджелудочной железы и околопанкреатической клетчатки, полное отсутствие структуры ацинусов, слабовыраженные сосудистые реакции (в основном за счет одного компонента – кровоизлияний), скудное гнойное

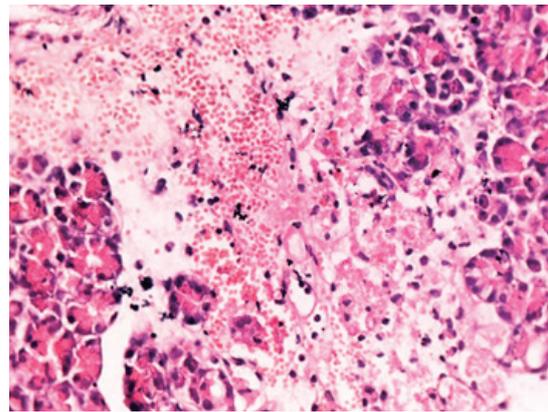


Рисунок 1. – Ткань поджелудочной железы с мелкими фокусами некроза и очаговыми кровоизлияниями. $\times 400$
Figure 1. – Pancreatic tissue with small foci of necrosis and focal hemorrhages. $\times 400$

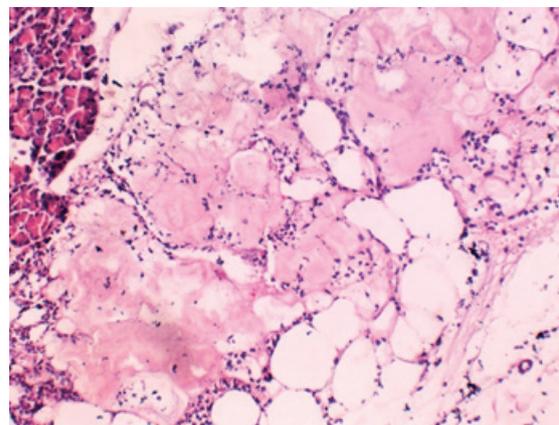


Рисунок 2. – Парапанкреатическая клетчатка с жировыми некрозами и слабовыраженным перифокальным воспалением. $\times 200$
Figure 2. – Parapancreatic tissue with fat necrosis and mild perifocal inflammation. $\times 200$

воспаление, что соответствует тяжелой степени ОДП. При исследовании патоморфологических изменений по ВАП наблюдается следующая картина (табл. 3).

В группе № 2 по сравнению с группами № 1 и № 3, соответственно, виден статистически значимый рост ИРК ($p < 0,001$) и ИВ ($p < 0,001$), вместе с тем ИВ в группе № 3 выше, чем в группе № 1 со статистически значимой разницей ($p < 0,001$). Кроме того, в группе № 3 имеется статистически значимое повышение ИН относительно групп № 1 ($p < 0,001$) и № 2 ($p < 0,05$), при этом ИН в группе № 2 также статистически значимо выше контрольной группы № 1 ($p < 0,001$). Во всех анализируемых группах через 24 часа признаки репарации отсутствовали (ИР=0±0).

Через 96 часов (4 суток) лейкоцитарная инфильтрация и сосудистые реакции в контрольной группе № 1 уменьшаются. Тем временем в группе № 2 отмечается усиление сосудистых реакций (нарастание отека, полнокровия сосудов, увеличение количества тромбозов и кровоизлияний), нарастание гнойного демаркационного вос-

Таблица 3. – Микроскопические изменения по ВАП в анализируемых группах через 24 часа (1 сутки)
Table 3. – Microscopic changes in VAP in the analyzed groups after 24 hours (1 day)

Индекс категории	Группа № 1, M±SD	Группа № 2, M±SD	Группа № 3, M±SD	Статистически значимые различия между группами (по критерию Тьюки)
Индекс расстройств кровообращения	0.67±0.82	5.17±0.98	1.33±0.52	F=55.877, df1=2, df2=15, p***; гр.1-гр.2***, гр.2-гр.3***
Индекс некрозов	0±0	6.83±1.47	8.8±1.2	F=109.292, df1=2, df2=15, p***; гр.1-гр.2***, гр.1-гр.3***, гр.2-гр.3*
Индекс воспаления	1.17±0.41	5.33±0.82	2.67±0.82	F=53.444, df1=2, df2=15, p***; гр.1-гр.2***, гр.1-гр.3**, гр.2-гр.3***
Индекс репарации	0±0	0±0	0±0	—

Примечание: M – среднее арифметическое вариационного ряда, SD – стандартное отклонение; Статистики однофакторного дисперсионного анализа для независимых выборок: F – F-отношение Фишера, df1 – число степеней свободы числителя, df2 – число степеней свободы знаменателя, p – уровень статистической значимости F-отношения; попарные апостериорные сравнения групп выполнены по критерию Тьюки; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; гр. 1 – группа № 1, гр. 2 – группа № 2, гр. 3 – группа № 3; «—» – статистически значимые различия не выявлены.

паления в клетчатке и поджелудочной железе, появление очагового продуктивного воспаления вокруг некрозов (рис. 3).

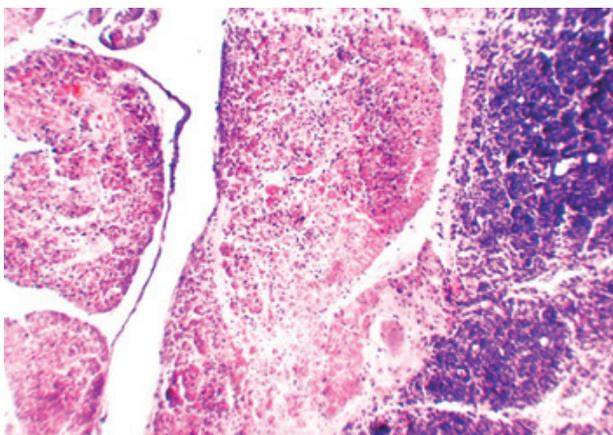


Рисунок 3. – Очаговый некроз паренхимы поджелудочной железы с наличием демаркационного воспаления и умеренной сосудистой реакцией. ×100
Figure 3. – Focal necrosis of the pancreatic parenchyma with the presence of demarcation inflammation and moderate vascular reaction. ×100

К 4-м суткам у животных группы 3 явных признаков организации полей некроза не наблюдается, сосудистые реакции и гнойное демаркационное воспаление скудно выражены. При исследовании патогистологических признаков по ВАП характерны нижеприведенные данные (табл. 4).

В группе № 2 отмечается повышение всех индексов (ИРК, ИН, ИВ, ИР) относительно групп № 1 и № 3 с сохранением статистически значимой разницы. В группе № 3 статистически значимо только увеличение ИН и ИВ по сравнению с контрольной группой № 1 ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно). Также необходимо отметить наличие репаративных процессов на 4-е сутки в группе № 2, которые отсутствуют в группах № 1 и № 3 в принципе.

На 8-е сутки в группе № 1 на месте мелких очагов гнойного воспаления появляется продук-

тивное воспаление, впоследствии замещающее мелкими участками фиброза.

К 8-м суткам в группе 2 уменьшаются признаки расстройств кровообращения (отек, тромбозы, полнокровие, кровоизлияния), гнойное воспаление постепенно заменяется продуктивным и грануляционной тканью, нарастает количество участков фиброза, атрофии и мелких фокусов липоматоза, которые ограничивают имеющиеся зоны некроза в ткани поджелудочной железы и околопанкреатической клетчатки (рис. 4).

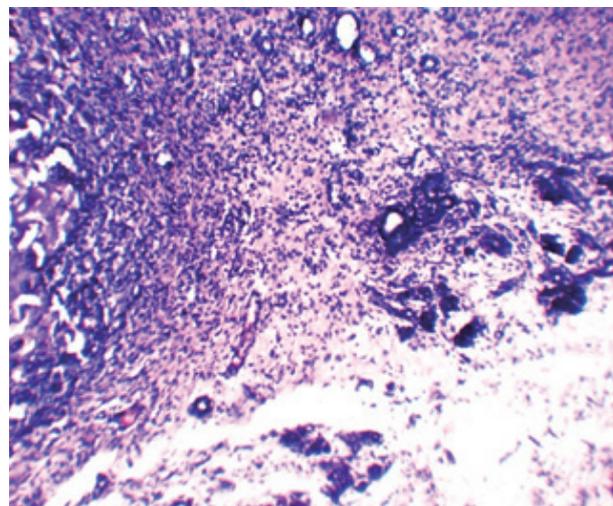


Рисунок 4. – Обширные поля фиброза в поджелудочной железе с инкапсуляцией жировых некрозов и участками атрофии в железе, ×100
Figure 4. – Extensive fields of fibrosis in the pancreas with encapsulation of fatty necrosis and areas of atrophy in the gland, ×100

К 8-м суткам выживших животных в группе № 3 не было: 2 особи погибли на 5-е сутки, 4 крысы – на 6-е сутки. На патоморфологическом исследовании по-прежнему наблюдается тотальный некроз в железе и околопанкреатической клетчатке с отсутствием признаков организации. При оценке по ВАП отмечается снижение сосу-

Таблица 4. – Микроскопические изменения по ВАП в анализируемых группах через 96 часов (4 суток)
Table 4. – Microscopic changes in VAP in the analyzed groups after 96 hours (4 days)

Индекс категории	Группа № 1, M±SD	Группа № 2, M±SD	Группа № 3, M±SD	Статистически значимые различия между группами (по критерию Тьюки)
Индекс расстройств кровообращения	2.17±1.17	8±2.1	1.83±1.72	F=24.79, df1=2, df2=15, p***; гр.1-гр.2***, гр.2-гр.3***
Индекс некрозов	0±0	6.83±1.17	9.8±1	F=195.929, df1=2, df2=15, p***; гр.1-гр.2***, гр.1-гр.3***, гр.2-гр.3***
Индекс воспаления	1±0.89	6.33±1.03	3.33±1.51	F=31.129, df1=2, df2=15, p***; гр.1-гр.2***, гр.1-гр.3**, гр.2-гр.3**
Индекс репарации	0±0	1.5±1.05	0±0	F=12.273, df1=2, df2=15, p***; гр.1-гр.2**, гр.2-гр.3**

Примечание: M – среднее арифметическое вариационного ряда, SD – стандартное отклонение; статистики однофакторного дисперсионного анализа для независимых выборок: F – F-отношение Фишера, df1 – число степеней свободы числителя, df2 – число степеней свободы знаменателя, p – уровень статистической значимости F-отношения; попарные апостериорные сравнения групп выполнены по критерию Тьюки; * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001; гр. 1 – группа № 1, гр. 2 – группа № 2, гр. 3 – группа № 3.

Таблица 5. – Микроскопические изменения по ВАП в анализируемых группах через 192 часа (8 суток)
Table 5. – Microscopic changes in VAP in the analyzed groups after 192 hours (8 days)

Индекс категории	Группа № 1, M±SD	Группа № 2, M±SD	Группа № 3, M±SD *на 6 сутки	Статистически значимые различия между группами (по критерию Тьюки)
Индекс расстройств кровообращения	1.17±0.41	1.67±1.21	1.67±1.21	—
Индекс некрозов	0±0	6.5±1.64	9.3±1,0	F=109.425, df1=2, df2=15, p***; гр.1-гр.2***, гр.1-гр.3***, гр.2-гр.3**
Индекс воспаления	0.17±0.41	8±1.7	1.5±1.05	F=77.746, df1=2, df2=15, p***; гр.1-гр.2***, гр.2-гр.***
Индекс репарации	2±1.1	7.17±1.47	0.83±0.75	F=51.992, df1=2, df2=15, p***; гр.1-гр.2***, гр.2-гр.3***

Примечание: M – среднее арифметическое вариационного ряда, SD – стандартное отклонение; статистики однофакторного дисперсионного анализа для независимых выборок: F – F-отношение Фишера, df1 – число степеней свободы числителя, df2 – число степеней свободы знаменателя, p – уровень статистической значимости F-отношения; попарные апостериорные сравнения групп выполнены по критерию Тьюки; * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001; гр. 1 – группа № 1, гр. 2 – группа № 2, гр. 3 – группа № 3; «—» – статистически значимые различия не выявлены.

дистых реакций и нарастание репаративных процессов (табл. 5).

Учитывая снижение сосудистых реакций в группах № 1 и № 2 к 8-м суткам, их отсутствие в группе № 3 к 6-м суткам, при сравнении ИРК выявлено отсутствие статистически значимой разницы между группами. В группе № 3 отмечается статистически значимое увеличение ИН относительно групп № 1 и № 2 (p<0,001 и p<0,01, соответственно). Причем в группе № 2 ИН статистически значимо выше группы № 1 (p<0,001). Также в группе № 2 к 8-м суткам остается высоким ИВ и наряду с этим увеличивается ИР (статистически значимая разница в сравнении с группами № 1 и № 3 – p<0,001).

В группе 2 в сравнении с группой 3 более выражены демаркационное гнойное воспаление и сосудистые реакции, организация участков некроза идет более активно за счет наличия более выраженных сосудистых реакций, зон демаркационного воспаления, постепенно сменяющегося продуктивным воспалением и грануляционной

тканью, а затем формированием зон фиброза, атрофии и мелких фокусов липоматоза.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что в группе 2 в сравнении с группой 3 более выражены демаркационное гнойное воспаление и сосудистые реакции, организация участков некроза идет более активно за счет зон демаркационного воспаления, постепенно сменяющихся продуктивным воспалением и грануляционной тканью, а затем формированием зон фиброза, атрофии и мелких фокусов липоматоза. В свою очередь в группе № 3 при развитии тотального некроза железы с прилежащей клетчаткой организации не происходит, сосудистые реакции выражены слабо, в основном за счет кровоизлияний. Кроме того, группа № 3 характеризуется высокой летальностью и, как следствие, невозможностью прогнозирования отдаленных результатов при вероятном испытании лекарственных средств. Вышеперечисленные патоморфологические изменения и показатели летальности позволяют сделать заключение

о том, что группа № 3 не является пригодной в качестве использования модели ОДП у крыс. В то же время группа № 2 отличается низкой летальностью, сопоставимой с таковой в группе контроля, и характерными для ОДП изменениями в патоморфологической картине. Соответственно, данная модель ОДП может быть использована для апробации новых методов лечения ОДП.

Выводы

1. Анализ патоморфологических данных в разные сроки развития ОДП в эксперименте позволил все изменения разделить на 4 категории. Предложенный индекс категории предоставляет возможность проводить статистическую обработку полученных показателей с целью определения тяжести ОДП, а также перспективы оценки

эффективности возможного лечения ОДП новыми способами.

2. При анализе исследуемых групп между собой выявлено, что индекс расстройств кровообращения, индекс воспаления и индекс репарации более выражены при использовании 10% раствора ДСН со статистически значимой разницей ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно), что характеризует острый деструктивный панкреатит средней степени тяжести.

3. При применении 20% раствора ДСН статистически значимо выше индекс некрозов и летальность ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно) при низком индексе расстройств кровообращения, индексе воспаления и индексе репарации, что говорит о развитии тяжелой степени острого деструктивного панкреатита.

References

- Ibadov RA, Abdullajanov BR, Ibragimov SH, Nishanov MF. Tjzhelyj ostryj pankreatit. Vyor lechebnoj taktiki [Severe acute pancreatitis. Choice of treatment tactics]. *Vestnik Nacionalnogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center]. 2020;15(4):29-33. doi: 10.25881/bpnmsc.2020.29.23.006. edn: HGCTT. (Russian).
- Syshikov DS. Taktika hirurgicheskogo lechenija bolnyh s ostrym pankreatitom [Surgical treatment tactics for patients with acute pancreatitis]. *Izvestija Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii* [Russian Military Medical Academy Reports]. 2020;39(Suppl 1):255-257. doi: 10.17816/rmmar43448. (Russian).
- Leonard-Murali S, Lezotte J, Kalu R, Blyden DJ, Patton JH, Johnson JL, Gupta AH. Necrotizing pancreatitis: A review for the acute care surgeon. *Am J Surg*. 2021;221(5):927-934. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.027.
- Lee DW, Cho CM. Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;11(58):787. doi: 10.3390/medicina58060787.
- Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1212-1226. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.071.
- Imaeva AK, Mustafin TI, Sharafutdinova LA. Patomorfologicheskaja karakteristika strukturyh i funkcionalnyh izmenenij podzheludochnoj zhelezy i parapankreaticheskoj zhirovoj tkani pri ostrom destruktivnom pankreatite. In: Chirskij VS, editor. *Aktualnye voprosy patologicheskoy anatomii v miroe i voennoe vremya*. Sbornik nauchnyh trudov Vserossijskoj konferencii; 2022 Apr. 22, Sankt-Peterburg. Sankt-Peterburg: BSMU; 2022. p. 25-30. edn: HDTAPI. (Russian).
- Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Murine Models of Acute Pancreatitis: A Critical Appraisal of Clinical Relevance. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2794. doi: 10.3390/ijms20112794.
- Shalimov SA, Radzihovskij AP, Kejsevich LV. Rukovodstvo po eksperimentalnoj hirurgii. Moskva: Medicina; 1989. Ch. 10, Modelirovanie zabolevanij organov pishhevarenija; p. 169-207. (Russian).
- Koleshko SV, Lis RE. Modelirovanie patologicheskikh processov v podzheludochnoj zheleze, maksimalno priblizennyh k klinicheskoj praktike [Modeling of pathological processes in the pancreas, as close as possible to clinical practice]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2009;2(26):159-162. EDN: QAUUDF. (Russian).
- Wiley MB, Mehrotra K, Bauer J, Yazici C, Bialkowska AB, Jung B. Acute Pancreatitis: Current Clinical Approaches, Molecular Pathophysiology, and Potential Therapeutics. *Pancreas*. 2023;52(6):e335-e343. doi: 10.1097/MPA.0000000000002259.
- Guljanc ES, Lukash NA, Tkacheva TN, Surgutanova TA, Kalmykova JuA, inventors; Rostov Medical Institute, assignee. Metod modelirovanija pankreatita. SU patent 1327152. 1987 Jul 30. (Russian).
- Danko K, Lukasheva E, Zhukov VA, Zgoda V, Frolov A. Detergent-Assisted Protein Digestion-On the Way to Avoid the Key Bottleneck of Shotgun Bottom-Up Proteomics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13903. doi: 10.3390/ijms232213903.
- Leontev VN, Ahramovich TI. Biohimija. Laboratornyj praktikum. Minsk: BGTU; 2008. 214 p. (Russian).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторе:

Масюкевич Алексей Игоревич, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: masyukevich1998@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3514-9000

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

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about author:

Masyukevich Alexey, Grodno State Medical University e-mail: masyukevich1998@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3514-9000

Поступила: 06.08.2024

Принята к печати: 03.10.2024

Received: 06.08.2024

Accepted: 03.10.2024