

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

*Куделич О.А., Кондратенко Г.Г., Карман А.Д., Неверов П.С., Стенуро О.А.,  
Неровня А.М., Метелица Т.Г.*

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск,  
Республика Беларусь*

**Введение.** Актуальность проблемы острого панкреатита обусловлена увеличением числа тяжелых форм панкреонекроза. Летальность при деструктивных формах панкреатита достигает 20 – 45%.

Моделирование острого панкреатита должно соответствовать современным представлениям о его этиологии и патогенезе, а также иметь предсказуемость воспроизводимых результатов моделирования.

**Цель исследования** – разработать экспериментальную модель тяжелой формы острого панкреатита.

**Материал и методы.** Эксперимент проводился в лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии Научно-исследовательской части при УО «БГМУ».

Исследование выполнено на 30 половозрелых крысах. Для создания модели тяжелого острого панкреатита местно был применен неионный детергент октилфенилполиэтиленгликольного эфира (Тритон X-10, производитель Carl Roth GmbH & Co. KG, Германия), который способен нарушать клеточные мембраны путем удаления мембранных фосфолипидов. Для адекватного воспроизведения модели некротизирующей формы острого панкреатита следовало отработать ее технологию, выбрать необходимую концентрацию, объем раствора и место введения в ткань поджелудочной железы. Лабораторные животные были разделены на 3 группы:

I группа (n=6) – интактные животные (для предварительной оценки лабораторных показателей, принятых за норму);

II группа (n=6) – создание модели острого панкреатита с использованием 10% раствора Тритон X-100;

III группа (n=18) – моделирование острого панкреатита с применением 5% раствора Тритон X-100.

Все манипуляции выполнялись у животных, подвергнутых анестезии тиопенталом натрия из расчёта 45 мг/кг массы. Для воспроизведения острого панкреатита выполняли лапаротомию, выводили желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы. Инсулиновым шприцем в ткань поджелудочной железы вводили 0,3 мл различной концентрации раствора неионного детергента стандартно всем опытным животным. Затем поджелудочную железу погружали в брюшную полость и выполняли ушивание раны. Из эксперимента животных выводили путем эвтанази на 1, 2, 3 и 7 сутки от начала эксперимента. У всех животных в контрольные сроки производили забор крови и органов для патоморфологических исследований.

**Результаты и обсуждение.** После создания модели острого панкреатита у крыс II группы в течение эксперимента отмечалась адинамия, глубокое угнетение, вынужденное положение на боку, животные не употребляли пищу. Летальность в этой группе составила 100%. Все животные погибли в течение 2-х суток от начала эксперимента. Забор крови для исследования в этой группе не выполнялся, органы и ткани умерших животных подвергались только патоморфологическому анализу. При аутопсии этих животных в брюшной полости определялся геморрагический выпот, поджелудочная железа резко отёчная, чёрного или серо-чёрного цвета с участками размягчения. При гистологическом исследовании наблюдался субтотальный некроз ткани поджелудочной железы с очагами геморрагического пропитывания, без начальных признаков периферического воспаления. При гистологическом исследовании выявлены изменения в органах-мишенях, которые характерны для фульминантной формы острого панкреатита.

У животных III группы в течение первых суток отмечалась гиподинамия, несколько заторможенное поведение, снижение исследовательской реакции, они переставали употреблять пищу. Летальности в этой группе не было. Животных выводили из эксперимента на 1, 2, 3 и 7 сутки заболевания.

В крови животных III группы выявлена отчетливая тенденция к снижению содержания тромбоцитов в течение 72 часов. В дальнейшем у животных этой группы уровень тромбоцитов нарастал, и на 7-е сутки этот показатель значимо не отличался от нормальных значений. Также наблюдалось достоверное увеличение среднего объема тромбоцитов в 1-е сутки на 9,7% по сравнению с интактными животными. К 7 суткам эксперимента этот показатель значимо не отличался от контрольных значений.

Изменения содержания в крови эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и лейкоцитов не было по сравнению с контрольными значениями I группы.

У животных III группы отмечено повышение уровня  $\alpha$ -амилазы в крови животных в 1,4 раза по сравнению с нормальными значениями.

При изучении динамики других биохимических показателей в сыворотке крови животных III группы установлено, что через 24 часа от начала создания модели острого панкреатита значительно увеличилась концентрация ферментов цитолиза – аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз.

При деструктивных формах острого панкреатита повреждаются ацинарные клетки. Через 24 часа от создания модели острого панкреатита в крови животных достоверно повышался уровень малонового диальдегида по сравнению с нормальными значениями (26,70 и 18,65 мкмоль/мл соответственно).

Оценку тяжести моделируемого острого панкреатита производили и по выраженности синдрома системного воспалительного ответа, для чего в динамике определяли уровни провоспалительных интерлейкинов (ФНО- $\alpha$ , Ил-6) и С-реактивного белка. В первые сутки после создания модели острого

панкреатита отмечался рост концентрации ФНО- $\alpha$  по сравнению с интактными животными (20,87 и 16,18 пг/мл соответственно).

Гистологически (1-е сутки) в ткани поджелудочной железы у животных III группы отмечался некроз с разной степенью выраженности от субтотального до очагового в краевых отделах. Определялся отек, выраженная круглоклеточная инфильтрация с примесью сегментоядерных лейкоцитов, единичные формирующиеся очаги стеатонекроза.

Через 48 часов в поджелудочной железе отмечался выраженный отек, обильная воспалительная полиморфноклеточная инфильтрация, оформленные очаги стеатонекроза с формирующимся перифокальным продуктивным воспалением и формированием капсул. На 3-е сутки при гистологическом исследовании в поджелудочной железе отмечалась резорбция некротического детрита на месте некротизированной ткани. Определялась также пролиферация фибробластов, синтез коллагеновых волокон, пролиферация железистоподобных структур с набухшим эпителием, уменьшение отёка и воспалительной инфильтрации. В прилежащих тканях сальника наблюдались распространенные стеатонекрозы. На 7-е сутки эксперимента гистологически в железе отмечались процессы репарации, морфологическая картина полиморфной фиброплазии, встречались фокусы осумкованных стеатонекрозов с участками склерогелиноза.

Также у животных этой группы некроз поджелудочной железы сопровождался поражением органов-мишеней: печени, почек, сердца и легких. Микроскопически в органах животных этой группы на различных этапах эксперимента наблюдалось острое венозное полнокровие, геморрагический отек, фибриново-эритроцитарные тромбы в просвете микроциркуляторного русла с геморрагическим пропитыванием.

#### **Выводы:**

- Создание модели острого панкреатита, воспроизводимая введением 0,3 мл 5% раствора неионного детергента полиэтиленгликоль-октилфенолового эфира в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы, позволяет создать у животных тяжелую форму заболевания.

- Уже на 1-е сутки от начала создания модели острого панкреатита у животных III группы отмечалось повышение активности  $\alpha$ -амилазы с достоверным нарастанием ее активности и на 7-е сутки она превышала нормальные значения в 1,4 раза.

- Развитие «цитокинового каскада» подтверждалось значительным ростом концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) и С-реактивного белка.

- Выявлены выраженные признаки окислительного стресса, о чем свидетельствовало увеличение содержания малонового диальдегида и оксида азота в сыворотке крови животных.

- Увеличение значений АсАТ и АлАТ, возникшие через сутки после моделирования, указывало на панкреатогенную интоксикацию и развитие патологических процессов в органах-мишенях.

- Макроскопические изменения в брюшной полости и непосредственно в поджелудочной железе, а также гистологически подтвержденный некроз ткани железы и патологические изменения в сердце, легких, печени и почках свидетельствуют о развитии у животных тяжелого острого некротизирующего панкреатита.