

В.И. Тихонов, М.Б. Плотников, С.В. Логвинов, М.Ю. Грищенко, Д.А. Шкатов

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСА НА ПРОЦЕССЫ СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

V.I. Tikhonov, M.V. Plotnikov, S.V. Logvinov, V.Yu. Grishchenko, D.A. Shkatov

EFFECT OF ANTIOXIDANT COMPLEX ON THE PROCESSES OF ADHESION IN THE EXPERIMENT

ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск
ФГБУ «НИИ фармакологии им. Е.Д. Гольдберга» СО РАМН, г.Томск
Центральная научно-исследовательская лаборатория ГБОУ ВПО СибГМУ, г. Томск

В работе проведен анализ известных способов профилактики спаечного процесса, на основании которого предложен альтернативный вариант воздействия на формирование спаек в брюшной полости. Проведен анализ влияния антиоксидантного комплекса на формирование спаек в эксперименте.

Ключевые слова: спаечный процесс брюшины, профилактика спайкообразования.

The analysis of known ways to prevent adhesions is performed by which alternative variant of the influence on forming adhesions in the abdominal cavity is proposed. Also, we analyzed the effect of antioxidant complex on the forming adhesions in the experiment.

Key words: peritoneal adhesions, prevention of adhesions.

УДК 616-007.274-021.6-092.9:542.943-92'78

ВВЕДЕНИЕ

Спаечная болезнь брюшной полости на сегодняшний день официально является отдельной нозологической формой заболевания, а варианты лечения и профилактики её всё больше привлекают пристальное внимание различных специалистов [1, 4–6].

Заболевание характеризуется наличием внутрибрюшных сращений, основными причинами которых являются: травмы брюшины и внутренних органов во время операции, инородные тела, инфицирование брюшной полости, раздражение брюшины лекарственными средствами, местная ишемия тканей, хронические заболевания органов брюшной полости, врожденные спайки, образующиеся при пороках развития брюшины в эмбриональном периоде, системные заболевания соединительной ткани, склонность к образованию гипертрофических и келоидных рубцов, аллергическая предрасположенность – аутоиммунный фон или сенсibilизация внешними агентами и другие [2].

Наибольшую актуальность данная патология представляет для абдоминальных хирургов, что

объясняется высокой частотой ее развития после хирургических вмешательств (67–93%).

По данным Международного спаечного общества, по поводу спаечной болезни брюшной полости ежегодно в хирургических стационарах лечится 1% всех ранее прооперированных пациентов, рецидивы после хирургического адгезиолизиса составляют от 32 до 71%, а распространенность спаечной болезни колеблется от 1,5 до 10%. Из числа больных спаечной болезнью в течение года только 22,1% мужчин и 17,1% женщин полностью сохраняют работоспособность, а более 30% повторно обращаются за медицинской помощью [5–7].

Для профилактики спаечного процесса брюшной полости используют множество различных мероприятий [3–5], однако высокая частота возникновения спаек в брюшной полости и постоянно увеличивающееся количество пациентов, страдающих спаечной болезнью, заставляют искать новые пути решения этой важной социально-медицинской проблемы.

В последние годы возрос интерес к использованию в медицине препаратов растительного происхождения [8, 9]. В НИИ фармакологии

СО РАМН разработана смесь диквертина с аскорбиновой кислотой, которая относится к флавоноидам растительного происхождения. Многогранное действие этих соединений на организм, не вызывающее при этом каких-либо токсических, аллергических и иммунодепрессивных реакций, позволяет широко использовать их в клинической практике [10–13].

Диквертин – гидролизированный по гетероциклическому фрагменту аналог дигидрокверцетина с химической формулой 3,3',4',5,7-пентагидроксифлаван. Его получают из измельченной древесины лиственницы даурской (*Larix dahurica* T.) и лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L.) [15]. Диквертин относится к флавоноидам растительного происхождения и содержит в своем составе 90% дигидрокверцетина и 10% биогенных предшественников – дегидрокемпфенола и нарингенина. Как представитель флавоноидов он оказывает нормализующее воздействие на ферментативные системы клетки, регулируя эндоцитоз и активность лизосомальных ферментов; ингибирует активность ферментов, таких как протеинкиназа С, тирозинкиназа, фосфолипаза А₂, участвующих в процессе активации клетки, фосфодиэстераза. Диквертин оказывает белково-анаболическое действие, вследствие чего увеличивается число эритроцитов в периферической крови и повышается содержание в них гемоглобина. Он обладает антидиабетическим действием за счет уменьшения накопления сорбита в эритроцитах человека [16].

По данным литературы [10–12], совместное применение этих двух активных биогенных веществ:

- укрепляет стенки сосудов и капилляров, повышая их прочность и эластичность;
- препятствует формированию внутренних кровяных тромбов;
- снижает вязкость и свертываемость крови, ослабляет агрегацию эритроцитов;
- препятствует возникновению воспалительных процессов в организме, обладает противоотечным действием;
- тормозит действие гиалуронидазы – фермента, нарушающего целостность сосудистой стенки.

Диквертин в сочетании с аскорбиновой кислотой действует не только как синергист. Связывая ионы железа в биологических системах в неактивные комплексы, диквертин предотвращает прооксидантный эффект аскорбиновой кислоты. Оба компонента способны обратимо окисляться, взаимодействуя со свободными радикалами, и вновь взаимно восстанавливаться.

Таким образом, попытка использования антиоксидантного комплекса, обладающего противо-

воспалительной и антиоксидантной активностью, а также улучшающего микроциркуляцию, с целью профилактики спаечных осложнений в послеоперационном периоде представляется патогенетически обоснованной при операциях на органах брюшной полости.

Цель работы: провести оценку влияния антиоксидантного комплекса на процессы спайкообразования в сравнении с известными антиадгезивными средствами в эксперименте

Задачи исследования: 1) оценить эффективность антиоксидантного комплекса в условиях развития спаечных сращений в брюшной полости у экспериментальных животных; 2) оценить эффективность препарата «Полиглауктин» в условиях развития спаечной болезни у экспериментальных животных; 3) оценить эффективность препарата «Мезогель» в условиях развития спаечной болезни у экспериментальных животных; 4) сравнить антиадгезивный эффект антиоксидантного комплекса, препаратов «Полиглауктин» и «Мезогель» в условиях развития спаечных сращений брюшины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на кафедрах общей хирургии (заведующий каф. – д-р мед. наук, профессор В.И. Тихонов), гистологии, эмбриологии и цитологии (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор С.В. Логвинов), в ЦНИЛ СибГМУ (директор – д-р мед. наук, профессор А.Н. Байков). Опыт проводился на 144 белых здоровых крысах-самцах линии Вистар массой тела 200–250 г. Выбор крыс в качестве экспериментального материала обусловлен тем, что их использование экономически выгодно, в первую очередь при исследованиях, в которых для достоверности статистических показателей необходимо большое число наблюдений; во-вторых, проведенный анализ литературы показал, что слепая кишка грызунов хорошо зарекомендовала себя в качестве объекта для моделирования спаечной болезни брюшной полости. В качестве способа спайкообразования у экспериментальных животных нами была взята известная модель (А.Д. Мясников, В.А. Липатов и соавторы, уд. на рацпред. 1544-03 от 03.03.2003 г.) [7]. Крысы под наркозом фиксировались в положении на спине. После предварительного удаления волосяного покрова с передней брюшной стенки в условиях операционной выполнялась лапаротомия. Брюшная стенка в подвздошной области справа после предварительной гидравлической препаровки париетальной брюшины десерозировалась на площади 1 см². Вся поверхность слепой кишки подвергалась щадящей скарификации до появления на ее поверхности

«кровавой росы». Таким образом создавались две соприкасающиеся раневые поверхности: одна стандартных размеров, другая покрывала всю поверхность слепой кишки, нивелируя индивидуальные различия животных по их величине, что стандартизирует модель.

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы. Всем животным проводилось оперативное вмешательство и создавались условия для развития спаечного процесса по описанной выше методике.

Группа №1 (основная) – 36 крыс. Животные на фоне оперативного вмешательства в течение 5 сут получали внутрижелудочно антиоксидантный комплекс. Первое введение композита осуществлялось за двое суток до операции из расчёта 20 мг/кг диквертина и 50 мг/кг аскорбиновой кислоты в сут. Непосредственно перед введением сухое вещество соединяли с 1% раствором крахмала. Полученную взвесь животные получали внутрижелудочно с помощью жесткого зонда.

Группа №2 (группа сравнения) – 36 крыс. Животным после травмирования висцеральной и париетальной брюшины в брюшную полость заливался препарат «Полиглюкин» в объеме 3 мл (как довольно часто применяемый препарат в ургентной хирургии). Далее брюшная полость ушивалась наглухо.

Группа №3 (вторая группа сравнения) – 36 крыс. Животным после травмирования висцеральной и париетальной брюшины в брюшную полость вводился препарат «Мезогель» в объеме 1,5 мл (как наиболее эффективный современный противоспаечный препарат).

Группа №4 (контрольная) – 36 крыс. Животным производилось только травмирование висцеральной и париетальной брюшины, и брюшная полость ушивалась наглухо.

Необходимо отметить, что для чистоты эксперимента животные из групп сравнения и группы контроля также получали внутрижелудочно 1%-й раствор крахмала в равнообъемном количестве.

Животные выводились из эксперимента на 3-и, 7-е и 14-е сут после оперативного вмешательства – по 12 животных из каждой группы в указанные сроки. Во всех группах оценивались:

- количественная характеристика спаечного процесса;
- виды спаечных сращений;
- локализация спаечного процесса;
- макро- и микроскопические изменения в зоне поврежденных тканей слепой кишки и париетальной брюшины.

Полученные результаты были обработаны с применением критерия χ^2 для таблиц сопряженности $n \times n$ в случае выявления достоверности различий качественных признаков (долей, выра-

женных в %) и Н-критерия Краскала–Уоллиса при выявлении достоверности различий количественных признаков (суммарная оценка уровня спаечных процессов). Достоверными считали различия, уровень значимости которых был менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количество животных со спайками и характер спаек определяли в каждой группе в момент выведения из эксперимента – на 3-и, 7-е и 14-е сут. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Наименьшее количество животных со спайками обнаружено в группе с использованием антиоксидантного комплекса (АОК) – 8 из 36 (22,2%). Также хороший результат зафиксирован в группе с использованием препарата «Мезогель», где спайки сформировались у 14 животных (38,8%).

Результаты, полученные при использовании препарата «Полиглюкин», практически не отличались от группы контроля и составили 22 (61,1%) и 25 (69,4%) животных соответственно. Высокодостоверные различия получены между 1-й и 2-й и 1-й и 4-й группами ($p_{1-2}=0,002$; $p_{1-4}<0,001$). Также достоверно лучше результаты у животных 3-й группы по сравнению с 4-й ($p_{3-4}=0,017$).

Следует отметить, что во всех контрольных точках (3-и, 7-е, 14-е сут) результаты в группе АОК достоверно лучше по сравнению с группой контроля ($p_{1-4}=0,020$; 0,020; 0,045) и с группой с использованием полиглюкина – на 3-и и 14-е сут ($p_{1-2}=0,049$; 0,002).

Преимущество группы АОК по сравнению с группой с использованием мезогеля статистически недостоверно, однако тенденция к лучшим результатам очевидна – 8 и 14 случаев спайкообразования соответственно.

Что же касается характера спаек, то на 3-и сут эксперимента во всех исследуемых группах были выявлены только рыхлые спаечные сращения. На 7-е сут в группах с использованием АОК, мезогеля и в контрольной группе определялись как рыхлые, так и плотные спайки, а в группе с использованием полиглюкина уже на 7-е сут все спайки организовались в плотные сращения. Возможно, полисахарид, являясь питательной средой, стимулирует пролиферацию клеток мезенхимы и функцию фибробластов по синтезу и выделению коллагеновых волокон. На 14-е сут во всех группах выявлены только плотные спайки. Таким образом, созревание спаек происходит от 7-х до 14-х сут, на что нужно обратить внимание хирургов при проведении повторных операций в ранние сроки.

Таблица 1

Сравнительная характеристика активности спаечного процесса по группам

Группа животных	Количество животных со спайками				Характер спаек рыхлая/плотная (%)		
	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	Всего	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Группа № 1 АОК (36 жив-х)	3 (25%) $p_{1-2}=0,049$ $p_{1-4}=0,020$ $p_{1-3}=0,33$	3 (25%) $p_{1-4}=0,020$ $p_{1-2}=0,50$ $p_{1-3}=0,33$	2 (16,6%) $p_{1-2}=0,002$ $p_{1-4}=0,045$ $p_{1-3}=0,32$	8 (22,2%) $p_{1-2}=0,002$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{1-3}=0,20$	100/0 $p_{1-4}>0,05$	66,6/33,3 $p_{1-4}>0,05$	0/100 $p_{1-4}>0,05$
Группа № 2 Полиглюкин (36 жив-х)	8 (66,6%) $p_{2-1}=0,049$ $p_{2-4}=0,50$	4 (33,3%) $p_{2-4}=0,05$ $p_{2-1}=0,50$	10 (83,3%) $p_{2-1}=0,002$ $p_{2-4}=0,19$	22 (61,1%) $p_{2-1}=0,002$ $p_{2-4}=0,62$	100/0 $p_{2-4}>0,05$	0/100 $p_{2-4}>0,05$	0/100 $p_{2-4}>0,05$
Группа № 3 Мезогель (36 жив-х)	5 (41,6%) $p_{3-1}=0,33$ $p_{3-4}=0,11$	5 (41,6%) $p_{3-1}=0,33$ $p_{3-4}=0,21$	4 (33,3%) $p_{3-1}=0,32$ $p_{3-4}=0,21$	14 (38,8%) $p_{3-4}=0,017$	100/0 $p_{3-4}>0,05$	57,1/42,9 $p_{3-4}>0,05$	0/100 $p_{3-4}>0,05$
Группа № 4 контроль (36 жив-х)	9 (75%)	9 (75%)	7 (58,3%)	25 (69,4%)	100/0	81,8/18,2	0/100
Достоверность межгрупповых различий	$\chi^2=12,8$; $p=0,046$	$\chi^2=11,4$; $p=0,08$	$\chi^2=16,5$ $p=0,011$		$\chi^2=0$; $p=1,0$	$\chi^2=8,9$; $p=0,03$	$\chi^2=0$; $p=1,0$

ВИДЫ СПАЕЧНЫХ СРАЩЕНИЙ

Отдельные виды спаечных сращений имеют различные значения и клинические проявления (табл. 2).

На 3-и сут эксперимента в группах с полиглюкином, мезогелем и группе контроля преобладали плоскостные спаечные сращения, тогда как в группе АОК – плёнчатые. На 7-е сут во всех исследуемых группах большинство спаек представляли собой плоскостные сращения. На 14-е сутки в группах с полиглюкином и контрольной в большинстве случаев выявлены плёнчатые спаечные сращения, в группе с мезогелем – плоскостные, а в группе АОК – равное количество плёнчатых и плоскостных.

В целом во всех группах преобладали плоскостные спайки практически во все сроки исследования. Однако в эксперименте отмечено, что в группе с использованием АОК значительно реже формируются шнуровидные и плоскостные спаечные сращения, возможно, благодаря его системному влиянию на организм.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА

Локализация спаек описывалась в зависимости от того, какие органы или отделы органа были вовлечены в спаечный процесс (табл. 3).

Локализация спаечного процесса в группах с использованием противоспаечных средств во всех контрольных точках практически однотипна (сальник-шов, сальник-купол слепой кишки,

сальник-париетальная брюшина) и отличается только в количественном отношении. В группе же контроля спаечный процесс дополнительно формируется между интактной кишкой и швом (Ик-Ш – 2 (6,1%)), и у 6 животных (18,2%) в него вовлекаются 3 структуры: кишка–париетальная брюшина–шов (К-Пб-Ш), то есть без проведения противоспаечных мероприятий спаечный процесс захватывает более широкие площади.

Выявлено, что спаечный процесс в каждой группе и во всех группах в целом наиболее часто формируется между сальником и послеоперационным швом – в 45 случаях (51,1%), реже – между сальником и поврежденным куполом слепой кишки – в 23 случаях (26,1%) и париетальной брюшиной – в 11 (12,5%). В целом же сальник принимает наибольшее участие в спайкообразовании во всех группах – у 79 животных (89,8%).

Довольно часто в спаечный процесс вовлекается послеоперационный шов – у 54 (61,4%) из 88 животных. Поврежденные поверхности (купол слепой кишки и париетальная брюшина) участвуют в формировании спаек всего в 41 случае (46,6%). Таким образом, послеоперационный шов оказывается более агрессивным фактором в образовании спаек, нежели десерозирование различных поверхностей брюшины. Очевидно, к этому приводят травма и кровоизлияния при рассечении и ушивании брюшины, её подсыхание и ишемия при завязывании швов. На это следует обратить особое внимание при проведении лапаротомии и ушивании раны.

Таблица 2

Сравнительная характеристика видов спаечных сращений в брюшной полости в зависимости от способа профилактики

Вид спаек	Группы в зависимости от вида профилактики спаек				Уровень значимости различий с контролем (травма)			Статистика χ^2
	АОК	Полиглюкин	Мезогель	Контроль	1-4	2-4	3-4	
	1	2	3	4				
3-и сут								
Шнуровидные	1 (8,3%)	0	0	2 (16,7%)	1,0	0,49	0,49	$\chi^2=3,9$; $p=0,27$
Плоскостные	1 (8,3%)	8 (66,7)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0,027	1,0	0,68	$\chi^2=9,7$; $p=0,021$
Пленчатые	2 (16,7%)	0	0	1 (8,3%)	1,0	1,0	1,0	$\chi^2=3,9$; $p=0,27$
7-е сут								
Шнуровидные	0	0	0	2 (16,7%)	0,49	0,49	0,49	$\chi^2=6,2$; $p=0,10$
Плоскостные	3 (25%)	4 (33,3%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0,21	0,41	0,68	$\chi^2=3,0$; $p=0,38$
14-е сут								
Шнуровидные	0	0	1 (8,3%)	2 (16,7%)	0,49	0,49	1,0	$\chi^2=3,9$; $p=0,27$
Плоскостные	1 (8,3%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)	3 (25%)	0,59	1,0	1,0	$\chi^2=2,7$; $p=0,45$
Пленчатые	1 (8,3%)	6 (50%)	0	4 (33,3%)	0,32	0,68	0,09	$\chi^2=10,7$; $p=0,013$

Таблица 3

Сравнительная характеристика локализации спаечного процесса в брюшной полости в зависимости от способа профилактики

	Общее число спаек	С-Ш	С-К	С-Пб	Ик-Ш	К-Ш	К-Пб-Ш
АОК (36 животных)	10 (100%)	6 (60%) $p_{1-4}=0,33$	1 (10%) $p_{1-4}=0,57$	2 (20%) $p_{1-4}=0,52$	0 (0%) $p_{1-4}=0,58$	1 (10%) $p_{1-4}=0,23$	0 (0%) $p_{1-4}=0,18$
Полиглюкин (36 животных)	26 (100%)	16 (61,5%) $p_{2-4}=0,17$ $p_{2-1}=0,61$	10 (38,5%) $p_{2-4}=0,041$ $p_{2-1}=0,10$	0 (0%) $p_{2-4}=0,47$ $p_{2-1}=0,67$	0 (0%) $p_{2-4}=0,31$	0 (0%) $p_{2-1}=0,28$	0 (0%) $p_{2-4}=0,025$
Мезогель (36 животных)	19 (100%)	8 (42,1%) $p_{3-4}=0,52$ $p_{3-1}=0,30$	7 (36,8%) $p_{3-4}=0,08$ $p_{3-1}=0,14$	4 (21,0%) $p_{3-4}=0,43$ $p_{3-1}=0,67$	0 (0%) $p_{3-4}=0,40$	0 (0%) $p_{3-1}=0,34$	0 (0%) $p_{3-4}=0,05$
Контрольная группа (36 животных)	33 (100%)	15 (45,4%)	5 (15,1%)	5 (15,1%)	2 (6,1%)	0 (0%)	6 (18,2%)
Всего	88 (100%)	45 (51,1%)	23 (26,1%)	11 (12,5%)	2 (2,3%)	1 (1,1%)	6 (6,8%)

Примечание: С – сальник; Ш – послеоперационный шов; К – купол слепой кишки; Пб – париетальная брюшина; Ик – интактная кишка

ИЗМЕНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩИХ ТКАНЕЙ

Представляют большой интерес изменения поврежденных тканей как при формировании спаечного процесса, так и в условиях профилактики спайкообразования.

Особое значение имеет динамика изменений, характеризующих выраженность воспалительной и сосудистой реакций, таких как отёчность, выпадение фибрина, инфильтрация, синюшность и петехиальные кровоизлияния (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика макроскопических изменений повреждённых тканей в зависимости от вида профилактики спаек

Группы животных	контрольные точки	критерии оценки состояния повреждённых тканей				
		отечность	фибрин	петехии	синюшность	инфильтрация
АОК, 36 животных (1)	3-и сут	4 (33,3%) $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{1-4}=0,50$	1 (8,3%) $p_{1-4}=0,08$	3 (25%) $p_{1-2}=1,0$ $p_{3-1}=0,40$ $p_{1-4}=0,11$	0	0
	7-е сут	0 $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}=0,007$	0 $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-4}=0,007$	0 $p_{1-3}=0,014$	0	0
	14-е сут	1 (8,3%) $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}=0,027$ $p_{1-2}=0,07$	1 (8,3%) $p_{1-4}=0,027$ $p_{1-2}=1,0$ $p_{3-1}=1,0$	0	0 $p_{1-3}<0,001$	0 $p_{1-4}=0,22$
	Всего	5 (13,9%) $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}=0,002$	2 (5,5%) $p_{1-4}<0,001$ $p_{3-1}=0,49$	3 (8,3%) $p_{1-3}=0,018$ $p_{1-4}=0,24$	0 $p_{1-3}<0,001$	0 $p_{1-4}=0,24$
Полиглюкин, 36 животных (2)	3-и сут	12 (100%) $p_{2-4}=0,005$	0 $p_{2-4}=0,004$ $p_{2-1}=1,0$	4 (33,3%) $p_{2-4}=0,09$	0	0
	7-е сут	12 (100%) $p_{2-4}=0,014$	8 (66,6%) $p_{2-4}=0,68$	0	0	0
	14-е сут	6 (50%) $p_{2-4}=1,0$	0 $p_{2-4}=0,005$	0	0	0 $p_{2-4}=0,22$
	Всего	30 (83,3%) $p_{2-4}=0,005$	8 (22,2%) $p_{2-4}=0,026$	4 (11,1%)	0	0 $p_{3-4}=0,24$
Мезогель, 36 животных (3)	3-и сут	10 (83,3%) $p_{3-4}=0,09$	0 $p_{3-4}=0,005$ $p_{3-4}=1,0$	6 (50%) $p_{3-4}=0,014$	0	0
	7-е сут	10 (83,3%) $p_{3-4}=0,19$	0 $p_{3-4}=0,014$	6 (50%) $p_{3-4}=0,014$	0	0
	14-е сут	12 (100%) $p_{3-4}=0,037$	0 $p_{3-4}=0,005$	0	11 (91,7%) $p_{3-4}<0,001$	0 $p_{3-4}=0,22$
	Всего	32 (88,9%) $p_{3-4}<0,001$	0 $p_{3-4}<0,001$	12 (33,3%) $p_{3-4}<0,001$	11 (30,5%) $p_{3-4}<0,001$	0
Группа контроля, 36 животных (4)	3-и сут	5 (41,6%)	5 (41,6%)	0	0	0
	7-е сут	6 (50%)	6 (50%)	0	0	0
	14-е сут	7 (58,3%)	7 (58,3%)	0	0	3 (25%)
	Всего	18 (50%)	18 (50%)	0	0	3 (8,3%)

При использовании с целью профилактики адгезии АОК воспалительная реакция поврежденных тканей выражена в наименьшей степени и выявлена только на 3-и сут. Фибрин откладывается редко. Это можно объяснить положительным системным воздействием АОК на течение воспалительной реакции.

При профилактике с использованием препарата «Полиглюкин» отмечено, что фаза экссудации (отечность) у всех животных длится более 7 сут, причем у половины – более 14 сут. Фибриновые отложения формируются на 7-е сут, что обуславливает довольно высокий процент возникновения спаечного процесса в этой группе по сравнению с группами АОК и мезогеля.

При применении с целью профилактики спаек препарата «Мезогель» выявлено, что довольно длительно (более 14 сут) сохраняется отечность тканей у 88,9% животных, сосудистая реакция в виде петехиальных кровоизлияний более 7 сут – у 33,3% и синюшность (венозный застой) более 14 сут – у 30,5% животных. Длительный застой с кровоизлияниями в поврежденных тканях можно объяснить нарушением обмена между тканями и перитонеальной жидкостью за счёт наличия в брюшной полости геля, блокирующего дегидратацию тканей при температуре в 37°С. Отсутствие у всех животных этой группы налёта фибрина (возможно, за счёт фибринолитической активности мезогеля или же его воздействия на мезотелий брюшины, блокирующего высвобождение тромбопластических веществ) объясняет низкий процент спаечного процесса по сравнению с группой полиглюкина и контрольной.

В группе контроля частому формированию спаечного процесса способствует наибольший процент фибриновых отложений (50%).

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
БРЮШИНЫ ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ВАРИАНТАХ ПРОФИЛАКТИКИ
СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА
НА 3-И СУТКИ ЭКСПЕРИМЕНТА**

При гистологическом исследовании препаратов контрольной группы на 3-и сут эксперимента морфологическая организация спаек соответствовала сроку созревания соединительной ткани. Клеточный состав был представлен в основном фибробластами, макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. В окружающих тканях наблюдалась умеренная лейкоцитарная инфильтрация. В инфильтрате преобладали мононуклеары и дегранулирующие тучные клетки. В спайке и околоспаечной зоне наблюдались явления отёка, очаговые кровоизлияния, явления неоваскулогенеза (рис. 1).

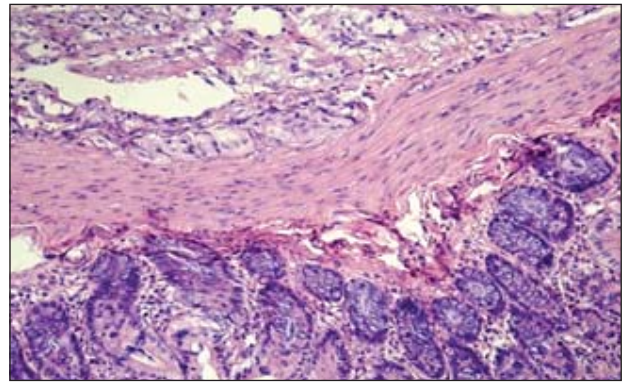


Рис. 1. Явления отека и умеренная лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация в спайке и околоспаечной области в контрольной группе на 3-и сут эксперимента. Окр. гематоксилин-эозином. Ув. 100

Большинство как новообразованных, так и функционирующих сосудов не содержали в своем просвете эритроцитов. Встречались участки, на которых наблюдалось слабое либо умеренное кровенаполнение артерий и вен в околоспаечной области.

При сравнении данных, полученных у животных контрольной группы и группы с применением препаратов «Мезогель» и «Полиглюкин», обращало на себя внимание то, что в группе с применением препарата «Мезогель» были менее выражены расстройства микроциркуляции (в основном наблюдалось неравномерное кровенаполнение, запустевание сосудов) и обращало на себя внимание снижение числа периваскулярных инфильтратов. Большинство новообразованных сосудов имело хорошо выраженную эндотелиальную выстилку.

У животных группы с применением АОК спайки были образованы волокнистой соединительной тканью с явлениями неоваскулогенеза и скудным клеточным составом невоспалительного характера (рис. 2).

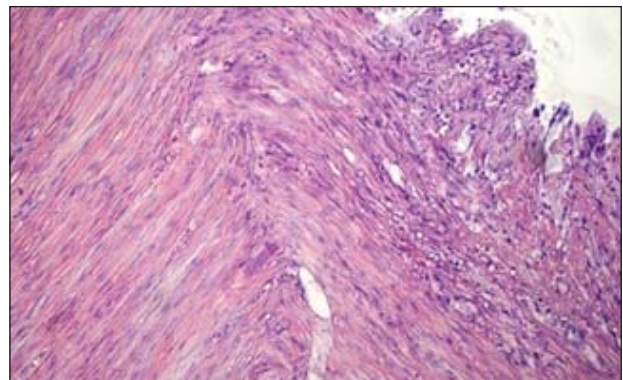


Рис. 2. Умеренный отек и разрастание волокнистой соединительной ткани, неоваскулогенез в спайке в группе с применением АОК на 3-и сутки эксперимента. Окр. гематоксилин-эозином. Ув. 100

Наблюдалось неравномерное кровенаполнение кровеносных сосудов и незначительные периваскулярные инфильтраты. В некоторых случаях наблюдались одиночные мелкоочаговые либо диапедезные перивазальные кровоизлияния. Отсутствовали сладж эритроцитов, парез, спазм и дистония сосудов, набухание эндотелия, и лишь в единичных венах в просвете находились немногочисленные лейкоциты.

При сравнении морфологической картины у животных группы АОК на 3-и сут эксперимента с данными, полученными в группах с полиглюкином, мезогелем и группой контроля, отмечено, что в спайках менее выражены явления отёка и воспаления. В инфильтрате преобладали лимфоциты, гистиоциты и моноциты, отсутствовали сегментоядерные лейкоциты.

НА 7-Е СУТКИ ЭКСПЕРИМЕНТА

При гистологическом исследовании у животных контрольной группы на 7-е сут эксперимента в спайке и околоспаечной области наблюдался умеренный отёк, явления неоваскулогенеза и единичные мелкоочаговые перивазальные кровоизлияния. Обращала на себя внимание неоднородная реакция со стороны кровеносного русла: приблизительно в половине случаев сосуды расширены и переполнены кровью, в них наблюдался сладж эритроцитов, набухание эндотелия. У другой половины животных сосуды пустые, спавшиеся. Периваскулярная инфильтрация выражена умеренно. В единичных случаях наблюдался некроз и густая лейкоцитарная инфильтрация стенок единичных артериол.

При гистологическом исследовании у животных группы с использованием АОК на 7-е сут основу спаек составляла рыхлая соединительная ткань, состоящая из тонких пучков коллагеновых волокон, между которыми располагались фибробласты и немногочисленные кровеносные капилляры.

Новообразованные кровеносные сосуды были выстланы эндотелиальными клетками. Имелись единичные очаги периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации.

Помимо вышеописанных структур, в толще спаек и в околоспаечной области выявлялись многочисленные макрофаги, лимфоциты и единичные моноциты. Со стороны висцеральной брюшины в толщу спаек врастали гладкомышечные клетки, источником которых являлась серозная оболочка кишки.

При сравнении данных, полученных в группе с АОК на 7-е сутки эксперимента, с таковыми в группах с использованием полиглюкина, мезогеля и в контрольной группе, отмечено, что в спайках были менее выражены явления отёка и воспаления. Периваскулярные инфильтраты

встречались лишь в единичных полях зрения, при этом количество клеток в них было меньше. Были также менее выражены расстройства микроциркуляции и проявления неоваскулогенеза.

НА 14-Е СУТКИ ЭКСПЕРИМЕНТА

На 14-е сут эксперимента у животных группы контроля в спайках обнаруживалось большое количество кровеносных сосудов. Сосуды расширены и неравномерно заполнены кровью (рис. 3).

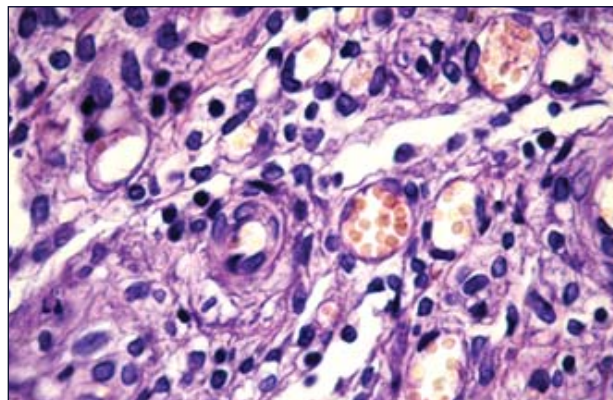


Рис. 3. Большое количество расширенных и неравномерно заполненных кровью кровеносных сосудов в спайке в группе контроля на 14-е сут эксперимента. Окр. гематоксилин-эозином. Ув. 400

Практически отсутствовал отек, отмечалась небольшая инфильтрация полиморфно-ядерными элементами с доминированием мононуклеаров. В единичных случаях в париетальной брюшине наблюдалось разрастание рыхлой соединительной ткани с негустой гистиоцитарной инфильтрацией.

У животных группы с применением АОК на 14-е сут эксперимента спайки были представлены волокнистой соединительной тканью со скудным клеточным составом невоспалительного характера, содержащей более дифференцированные сосуды и меньшее по сравнению с ранними сроками количество капилляров. Сосуды полнокровны и небольшого диаметра (рис. 4).

По сравнению с данными, полученными в остальных группах в аналогичный срок, практически исчезли отек и воспалительная инфильтрация, нормализовалась микрогемодинамика. Отсутствовали периваскулярные инфильтраты.

Таким образом, при использовании антиоксидантного комплекса в эксперименте наблюдались незначительные нарушения микроциркуляции и минимальные признаки воспалительной реакции поврежденных тканей, отчётливо снижающиеся от 3-х к 14-м сут (спайки сформировались в 22,2% случаях). При использовании препарата «Полиглюкин» выявлены достаточно выраженные нарушения микроциркуляции и воспали-

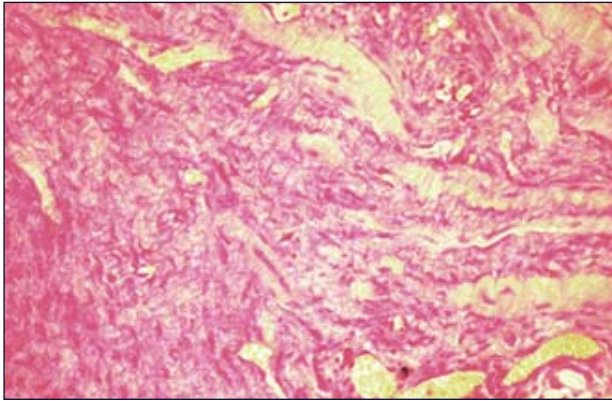


Рис. 4. Околоспаечная область с полнокровными сосудами в группе с применением АОК на 14-е сут эксперимента. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. 100

тельной реакции поврежденных тканей, менее заметно снижающиеся от 3 к 14-м сут (спайки сформировались в 61,1% случаях). При использовании препарата «Мезогель» отмечены умеренно выраженные нарушения микроциркуляции и воспалительной реакции поврежденных тканей с небольшим снижением от 3 к 14-м сут (спайки сформировались в 38,8% случаях). Наи-

лучшую противовоспалительную и антиадгезивную активность проявил антиоксидантный комплекс (22,2% животных со спайками) вследствие его системного воздействия на процессы воспаления и микроциркуляцию за счет антирадикальных, антиоксидантных, противовоспалительных, капилляропротекторных и антитромбоцитарных свойств. Менее активным показал себя препарат «Мезогель» (38,8% животных со спайками), обладающий разобщающим действием и, вероятно, влияющим на систему фибринолиза. Малоэффективными антиадгезивными свойствами обладает препарат «Полиглюкин», при котором спаечный процесс образовался у 61,1% животных, что, вероятнее всего, объясняется быстрой эвакуацией его из брюшной полости и отсутствием влияния на микроциркуляцию и процессы воспаления.

ВЫВОД

Антиоксидантный комплекс влияет на процессы спайкообразования, достоверно уменьшая количество спаек у экспериментальных животных по сравнению с известными антиадгезивными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бова Люс., Семенюта Н.М., Фульшес М.М. Спаечная болезнь // *Клин. хир.* – 1989. – № 6. – С. 57–59.
2. Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г., Писарева Е.Е. и др. Профилактика спаечной болезни брюшной полости – (обзор зарубежной литературы) // *Хирургия.* – 1998. – № 3. – С. 65–67.
3. Воробьев А. А., Бебуришвили А. Г. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. – Волгоград, 2001. – 240 с.
4. Вязьмина К.Ю. Профилактика спаечного процесса у женщин репродуктивного возраста после миомэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 11 с.
5. Кремер П.Б., Бебуришвили А.Г., Михин И.В. и др. Применение барьерного средства «Interceed» у пациентов с острой спаечной кишечной непроходимостью // *Эндоскопическая хирургия* – №1, 2006. – С.20 – 21.
6. Кремер П.Б., Гушул А.В., Минаева Е.А. Современные барьерные средства для профилактики образования послеоперационных сращений брюшной полости // *Актуальные пробл. эксперимент. и клинич. медицины* – Матер. 65-ой юбилейной открытой научно – практической конфер. молодых ученых и студентов с междунар. участием. Волгоград. – 2007. – С.72.
7. Липатов В.А. Обоснование применения геля метилцелюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости: Дис. ... канд. мед. наук. – Курск, – 2004. – 148 с.
8. Павентьев Т.Н., Пашинский В.Г., Зеленская И.А. и др. Особенности адаптогенного и антигипоксического действия растительных средств // *Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов.* – 1999. – Т. 10. – С. 104–108.
9. Пастушенков Л.В., Лемовская Е.Е. Растения-антиоксиданты (фитотерапия). – СПб., 1991. – 96 с.
10. Плотников М.Б., Алиев О.И., Маслов М.Ю. и др. Коррекция синдрома повышенной вязкости крови в условиях ишемии мозга у крыс комплексом диквертина и аскорбиновой кислоты // *Эксперимент. и клинич. фармакология.* – 1999. – Т. 62, № 6. – С. 45–47.
11. Плотников М.Б., Алиев О.И., Маслов М.Ю. и др. Коррекция гемореологических расстройств при острой ишемии миокарда у крыс комплексом диквертина и аскорбиновой кислоты // *Вопр. мед. и фарм. химии.* – 2000. – № 2. – С. 31–33.
12. Плотников М.Б., Логвинов С.В., Пугаченко Н.В. и др. Церебропротективный эффект смеси диквертина и аскорбиновой кислоты // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2000. – Т. 130, № 11. – С. 543–547.
13. Плотников М.Б., Алиферова В.М., Алиев О.И., и др. Эффективность комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты в терапии больных с дисциркуляторной энцефалопатией // *Мед. фарм. сиб. журнал.* – 2002. – № 2. – С. 67–69.
14. Суфияров И.Ф. Система комплексной интраоперационной профилактики спаечной болезни брюшины: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2010. – 45 с.

15. Шкаренко А.А., Белошапко А.А., Кузнецов Ю.Б., Боровкова М.В. и др. Доклиническое токсикологическое изучение диквертина // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 1998. – №3. – С. 36–39.
16. Haraguchi H., Ohmi L., Fukuda A., Tamura Y., Mizutani K., Tanaka O., Chou Wh. Inhibition of al dose reductase and sorbitol accumulation by astilbin and taxitolin dihydroflavonols in Engelhardtia chrisolepis // Biosci Biototechnol. Biochem. – 1987. – 61 (4): 651–654.

REFERENCES

1. Bova Lus., Semenyuta N.M., Ful'shes M.M. Clinical Surgery, 1989, № 6, p. 57–59 (in Russian).
2. Vorobyov A.A., Bebourishvili A.G., Pisareva Ye.Ye. et al. Surgery, 1998, № 3, p. 65–67 (in Russian).
3. Vorobyov A.A., Bebourishvili A.G. Surgical anatomy of operated on abdomen and laparoscopic surgery of adhesions. Volgograd, 2001. 240 p (in Russian).
4. Vyazmina K.Yu. Prevention of adhesive process in wiomen of reproductive age after myomectomy. Author. dis. cand. med. sci. Moscow, 2010. 11 p. (in Russian).
5. Cremer P.B., Bebourishvili A.G., Mikhin I.V. et al. Endoscopic surgery, 2006, N1, p. 20 – 21 (in Russian).
6. Cremer P.B., Goushoul A.V., Minayeva Ye.A. Current barrier means to prevent formings of postoperative adhesions of the abdomen. Proceedings of the 65-th jubilee open scientific-practical conference of young scientists and students with international participation. Volgograd, 2007, p. 72 (in Russian).
7. Lipatov V.F. Substantiation of using methylcellulose gel to prevent postoperative adhesion of the abdomen. Author. dis. cand. med. sci. Kursk, 2004, 148 p (in Russian).
8. Paventyev T.N., Pashinski V.G., Zelenskaya I.L. et al. Actual problems of pharmacology and seeking new drugs. 1999, Vol. 10, P. 104–108 (in Russian).
9. Pastoushenkov, Lemovskaya Ye.Ye. Vegetables-antioxidants(phytotherapy). Saint-Petersbourg, 1991, 96 p. (in Russian).
10. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Maslov M.Yu. et al. Experimental and clinical pharmacology, 1999, Vol. 62, № 6, p. 45–47 (in Russian).
11. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Maslov M.Yu. et al. Issues of medical and pharmaceutical chemistry, 2000, № 2, p. 31–33 (in Russian).
12. Plotnikov, M.B., Logvinov S.V., Pougachenko N.V. et al. Bulletin of experimental biology and medicine, 2000, Vol. 130, № 11, p. 543–547 (in Russian).
13. Plotnikov M.B., Aliferova V.M., Aliev O.I. et al. Medical pharmaceutical Siberian journal, 2002, № 2, p. 67–69 (in Russian).
14. Sufiyarov I.F. System of complex intraoperative prevention of adhesive disease of the abdomen. Author. Doct dis. Ufa, 2010, 45 p (in Russian).
15. Shkarenko A.A., Beloshapko A.A., Kuznetsov Yu.B. et al. Issues of biologic, medical and paharmaceutical chemistry, 1998, №3, p. 36–39 (in Russian).
16. Haraguchi H., Ohmi L., Fukuda A., Tamura Y., Mizutani K., Tanaka O., Chou Wh. Biosci Biototechnol. Biochem., 1987, Vol. 61, N4, p. 651–654.

Поступила в редакцию 27.01.2014

Утверждена к печати 10.02.2014

Авторы:

Тихонов Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Плотников Марк Борисович – д-р биол. наук, профессор ФГБУ «НИИ фармакологии им. Е.Д. Гольдберга» СО РАМН, г. Томск.

Логвинов Сергей Валентинович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Грищенко Максим Юрьевич – канд. мед. наук ассистент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Шкатов Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

Контакты:

Грищенко Максим Юрьевич

тел.: (моб.): 8-906-950-25-21

e-mail: Grishenko83@mail.ru