

## РІВЕНЬ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ТА ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НОВОГО МЕТОДУ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

©Л. В. Шкробот

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

**РЕЗЮМЕ.** В експерименті на щурах вивчали рівень ендогенної інтоксикації за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів і сорбційною ємністю еритроцитів в динаміці прогресування низької тонкокишкової непрохідності. Отримані дані зіставляли з результатами морфологічних досліджень, а також з даними, отриманими після відновлення прохідності шлунково-кишкового тракту без застосування коригуючого впливу та із застосуванням нового оригінального способу корекції. Встановлено, що при низькій тонкокишкової непрохідності рівень ендогенної інтоксикації поступово наростає за всіма показниками. Відновлення прохідності без корекції на перших порах не приводить до зниження рівня ендогенної інтоксикації, а навіть навпаки, поглиблює її. Застосування нового оригінального способу корекції дозволяє за рахунок поступового і плавного відновлення прохідності тонкої кишки зменшити інтенсивність морфологічних змін зі сторони її судинного русла і тим самим запобігти наростанню рівня ендогенної інтоксикації у реперфузійному періоді.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** кишкова непрохідність, ендогенна інтоксикація, реперфузія

**Вступ.** За сучасними уявленнями, що базуються на останніх досягненнях науки, клінічний перебіг і прогноз багатьох захворювань внутрішніх органів у значній мірі залежить від ступеня розвитку ендогенної інтоксикації. Синдром ендогенної інтоксикації за своїми проявами характеризується як невідповідність між утворенням і виведенням продуктів як нормального, так і патологічного метаболізму [1, 2]. Дані багатьох досліджень дозволяють визначити цей синдром як неспецифічну реакцію у відповідь на вплив різноманітних за своєю природою та дією етіологічних факторів, оскільки вона розвивається за однаковими механізмами і приводить у кінцевому результаті до ідентичних уражень клітин [3, 4, 5].

Якраз при гострій кишковій непрохідності кишечник внаслідок втрати своїх бар'єрних властивостей стає основним джерелом ендогенної інтоксикації з наступним розвитком як ентеральної, так і поліорганної недостатності [6, 7, 8].

**Мета дослідження:** встановити рівень ендогенної інтоксикації в динаміці моделювання гострої тонкокишкової непрохідності, при відновленні прохідності травного тракту і застосуванні нового способу корекції реперфузійного синдрому.

**Матеріал і методи дослідження.** Експерименти виконані на 72 безпородних білих лабораторних щурах-самцях, які були поділені на чотири групи: одна контрольна (8 тварин) і три експериментальних. Щурам першої експериментальної групи (32 тварини) під внутрішньом'язовим загальним кетаміновим наркозом моделювали гостру низьку обтураційну кишкову непрохідність шляхом перев'язування тонкої кишки шовковою лігатурою на 5 см вище від її впадання в сліпу. Тваринам другої експериментальної групи (16 щурів) через 48 годин від початку експерименту прово-

дили релапаротомію, після чого знімали накладену попередньо лігатуру і відновлювали прохідність травного тракту. Тваринам третьої експериментальної групи (16 щурів) через 48 годин від початку експерименту також проводили релапаротомію, але перед усуненням причини звуження на кишку вище від місця обтурації накладали дві кетгутуових лігатури різної товщини з інтервалом в 1 см між ними, звужуючи першою лігатурою кишку до рівня її діаметра, який вона набувала нижче від обтурації, а другий – до діаметра тонкої кишки в нормі, з метою запобігання реперфузійним змінам [9]. Після операції тварини перебували без їжі з достатнім забезпеченням водою.

Одним із маркерів ендогенної інтоксикації і її неспецифічним індикатором є накопичення в крові молекул середньої маси [4, 5]. Це – гетерогенна група речовин, яка включає складні пептиди, нуклеотиди, деякі гуморальні регулятори (інсулін, глюкагон, спермін, вітаміни), речовини вуглеводної природи, похідні глюкуронової кислоти та деяких спиртів і інші неідентифіковані складові. Всі вони є нормальними продуктами метаболізму, однак збільшення їх концентрації у крові при посиленні продукції чи зниженні виведення є причиною розвитку клінічних проявів ендогенної інтоксикації [10, 11].

Для встановлення рівня молекул середньої маси використовували метод Н. І. Габріелян та співавт. [12], згідно з яким досліджували периферійну кров лабораторних щурів контрольної групи, а також першої експериментальної через 12, 24, 48 та 72 години від початку моделювання тонкокишкової непрохідності. З метою вивчення впливу реперфузії і ефективності запропонованого методу її корекції забирали також кров через 12 та 24 години реперфузійного періоду у тва-

рин другої і третьої експериментальних груп. При цьому визначали дві фракції середньомолекулярних пептидів (СМП): тих, що містять ароматичні амінокислоти (виявлені при спектрофотометрії з довжиною хвилі 280 нм) та тих, які не містять ароматичних амінокислот (виявлені при довжині хвилі спектрофотометра 254 нм) [13].

Сорбційну ємність еритроцитів (СЄЕ) досліджували за методикою А. А. Тоғанбаєва [14]. До 1,0 мл двічі відмитих потрійним об'ємом фізрозчину еритроцитів додавали 3,0 мл 0,025 % розчину вітального барвника метиленового синього. Після 30-хвилинної інкубації взірці центрифугували при 1500 об./хв протягом 10 хв. Оптичну щільність супернатанта в експериментальному взірці та контролі, що містив замість еритроцитів 1,0 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, вимірювали на КФК-2 при довжині хвилі 630 нм проти фізіологічного розчину в кюветі з довжиною оптичного шляху 10,0 мм. Оцінювали кількість не поглиненого еритроцитами барвника, а те, що сорбувалося всередині клітини (А), розраховували за наступною формулою:

$$A (\%) = 100 - E_{op} \cdot 100 / E_k,$$

де  $E_{op}$  – оптична щільність дослідної роботи;  
 $E_k$  – оптична щільність контролю.

Для гістологічного дослідження вирізали шматочки із середніх відділів тонкої кишки. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, за Вейгертом та за Ван Гізон. Всі експериментальні дослідження проводили з дотриманням «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин».

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Різницю між порівнювальними морфометричними параметрами визначали за Стьюдентом.

**Результати й обговорення.** Результати проведених морфологічних і біохімічних досліджень досить тісно корелювали між собою. Так, при гістологічному дослідженні у 12-годинний термін мо-

делювання тонкокишкової непрохідності привертати увагу досить виражене венозне повнокрів'я, особливо в судинах підслизової основи, і практична відсутність формених елементів крові у просвіті артерій. Їх внутрішні еластичні мембрани при цьому були помірно складчастими. Слизова оболонка залишалася без особливих змін. Децю зменшувалася товщина підслизової основи і м'язової оболонки за рахунок їх розтягування вмістом.

В терміни від 24 до 48 годин від початку експерименту виявлені у попередній строк зміни поступово наростали. Посилювалося венозне повнокрів'я. Однак, артерії продовжували залишатися малокровними. У них нерідко, особливо в дрібних артеріях і артеріолах, спостерігалось потовщення стінок за рахунок набряку і підвищення тону м'язових оболонок. Набряклими виглядали і клітини ендотеліальної вистилки, ядра яких у багатьох місцях випиналися у просвіт судин. Продовжувалося стоншення м'язової оболонки. Підслизова основа була помірно розширена за рахунок набряку.

Через 72 години при гістологічному дослідженні оболонки стінки кишки виглядали значно стоншеними за рахунок перерозтягування вмістом і дистрофічно-атрофічних змін у гладком'язових волокнах та структурних елементах слизової оболонки. Ворсини слизової при цьому були нерідко із зруйнованими апікальними частинами. Просвіт як артерій, так і вен виглядав розширеним, подекуди він був заповнений форменими елементами крові. Внутрішні еластичні мембрани артерій згладжені, місцями розволокнені, зовнішні еластичні мембрани потовщені. Нерідко можна було спостерігати наявність пристінкових тромбів, як у просвіті вен, так і артерій.

Відповідно до цього протягом всього терміну експерименту прогресивно наростав рівень показників ендогенної інтоксикації (табл. 1). І якщо впродовж перших 12 годин таке наростання було лише тенденцією, то вже через 24 години всі по-

Таблиця 1. Стан ендогенної інтоксикації у щурів за умов моделювання гострої тонкокишкової непрохідності та відновлення прохідності тонкої кишки без застосування та із застосуванням хірургічної корекції ( $M \pm m$ )

Характер і тривалість експерименту		Параметри		
		СМП 254	СМП 280	Еритроцитарний індекс
Контроль		0,379±0,008	0,372±0,007	38,66±0,72
Кишкова непрохідність	12 годин	0,397±0,007	0,395±0,010	42,55±1,10
	24 години	0,443±0,007*	0,432±0,009*	62,24±1,34**
	48 годин	0,483±0,006**	0,493±0,010**	72,84±1,18**
	72 години	0,511±0,011**	0,507±0,009**	79,27±2,06**
Реперфузія	12 годин	0,526±0,009**	0,536±0,008**	83,55±1,75**(*)
	24 години	0,491±0,010**	0,488±0,016*	73,95±1,38**
Реперфузія з корекцією	12 годин	0,477±0,006**	0,486±0,009**	72,41±1,18**[*]
	24 години	0,437±0,005*(*)[*]	0,423±0,007*(*)	61,01±1,35*(*)[*]

Примітка: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  порівняно з контролем; (\*) –  $p < 0,05$  порівняно з 48-годинною непрохідністю; [\*] –  $p < 0,05$  порівняно з аналогічним терміном реперфузії без корекції.

казники достовірно відрізнялися від контрольного рівня, перевищуючи його на 16–17 % за СМП та на 61 % за еритроцитарним індексом. Через 48 годин така різниця вже складала 27–32 % і 88 %, а до кінцевого терміну експерименту (72 години від його початку) вона сягала 35–36 % за СМП, а еритроцитарний індекс перевищував контрольний рівень більше ніж удвічі.

Відновлення прохідності травного каналу після його попередньої 48-годинної оклюзії на перших порах не приводило до покращення кровообігу в судинах тонкої кишки. Навпаки, виявлені попередньо розлади поглиблювалися. Вже через 12 годин після відновлення прохідності тонкої кишки це проявлялося посиленням спастичних реакцій у дрібних артеріях і артеріолах з подальшим різким зниженням їх пропускної спроможності за рахунок прогресуючого звуження просвіту. У тканинах стінки тонкої кишки наростав набряк підслизової оболонки та виявлялися вогнища поліморфноклітинної інфільтрації. Проте вже через 24 години постреперфузійного періоду при світло-оптичному дослідженні стінки тонкої кишки можна було спостерігати процеси відновлення її структур з частковим відновленням стану кровоносного русла і зменшенням набряку підслизової основи.

Співзвучно із цим, протягом перших 12 годин показники ендогенної інтоксикації, незважаючи на відновлення прохідності тонкої кишки, також продовжували наростати з достовірним перевершенням контрольного рівня вже на 39–44 % за СМП і на 116 % за еритроцитарним індексом та одночасним перевершенням рівня 48-годинної непрохідності на 8–9 % і 15 % відповідно. Однак вже через 24 години реперфузійного періоду разом із процесами структурного відновлення елементів стінки тонкої кишки спостерігалася тенденція і до зниження рівня ендогенної інтоксикації у напрямку до контрольних цифр.

На відміну від цього, при застосуванні запропонованого нами методу корекції в реперфузій-

ному періоді суттєвого погіршення кровопостачання чи відчутних морфофункціональних змін в стінці кишки протягом перших 12 годин не відбувалося, а подальше відновлення структур у наступні терміни відбувалося значно інтенсивніше. Динаміка рівня ендогенної інтоксикації також відрізнялася від такої у тварин з реперфузією без корекції. Рівень ендогенної інтоксикації при цьому не підвищувався і залишався протягом перших 12 годин майже незмінним. Через 24 години він помітно знижувався, і хоча ще продовжував достовірно перевищувати контрольний рівень, водночас був достовірно нижчим, ніж у тварин з аналогічним терміном спостереження але без застосування коригувального впливу. Так, через 12 годин реперфузійного спостереження рівень показників ендогенної інтоксикації у тварин з корекцією був на 9–10 % нижчим за СМП і на 13 % за еритроцитарним індексом, через 24 години така різниця вже складала 11–13 % і 18 % відповідно. Тобто, поступове відновлення прохідності сприяло кращому відновленню кровообігу, меншому ураженню стінки тонкої кишки і тим самим сприяло швидшому зниженню рівня ендогенної інтоксикації. Це узгоджується із сучасними поглядами на те, що патохімічні порушення, які розвиваються при ендогенній інтоксикації, тісно взаємопов'язані із станом кровоносного судинного русла і функціональним станом органа [15].

**Висновки.** Сповільнення пасажу вмісту і більш плавне відновлення макроморфометричних параметрів тонкої кишки при застосуванні запропонованого нами способу відновлення її прохідності дозволяє уникнути виражених проявів реперфузійного синдрому за рахунок поступового відновлення органного кровообігу.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження можуть скласти основу для розробки і обґрунтування нових методів профілактики реперфузійного синдрому.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Norifumi N. Regulation of the Endocannabinoid System in Endotoxicosis of Conscious Guinea Pigs / N. Norifumi, N. Kayo, K. Masahito // Journal of Japanese Association for Acute Medicine. – 2005. – Vol. 16, № 5. – P. 218–226.

2. Вплив нейровітану на рівень генетично зумовленої гіпергомоцистинемії, ліпідів крові та ендогенної інтоксикації при ішемічному інсульті / В. М. Шевага, М. С. Білбрин, А. В. Кульмацький, Х. М. Ординська // Практикующому неврологу. – 2008. – №6 (22). – С. 3–8.

3. Іванюта Л. І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування / Л. І. Іванюта, І. О. Баранецька // Здоров'я жінчини. – 2006. – № 1 (25). – С. 252–256.

4. Шано В. П. Синдром ендогенной интоксикации / В. П. Шано, Е. А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 1 (25). – С. 3–8.

5. Duntau A. P. Mechanismus of endotoxiosis in pulmonary tuberculosis / A. P. Duntau, A. V. Efremov, V. V. Bakaev // Probl. Tuberc. – 2000. – № 10. – P. 37–39.

6. Новочадов В. В. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология / В. В. Новочадов, В. Б. Писарев. – Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005.

7. Півторак В. І. Морфологічні зміни тонкої кишки при експериментальній гострій кишковій непрохідності / В. І. Півторак, Є. В. Шапринський, С. В. Вернигородський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 57–60.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

8. Гвоздик Ю. А. Применение энтеросорбента «Атоксил» в лечении больных острой кишечной непроходимостью / Ю. А. Гвоздик // Арх. клин. и эксперим. медицины. – 2007. – Т. 16, № 1. – С. 32–34.

9. Герасимюк І. Є., Шкробот Л. В., Гойдало Т. Р. Спосіб відновлення прохідності тонкої кишки при странгуляційній кишковій непрохідності; Патент на винахід 99805 Україна МПК А61В17/00. Заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. № а 201200675 заявл. 23.01.2012; опубл. 25.09.2012, Бюл. № 18.

10. Матвеев С. Б. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме / С. Б. Матвеев, Т. Т. Спиридонова // Клин. Лабор. Диагностика. – 2003. – № 10. – С. 3–6.

11. Symonyan A. V. Evaluating sucyvalon activity under conditions of chronic endotoxycosis models in rats / A. V. Symo-

nyan, V. V. Novochadov, N. A. Symonyan // Pharmaceutical Chemistry journal. – 2007. – № 9. – Р. 9–11.

12. Габриэлян Н. И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови нефрологических больных / Н. И. Габриэлян, А. А. Дмитриев, Г. П. Кулаков // Клиническая медицина. – 1981. – № 10. – С. 38–43.

13. Определение содержания среднемoleкулярных пептидов в крови больных острым инфарктом миокарда / И. М. Корочкин, И. И. Чукаева, С. Н. Литвинова, Б. Л. Лурье // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 15–18.

14. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тоғанбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун, Р. И. Кирибжанова // Лабораторное дело. – 1988. – С. 22–24.

15. Корюкина И. П. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации / И. П. Корюкина – Пермь : ПГМА, 2005. – 39 с.

## **LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN EXPERIMENTAL ACUTE ILEUS SIMULATION AND IN APPLYING OF A NEW METHOD OF ITS CORRECTION**

**©L. V. Shkrobot**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

**SUMMARY.** In the experiment on rats examined the level of endogenous intoxication at blood levels middle-molecular peptides and the sorption capacity of red blood cells at the dynamics of progression of low intestinal obstruction. The received data were compared with the results of morphological studies, as well as data obtained after the restoration of patency of the gastrointestinal tract without correcting exposure and applying new original method of correction. There was estimated that at low intestinal obstruction the level of endogenous intoxication gradually increases in all indexes. The restoring of patency without correction primary does not lead to decrease of endogenous intoxication, but on the contrary deepens it. The application of new original method of correction allows due to the gradual and smooth restoration of patency of the small intestine to reduce the intensity of morphological changes on the part of the vascular route and thereby to prevent the rise of the level of endogenous intoxication in the reperfusion period.

**KEY WORDS:** intestinal obstruction, endogenous intoxication, reperfusion.