

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕЛЯ ПЕКТИНА В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Шевчук В. Ю., Павлюченко И. И., Федосов С. Р., Ременякина Е. И., Левичкин В. Д., Панасенкова Ю. С.

*ГБОУ ВПО “Кубанский государственный медицинский университет” Минздрава России, г. Краснодар, Россия (350063, Краснодар, ул. Седина, 4), e-mail: vochka@rambler.ru*

Эксперименты проведены на 40 белых крысах (самцах) с массой тела 180–200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария на стандартном рационе. Группой контроля служили интактные животные ( $n=20$ ). Для моделирования спаечного процесса и хирургического окислительного стресса животные вводились в эфирный наркоз, после чего выполнялась лапаротомия. Для изучения показателей окислительного стресса (ОС) и эндотоксикоза (ЭТ) экспериментальные животные были разделены на 2 группы: в 1-й группе (основной  $n=20$ ) животным в брюшную полость вводился 5 % гель пектина перед ушиванием лапаротомной раны, во 2-ой – (группа сравнения  $n=20$ ) выполнялось ушивание лапаротомной раны без введения геля пектина в брюшную полость. Контролем показателей формирования спаечного процесса и ОС и ЭТ служила кровь интактных животных ( $n=20$ ). На 6–14 сутки после оперативного вмешательства, в зависимости от состояния лапаротомной раны, животные забивались, и производился забор крови для исследования биохимических и биофизических показателей. Интегральная лабораторная диагностика, основанная на использовании расчетных коэффициентов и индексов, мультифакториально и комплексно отражает выраженность ОС и ЭТ при различных острых и хронических патологических состояниях. При этом общая антиоксидантная активность плазмы крови была повышенной у экспериментальных животных, активации защитных систем было недостаточно для сдерживания прооксидантной нагрузки, что может свидетельствовать о значительном напряжении или даже дисфункции системы АОЗ в целом. Изучение и анализ как отдельных, так и интегральных показателей ОС и ЭТ позволило установить эффективность местного использования геля пектина при его внутрибрюшинном введении в целях ограничения прооксидантной нагрузки, а как следствие, и в целях профилактики спаечного процесса у экспериментальных животных. Полученные результаты подтвердили перспективность использования геля отечественного пектина для предотвращения генерализации процессов ОС и ЭТ и развития гиперкатаболических деструктивных процессов в очагах оперативного вмешательства, при моделировании спаечного процесса брюшной полости и хирургического ОС, что требует дальнейшего развития этого направления.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, перекисное окисление липидов, спаечный процесс брюшной полости, пектин, антиокислительный потенциал.

## EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE POSSIBILITY OF USING GEL PECTIN IN ABDOMINAL SURGERY

Shevchuk V. U., Pavluchenko I. I., Pavlenko S. G., Fedosov S. R., Remenyakina E. I., Levichkin V. D., Panasenкова U. S.

*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia (350063, Krasnodar, Sedina street, 4), e-mail: vochka@rambler.ru*

The experiments were performed on 40 white rats (males) weighing 180-200g. Animals were kept under standard vivarium conditions at the standard ration. The control group were intact animals ( $n = 20$ ). To simulate surgical adhesions and oxidative stress in animals administered ether anesthesia, and then performed a laparotomy. To study the performance of oxidative stress (OS) and endotoxemia (ET) experimental animals were divided into 2 groups: group 1 ( $n = 20$  basic) animals injected into the peritoneal cavity 5% pectin gel laparotomically before closing wounds 2nd - (control group  $n = 20$ ) performed laparotomically suturing wounds without pectin gel injection into the abdominal cavity. The control parameters of formation of adhesions and OS and ET served as the blood of intact animals ( $n = 20$ ). At 6-14 days after surgery, according to the state of laparotomy wounds, animals were sacrificed and blood sampling was carried out to investigate the biochemical and biophysical indicators. Integrated laboratory diagnostics based on the use of the estimated coefficients and indices multifactorial and complex reflects the severity of the OS and ET in various acute and chronic diseases. Thus the total antioxidant activity of blood plasma was higher in experimental animals, the activation of protective systems were not enough to deter the prooxidant load, which may represent a significant stress or dysfunction AOS as a whole. Study and analysis of both individual and integrated indicators OS and ET allowed to determine the effectiveness of the local use of pectin gel when injected intraperitoneally in order to limit the

**prooxidant load, and as a result, and for the prevention of adhesions in experimental animals. The results confirmed the promising use of pectin gel to prevent the generalization of the operating system process and ET hypercatabolism and development of destructive processes in areas of surgery, the simulation adhesions of the abdominal cavity and the surgical operating system that requires further development in this direction.**

Key words: antioxidant activity, lipid peroxidation, adhesions in the abdominal cavity, the antioxidant potential, pectin.

Количество больных с острой абдоминальной патологией, сопровождающейся воспалительными процессами в брюшной полости (аппендицит, холецистит, перфорация язв желудка и 12-перстной кишки, заболевания гениталий у женщин и др.), в последнее время неуклонно увеличивается. Тяжесть состояния хирургических больных с острой абдоминальной патологией определяется нарушениями микроциркуляции, гипоксией, эндогенной интоксикацией и иммунными расстройствами и дисбалансом в системе антиоксидантной защиты [И. Н. Пасечник, А. А. Мещеряков, 2009]. Значительного внимания в хирургической практике заслуживают процессы спайкообразования после оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, которые в перспективе становятся причиной тяжелой, длительно текущей и плохо поддающейся лечению патологии – спаечной болезни.

Спаечная болезнь брюшины (СББ) – тяжелое и довольно распространенное заболевание брюшной полости. Рене Лериш назвал «послеоперационные спаечные осложнения страшным бичом полостной хирургии» [Р. А. Женчевский, 1989; GW Taylor et al., 2010; WK Arung, et al., 2012]. Многие аспекты патогенеза СББ брюшины остаются не раскрытыми и до настоящего времени, хотя выдвигается много версий этого грозного осложнения в хирургической практике. Не меньше вопросов вызывают аспекты ранней диагностики и прогнозирования данного заболевания.

Гипоксия, воспаление, хирургическая травма выступают в роли факторов либо вызывающих, либо отягчающих дисбаланс в защитных системах организма, в том числе и в системах детоксикации и антиоксидантной защиты (АОЗ). Поэтому все более пристальное внимание ученых привлекают вопросы неконтролируемого свободнорадикального окисления (СРО) при различных острых и хронических заболеваниях, в итоге которого формируется такие тяжелые общепатологические состояния, как окислительный стресс (ОС) и эндотоксикоз (ЭТ) [И. И. Павлюченко, 2005; Е. Б. Меньщикова и соавт., 2006].

Своевременная коррекция ОС является решающим звеном при проведении лечебных мероприятий у различных категорий больных, в том числе и хирургических. В ряде исследований показано, что назначение антиоксидантных средств в послеоперационном периоде является важным фактором профилактики спаечных процессов [В.С. Бейлин, 2002]. Но адекватная коррекция ОС и ЭТ невозможна без объективной оценки их выраженности и динамики течения. Учитывая актуальность проблемы абдоминальной хирургии, связанной с развитием спаечного процесса брюшной полости (СПБП) у большинства больных с ОС и ЭТ,

особенно на фоне выраженной воспалительной реакции, необходим поиск и внедрение методов профилактики этого грозного осложнения в хирургии с позиций фундаментальной медицины.

Одним из эффективных методов борьбы со спайками является использование барьерных препаратов. За счет эффекта гидрофлотации и разграничения петель кишечника, большого сальника и брюшной стенки возникает беспрепятственная регенерация мезотелия без образования спаек. Из группы барьерных препаратов наиболее известны «Мезогель» и «Интерсид» (“Interceed”), при использовании которых достигается наиболее ощутимый клинический эффект [В. А. Липатов, 2004; С. Э. Восканян, П. С. Кыздасов, 2011]. Однако в литературе отсутствуют сведения о возможности использования в хирургической практике растительного полимерного вещества пектина, а также о влиянии барьерных препаратов на состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ) и уровень процессов СРО в организме хирургических больных в послеоперационном периоде, дисбаланс в которых является важной составной частью хронизации воспалительного процесса и патогенеза спаек.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение протективных свойств 5 % геля высокоочищенного низкометоксилированного свекловичного пектина (отечественного производства), вводимого внутривнутрибрюшинно, в качестве барьерного средства профилактики развития ОС и ЭТ и, как следствие, СПБП у экспериментальных животных с моделированным спаечным процессом.

#### **Материалы и методы.**

Эксперименты проведены на 40 белых крысах (самцах) с массой тела 180–200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария на стандартном рационе. Группой контроля служили интактные животные (n=20). Для моделирования спаечного процесса и хирургического ОС [А. А. Басов и соавт., 2012] животные вводились в эфирный наркоз, после чего выполнялась лапаротомия. Весь органокомплекс брюшной полости, в т.ч. петли тонкой и толстой кишки, выводился из брюшной полости, высушивался феном в течение 5 минут при температуре воздушного потока 50 °С, затем петли тонкой кишки обрабатывались 1 % раствором перманганата калия в течение 1 минуты и дополнительно иссекались участки передней брюшной стенки размерами 2х2 см изнутри вместе с париетальной брюшиной и мышцами до поверхностной фасции с двух сторон от лапаротомной раны. Такая травма сопровождалась кровотечением в полость живота, что являлась само по себе дополнительным спайкообразующим и прооксидантным фактором. Органокомплекс укладывался обратно в брюшную полость, и рана передней брюшной стенки ушивалась отдельными плетеными нерассасывающимися швами. Таким образом, создание модели спаечного процесса предусматривало использование физических, химических, механических

и биологических факторов. Применение данной модели позволяло в 100 % случаев получать спайки брюшной полости без использования барьерных профилактических средств.

Для изучения показателей ОС и ЭТ экспериментальные животные были разделены на 2 группы: 1-й группе (основной  $n=20$ ) животных в брюшную полость вводился 5 % гель пектина перед ушиванием лапаротомной раны, 2-й (группа сравнения  $n=20$ ) выполнялось ушивание лапаротомной раны без введения геля пектина в брюшную полость. Контролем показателей формирования спаечного процесса и ОС и ЭТ служила кровь интактных животных ( $n=20$ ). На 6–14 сутки после оперативного вмешательства, в зависимости от состояния лапаротомной раны, животные забивались, и производился забор крови для исследования биохимических и биофизических показателей. Для объективной оценки противоспаечного действия геля пектина применена методика В. А. Липатова, основанная на изучении семантического дифференциала [В. А. Липатов, 2004].

Выраженность прооксидантной нагрузки у экспериментальных животных оценивали в плазме крови по базальному количеству продуктов окислительной модификации биомолекул, реагирующих при кипячении с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты) [В. Н. Орехович, 1977]. В эритроцитах определяли базальный и индуцированный уровень ТБК-активных продуктов [В. Н. Ушкалова и соавт., 1993]. Тиобарбитуровое число плазмы (ТБЧпл.), эритроцитов базальное (ТБЧэр.) и индуцированное (ТБЧэр.Ind), и общее тиобарбитуровое число (ТБЧобщ.) выражали в оптических единицах. Также биофизическим методом определялся уровень процессов СРО в плазме крови по интенсивности индуцированной вспышки хемилюминесценции (ХЛ) [И. И. Павлюченко и соавт., 2006]. Оценку уровня ЭТ осуществляли по сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) [А. А. Тогайбаев и соавт., 1988], в собственной модификации [И. И. Павлюченко и соавт., 1999], и по количеству молекул средней и низкой массы крови (МСиНМ) [М. Я. Малахова, 1995]. Для комплексной дифференцированной диагностики уровня ОС и ЭТ использовались также авторские интегральные показатели – коэффициент окислительной модификации биомолекул эритроцитов (КОМБэр) [И. И. Павлюченко и соавт., 2003]; коэффициент катаболической деструкции – ККД и индекса эндогенной интоксикации – ИЭИ [И. И. Павлюченко, 2005].

## **Результаты**

На 7–14 сутки эксперимента межкишечные спайки с массивным подпаиванием тонкой и толстой кишок к десерозированным участкам передней брюшной стенки и срединному рубцу имели место у всех животных 2-й группы, у которых не использовался гель пектина. В основной группе лишь у 3 крыс имело место рыхлое подпаивание пряди сальника к срединному рубцу, а выраженность спаечного процесса составляла от 0,1205706 до

2,3111828 балла. Выраженность процессов СРО и общий уровень продуктов перекисного окисления у экспериментальных животных в периоперационном периоде, определяемые с помощью индуцированной ХЛ, продемонстрировали значительное увеличение ее показателей у экспериментальных животных, как группы сравнения, так и основной группы. Так, амплитуда максимальной быстрой вспышки ХЛ плазмы крови была увеличена у животных 1-й группы, получающих пектин, в 2,5 раза, а у животных 2-й группы – более чем в 3 раза, в сравнении с показателями контрольной группы.

При анализе данных по содержанию ТБК-активных веществ в эритроцитах и плазме крови, отражающих накопление в клеточных и внеклеточных пространствах организма продуктов окислительной модификации биомолекул, необходимо отметить повышение их у животных и 1-й и 2-й групп, но в разной степени. Уровень ТБК-активных веществ эритроцитов, выражаемый как ТБЧ эритроцитов, был выше показателя контрольной группы у животных 1-й группы на 53,3 %, а у животных 2-й группы на 72,2 %.

Увеличение данного показателя плазмы было менее выражено у животных обеих экспериментальных групп, по сравнению с показателем эритроцитов. ТБЧ плазмы у животных основной группы было увеличено на 23 %, а у животных группы сравнения на 42,1 %, относительно группы интактных животных. Разница в показателях клеточного и внеклеточных пространств крови свидетельствует, что на первых этапах развития ОС в первую очередь страдают структурные элементы биомембран, богатые фосфолипидами и динамика нарастания ОС соответствует динамики стадийного течения ЭТ [М. Я. Малахова, 1995].

При изучении показателей, отражающих наличие и выраженность эндогенной интоксикации у экспериментальных животных при моделировании СПБП, в частности, ССЭ, получены данные, подтверждающие наличие у них выраженного ЭТ. Так, по данным ССЭ у животных основной группы, на фоне использования пектина, этот показатель был выше показателей контроля на 42,9 %, а у животных группы сравнения на 63,4 %.

Другие изучаемые показатели токсичности внутренних сред, уровень МСиНМ эритроцитов и плазмы, также были значительно увеличены у экспериментальных животных. У животных основной группы МСиНМ эритроцитов превышали показатели контрольной группы на 60,1 %, а у животных группы сравнения на 78,1 %. Уровень МСиНМ плазмы крови животных в 1-й группе превышал показатель контрольной группы на 75 %, а у животных 2-й группы, не получавших пектин, этот показатель был еще выше, превосходя показатели контроля на 97 %, т.е. практически происходило двукратное увеличение МСиНМ. Уровень МСиНМ отражает не только степень токсичности внутренних сред, но выраженность процессов СРО, так как в эту группу веществ входят и вещества,

образующиеся в результате активации процессов перекисного окисления липидов, белков и углеводов.

Изучив и оценив отдельные показатели ЭТ и ОС у экспериментальных животных, для более объективной оценки этих процессов было решено провести интегральную оценку интенсивности процессов СРО и уровня гиперкатаболизма, выражающихся в повышенной оксидативной модификации и неконтролируемой пероксидации биомолекул в тканях и биологических жидкостях наблюдаемых животных с использованием авторских расчетных коэффициентов. Коэффициенты – ККД и ИЭИ, расчет которых основывается на интегрировании различных показателей ОС и ЭТ, были увеличены у животных основной группы в 65 раз, а у животных группы сравнения еще в большей степени, в 85 раз. КОМБ эритроцитов, как показатель дисбаланса в системе про-/антиоксиданты клеточного звена, также был значительно увеличен у экспериментальных животных наблюдаемых групп относительно показателя контрольной группы. У животных группы сравнения КОМБРэр был увеличен практически в 30 раз, а у животных основной группы в 22 раза, что свидетельствует о значительном дисбалансе в системе про- /антиоксиданты, в сторону превалирования первого звена.

### **Заключение**

Интегральная лабораторная диагностика, основанная на использовании расчетных коэффициентов и индексов, мультифакториально и комплексно отражает выраженность ОС и ЭТ при различных острых и хронических патологических состояниях. При этом, несмотря на то, что некоторые показатели антиоксидантного звена, которые также изучались у экспериментальных животных, в частности общая антиоксидантная активность плазмы крови, были повышенными у экспериментальных животных, активации защитных систем было недостаточно для сдерживания прооксидантной нагрузки, что может свидетельствовать о значительном напряжении или даже дисфункции системы АОЗ в целом.

Изучение и анализ как отдельных, так и интегральных показателей ОС и ЭТ позволило установить эффективность местного использования геля пектина при его внутрибрюшинном введении в целях ограничения прооксидантной нагрузки, а как следствие, и в целях профилактики спаечного процесса у экспериментальных животных.

Полученные результаты подтвердили перспективность использования геля отечественного пектина для предотвращения генерализации процессов ОС и ЭТ и развития гиперкатаболических деструктивных процессов в очагах оперативного вмешательства, при моделировании СББ и хирургического ОС, что требует дальнейшего развития этого направления.

## Список литературы

1. Бейлин В. С. Применение мексидола при эндоскопических операциях в гинекологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 20 с.
2. Восканян С. Э., Кызласов П. С. Патогенез формирования спаек после операции внутрибрюшного // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. № 4. С. 17-21.
3. Гаврилик А. Б. Жук И. Г., Лис Р. Е. Моделирование спайкообразования в брюшной полости // Морфология. 2002. № 2–3. С. 35-36.
4. Клинико-экспериментальное обоснование метода интраоперационной профилактики брюшинных спаек / М. С. Кунафин [и соавт.] // Актуальные вопросы повышения квалификации врачей и провизоров. Новые технологии в медицине: материалы региональной науч.-практич. конференции. Уфа, 2001. С. 163.
5. Липатов В. А. Обоснование применения геля метилцеллюлозы для профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2004. 25с.
6. Малахова М. Я. Метод диагностики эндогенной интоксикации: пособие для врачей. СПб.: Изд. СПбМА последипломного образования, 1995. 34 с.
7. Мокряков И. А. Клинико-функциональная характеристика абдоминального синдрома у детей, перенесших оперативные вмешательства на брюшной полости: дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2006. 208с.
8. Рябов Г. А. [и соавт.]. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях // Вестн. интенсив. тер. 2002. 4. С. 4-7.
9. Меньщикова Е. Б. и соавт. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма "Слово", 2006.
10. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. 293 с.
11. Павлюченко И. И. Окислительный стресс, его мониторинг и критерии оценки антиокислительной активности лекарственных препаратов и БАД: дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2005. 309 с.
12. Павлюченко И. И., Басов А. А., Федосов С. Р. Способ диагностики окислительного стресса организма человека патент на изобретение № 2003123776, 2003.

### Рецензенты:

Гуменюк Сергей Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Сампиев Абдул Магаметович, д-р фармацевт. наук, профессор, зав. кафедрой фармации  
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.