

УДК 616.381-008.818-092.9:615.357

ВЛИЯНИЕ СЕРТОНИНА АДИПИНАТА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© Лазаренко В.А.¹, Мишустин В.Н.¹, Привалова И.Л.², Сальков А.А.¹

¹ Кафедра хирургических болезней ФПО, ² кафедра нормальной физиологии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: ir_priv@mail.ru

В экспериментах на крысах исследована электрическая активность (ЭА) различных отделов желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях моделирования интраабдоминальной гипертензии (ИАГ). Через 24 часа после моделирования ИАГ обнаружено снижение средних значений амплитуды ЭА в пилорическом отделе желудка на 27% ($p < 0,05$), возрастание частоты ЭА в теле желудка на 124,9% ($p < 0,01$), начальном отделе двенадцатиперстной кишки на 63,2% ($p < 0,01$) и увеличение скоррелированности ЭА между всеми отделами гастродуоденального комплекса (ГДК). Установлено, что введение серотонина адипината устраняет нарушения ЭА пилородуоденальной области и препятствует развитию системных нарушений ГДК.

Ключевые слова: гастродуоденальный комплекс, электрическая активность, интраабдоминальная гипертензия, серотонина адипинат.

INFLUENCE OF SEROTONIN ADIPATE ON FUNCTIONAL RELATIONSHIPS OF GASTRODUODENAL COMPONENTS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MODELING OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION

Lazarenko V.A.¹, Mishustin V.N.¹, Privalova I.L.², Salkov A.A.¹

¹ Department of Surgical Diseases of FPE, ² Department of Normal Physiology
of Kursk State Medical University, Kursk

The experiments on rats studied the electrical activity (EA) of various parts of stomach and duodenum under simulation of intra-abdominal hypertension (IAH). 24 hours after modeling IAH it was found that the average values of the EA amplitude in the pyloric part of stomach decreased by 27% ($p < 0.05$) and the frequency of EA increased by 124.9% ($p < 0.01$) in stomach, and by 63.2 % ($p < 0.01$) in the initial part of duodenum. The correlation of EA between all the departments of gastroduodenal complex increased. It was found that the introduction of serotonin adipate eliminates the disturbances of EA in the pyloroduodenal area and prevents the development of systemic gastroduodenal disorders.

Keywords: gastroduodenal complex, electrical activity, intra-abdominal hypertension, serotonin adipate.

Проблема ранней диагностики и профилактики интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) является актуальной в настоящее время, поскольку связана с прогнозированием послеоперационных осложнений и планированием тактики хирургического лечения и реабилитации. ИАГ является причиной возникновения абдоминального компартмент-синдрома [9, 13], составляющей патогенеза у больных перитонитом и острой кишечной непроходимостью [1], а также играет существенную роль в развитии системных расстройств [3]. Развитие синдрома ИАГ приводит к стремительному формированию полиорганной недостаточности с высокой летальностью [5], поэтому раскрытие патогенетических механизмов органных нарушений, вызванных повышением внутрибрюшного давления, является предметом многих клинических и экспериментальных исследований. В настоящее время предложены подходы к диагностике нарушений центральной гемодинамики, индуцированные ИАГ [14], описаны типичные изменения гемодинамического профиля при

быстрых колебаниях ВБД [2], патофизиологические изменения системы дыхания [15], гемодинамические и гормональные механизмы развития почечной недостаточности [5]. В экспериментальных исследованиях обнаружены изменения периферической крови и гистоструктуры легких, почек, печени, тонкой кишки в зависимости от степени выраженности ИАГ [1, 12]. Однако несмотря на то, что повышение внутрибрюшного давления оказывает непосредственное влияние на органы ЖКТ, информация об их функциональном состоянии остается недостаточной. Абдоминальная компрессия ведет к нарушению микроциркуляции, ишемии кишечной стенки, ее отеку, что усугубляет течение патологии [5, 7]. Поэтому имеются основания для поиска функциональных предикторов нарушений в органах ЖКТ, сопровождающих развитие ИАГ. Одним из путей профилактики нарастания внутрибрюшного давления является своевременная стимуляция моторной функции ЖКТ [4], что послужило предпосылкой к использованию нами серотонина адипината в

условиях экспериментального моделирования ИАГ.

Цель работы: исследовать в эксперименте влияние серотонина адипината на показатели электрической активности (ЭА) различных отделов желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях моделирования ИАГ у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили в четырех сериях экспериментов на белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария медико-биологической клиники КГМУ. Работа выполнена с соблюдением этических норм использования животных в медико-биологической практике, руководствуясь приказом № 755 от 12.08.77 МЗ СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», приказом Министерства высшего образования СССР № 724 (1984) «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» и положениями Директивы 2010/63 EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях.

В качестве средства для наркоза использовали хлоралгидрат, который вводился внутривентриально в дозировке 300 мг/кг животного. В одной из опытных серий (группа № 4) животным два раза в течение суток внутривентриально вводили по 0,2 мл 0,1% раствора серотонина адипината. В двух других опытных сериях (группа № 2 и группа № 3) моделировали интраабдоминальную гипертензию путем создания дубликатуры в 1 см апоневроза по передней стенке брюшной полости. После проведения лапаротомии в нижний этаж брюшной полости экспериментального животного помещался стерильный силиконовый баллончик объемом 1 мл, трубочка выводилась наружу через контрапертуру [11]. Для измерения внутривентриального давления (ВВД) использовали водный манометр. В группе № 3 в условиях повышения ВВД производили внутривентриальное введение серотонина адипината (2 раза в сутки по 0,2 мл 0,1% раствора). Контролем служили ложно оперированные животные, которым производилась срединная лапаротомия без моделирования ИАГ и введения серотонина (группа № 1). Во всех группах животных через 24 часа проводили релапаротомию с имплантацией регистрирующих электродов в желудок и двенадцатиперстную кишку. Серебряные петельчатые электроды [10] имплантировали в мышечную оболочку тела

(ТЖ), пилорического отдела (ПО) желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (ЛДК) крысы. Одновременную запись электрической активности (ЭА) гладких мышц исследуемых отделов ЖКТ осуществляли с помощью многоканального регистратора «Биоскрипт» (BST-1). Анализировали частоту и амплитуду медленных волн (МВ) ЭА. Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественной оценки системной организации ГДК рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона и показатели многосторонней скоррелированности [8]. Статистическую значимость различий между выборками определяли с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что повышение внутривентриального давления в первые сутки после моделирования ИАГ сопровождается возрастанием частоты возникновения импульсов в гладких мышцах ТЖ и ЛДК крыс на 124,9% и 63,2 % соответственно (табл. 1).

Введение серотонина адипината в условиях моделирования ИАГ вызывало снижение частоты в ТЖ (на 34,2%) и ЛДК (на 53,3%) по сравнению с группой животных, не получавших серотонин. После этого значения частоты ЭА ЛДК не обнаруживали статистически значимых отличий от значений контрольной группы животных. У животных, которым не производилось моделирование ИАГ, введение серотонина адипината приводило к усилению частоты возникновения импульсов в ТЖ (табл. 1). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что действие серотонина адипината предупреждает возрастание частоты ЭА преимущественно в ЛДК в условиях повышения внутривентриального давления.

Для анализа изменения амплитудной составляющей ЭА интерес представляют данные экспериментальной группы № 4, где введение серотонина адипината животным производили в отсутствие модели ИАГ. В данной группе животных амплитуда ЭА существенно возрастала, что подтверждает роль серотонина в усилении моторики желудка и кишечника, ранее показанное у других видов лабораторных животных [6, 8]. Через 24 часа после моделирования интраабдоминальной гипертензии (группа № 2) происходило значимое снижение амплитуды электрической активности (ЭА) в пилорическом отделе желудка (на 27% по сравнению с контролем, $p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели электрической активности отделов желудка и двенадцатиперстной кишки крысы после моделирования интраабдоминальной гипертензии и введения серотонина

Группы животных		Контроль (группа № 1, n=30)	Модель ИАГ		Введение серотонина адипината без модели ИАГ (группа № 4 n=15)
			Без введения серотонина адипината (группа № 2 n=29)	С введением серотонина адипината (группа № 3 n=30)	
ВБД (мм вод. ст.)		12,36±0,2	75,71±0,6	64,64±0,5	12,17±0,2
Частота ЭА (имп/мин)	ТЖ	1,65±0,13	3,71±0,21**	2,44±0,17**	2,55±0,1**
	ПО	2,52±0,28	2,79±0,09	2,41±0,28	2,65±0,1
	ЛДК	1,93±0,2	3,15±0,14**	1,47±0,16	1,78±0,09
Амплитуда ЭА (мВ)	ТЖ	2,72±0,2	2,4±0,1	3,16±0,1	6,24±0,44**
	ПО	2,21±0,2	1,61±0,1*	3,20±0,22	6,15±0,27**
	ЛДК	2,08±0,1	2,53±0,3	2,48±0,2	3,92±0,29*

Примечание: статистически значимые отличия от значений контрольной группы обозначены: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

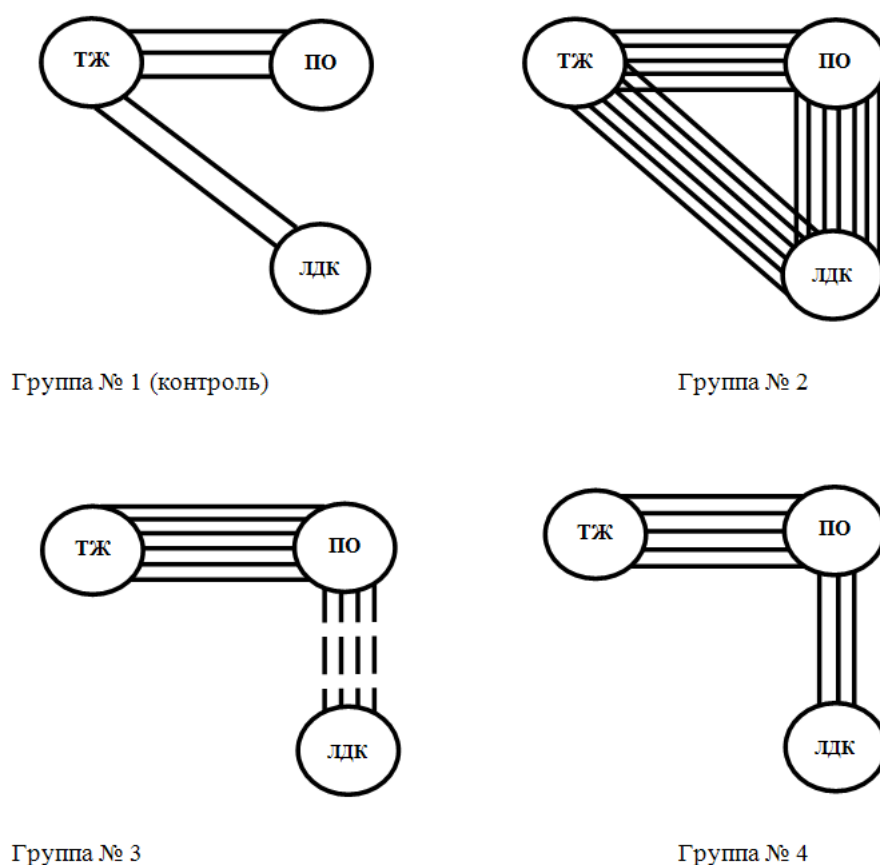


Рис. 1. Корреляция частотных характеристик электрической активности отделов желудка и двенадцатиперстной кишки крысы после моделирования интраабдоминальной гипертензии, значения коэффициентов корреляции обозначены линиями: — $r = 0.1$; — — $r = -0.1$.

В группе животных, которым моделировали ИАГ на фоне введения серотонина адипината (группа № 3) статистически значимых различий обнаружено не было (табл. 1). Таким образом, введение серотонина адипината предупреждало нарушения частотных и амплитудных характери-

стик ЭА отделов желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с повышением внутрибрюшного давления.

Корреляционный анализ частотно-амплитудных характеристик ЭА показал, что в отсутствие воздействий взаимоотношения между

отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой по частоте ЭА характеризуются слабыми положительными корреляционными связями, значения r составили $0,246 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) в сопоставлении ТЖ-ПО и $0,154 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) в сопоставлении ТЖ-ЛДК. Повышение внутрибрюшного давления сопровождалось увеличением значений коэффициентов корреляции в сопоставлении ТЖ-ПО до $0,496 \pm 0,05$, ТЖ-ЛДК до $0,600 \pm 0,04$ и ПО-ЛДК до $0,717 \pm 0,03$. Все изменения были статистически значимыми ($p < 0,05$), что свидетельствует о возрастании сопряженности частоты ЭА между всеми исследуемыми компонентами ГДК. Введение серотонина адипината животным с моделью интраабдоминальной гипертензии приводило к существенным изменениям взаимоотношений между отделами желудка и ЛДК, что подтверждает отсутствие значимого коэффициента корреляции, характеризующего взаимоотношения между ТЖ и ЛДК и формирование отрицательных корреляционных связей средней силы между ПО и ЛДК ($r = -0,398$). В группе животных, которым серотонина адипинат вводили в отсутствие модели ИАГ, наблюдались положительные корреляционные связи средней силы между ТЖ и ПО ($r = 0,528 \pm 0,05$), а также между ПО и ЛДК ($r = -0,27 \pm 0,057$) (рис. 1).

Для количественной оценки влияния серотонина адипината на системную организацию ГДК в условиях экспериментального моделирования мы провели анализ показателей многосторонней скоррелированности частоты ЭА [8].

Было установлено, что повышение внутрибрюшного давления через сутки после создания дупликации приводит к возрастанию как показателей многосторонней скоррелированности частоты ЭА для каждого из исследуемых отделов (ТЖ – на 170%, $p < 0,01$; ПО – на 393,1%, $p < 0,01$; ЛДК – в 8,6 раза, $p < 0,01$), так и увеличению интегрального показателя многосторонней

скоррелированности (Σ_r интегр.), который составил 453,25% от исходных значений ($p < 0,01$) (рис. 2). В группе животных, которым вводили серотонина адипинат в условиях повышения внутрибрюшного давления, повышение показателей многосторонней скоррелированности было значительно меньше для ТЖ (на 48,8%, $p < 0,05$) и ЛДК (на 158,4%, $p < 0,01$), а Σ_r интегр. составил 248,25% от исходных значений ($p < 0,01$).

Взаимоотношения амплитуды ЭА также характеризовались низкими коэффициентами корреляции, значения которых существенно возрастали после моделирования интраабдоминальной гипертензии: до $0,790 \pm 0,03$ в сопоставлении ТЖ-ПО, $0,596 \pm 0,05$ в сопоставлении ТЖ-ЛДК и $0,675 \pm 0,04$ в сопоставлении ПО-ЛДК (рис. 3). Все изменения были статистически значимыми ($p < 0,01$), что подтверждает возрастание сопряженности ЭА по амплитуде. В условиях введения серотонина адипината значения коэффициентов корреляции существенно снижались, в результате чего архитектура функциональных связей по амплитуде ЭА приближалась к исходной картине скоррелированности. Следует отметить также наличие слабых отрицательных корреляционных связей между ПО желудка и ЛДК. В группе животных, получавших серотонин, в отсутствие модели ИАГ формировалась картина устойчивых функциональных системных взаимоотношений исследуемых компонентов ГДК (рис. 3).

Анализ показателей многосторонней скоррелированности амплитуды ЭА позволил установить возрастание системообразующего вклада каждого из компонентов ГДК. Значения исследуемых показателей увеличивались в ТЖ – на 323,9% ($p < 0,01$), в ПО – в 7,1 раза ($p < 0,01$), в ЛДК – 10,8 раза ($p < 0,01$), а значение интегрального показателя многосторонней скоррелированности (Σ_r интегр.) в 6,3 раза ($p < 0,01$) превышало значение контрольной группы (рис. 4).

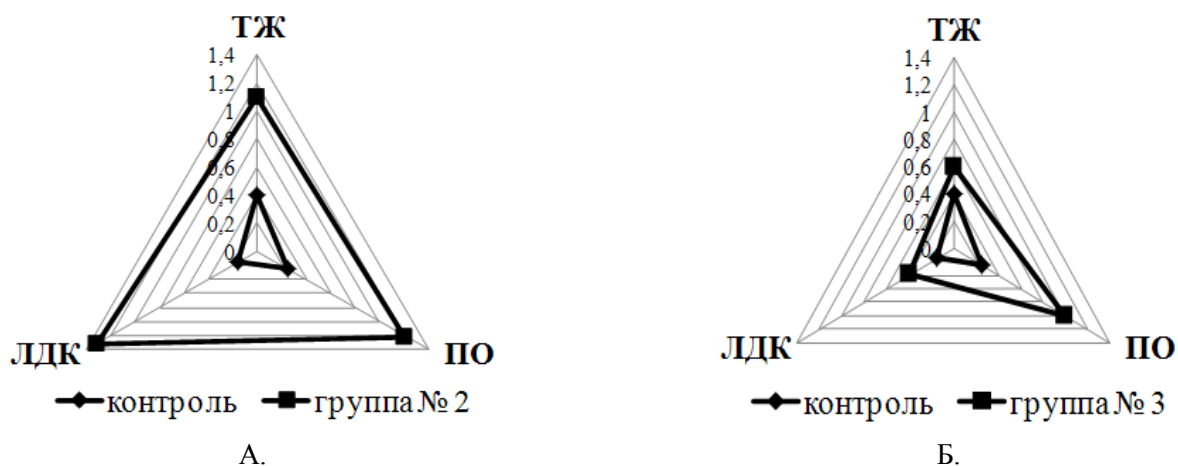


Рис. 2. Изменение показателей многосторонней скоррелированности (Σ_r) ЧХ ЭА компонентов ГДК крыс после моделирования интраабдоминальной гипертензии без введения серотонина адипината (А) и с введением серотонина адипината (Б).

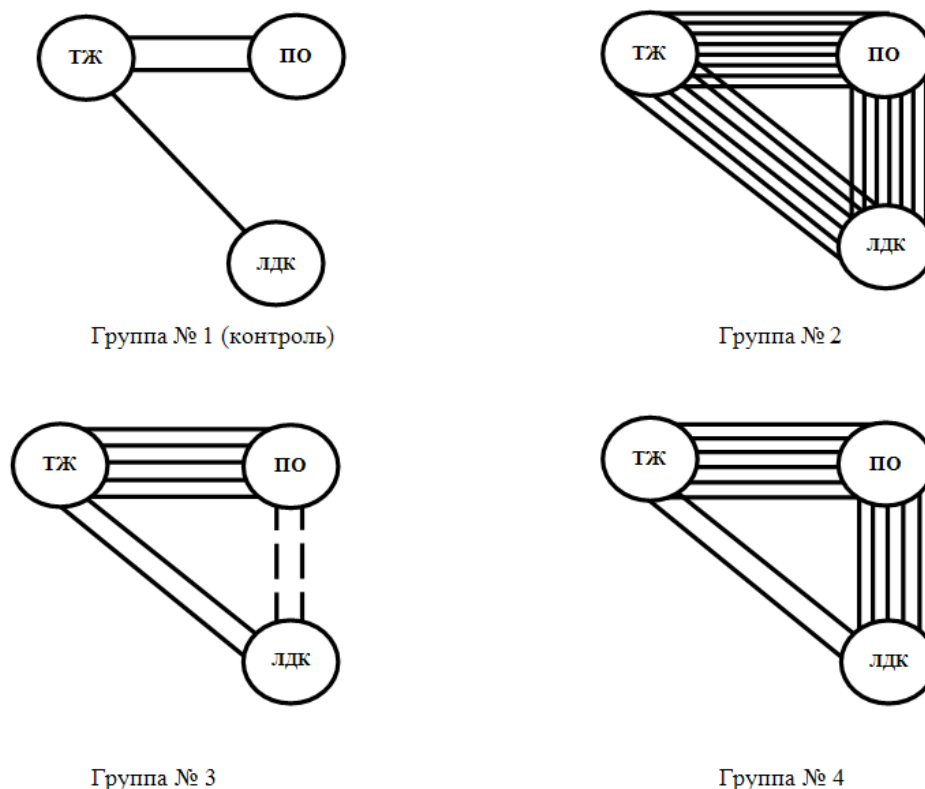


Рис. 3. Корреляция амплитудных характеристик электрической активности отделов желудка и двенадцатиперстной кишки крысы после моделирования интраабдоминальной гипертензии, значения коэффициентов корреляции обозначены линиями: — $r = 0.1$; — — $r = -0.1$.

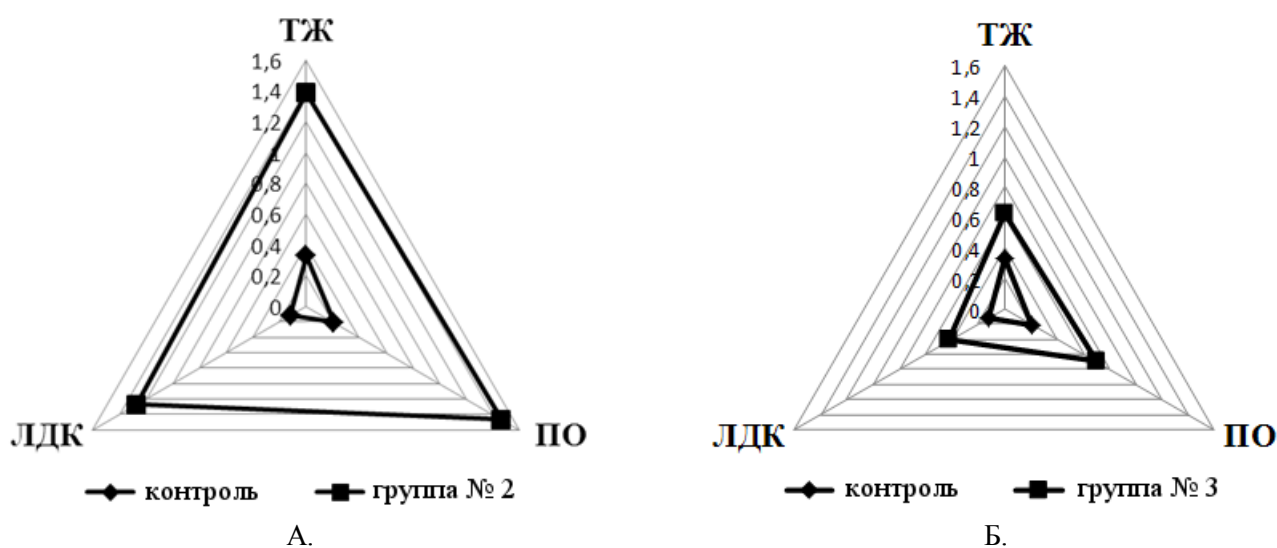


Рис. 4. Изменение показателей многосторонней скоррелированности (Σr) АХ ЭА компонентов ГДК крыс после моделирования интраабдоминальной гипертензии без введения серотонина адипината (А) и с введением серотонина адипината (Б).

Введение серотонина адипината предупредило возрастание сопряженности компонентов системы, индуцированное повышением внутрибрюшного давления. Показатели многосторонней скоррелированности амплитудных значений ЭА возрастали в ТЖ – на 91,1% ($p < 0,01$), в ПО – в 3,3 раза ($p < 0,01$), в ЛДК – 3,6 раза ($p < 0,01$), а значение Σr интегр. составил 264,3% от исходных значений ($p < 0,01$) (рис. 4).

Таким образом, полученные результаты позволяют судить о некоторых механизмах развития нарушений моторной деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях повышения внутрибрюшного давления. Эти нарушения проявляются в угнетении амплитуды ЭА в пилорическом отделе желудка через сутки после моделирования ИАГ, что свидетельствует о возможном снижении силы сокращений данного от-

дела желудка. Повышение частоты ЭА в ТЖ и ДК может являться подтверждением напряжения пейсмеркерных механизмов гладких мышц ГДК. Значительный интерес представляют результаты корреляционного анализа, который показал существенное возрастание тесноты связей между всеми отделами ГДК, что свидетельствует о снижении функциональной подвижности исследуемой системы. Введение серотонина адипината устраняет нарушения двигательной активности пилородуоденальной области и препятствует развитию системных нарушений ГДК. Физиологический смысл системных перестроек становится понятен после результатов анализа многосторонней скоррелированности, который показывает, что введение препарата способствует сохранению исходного уровня сонастроенности компонентов системы ГДК и тем самым создает возможность успешной профилактики ИАГ и нарушений ЖКТ, связанных с этим осложнением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконев В.И., Гинзбург Л.Б., Катков С.А., Богатов В.Ю., Вострецов Ю.А., Бабаев А.П. Способы профилактики абдоминального компартмент-синдрома у больных с острой кишечной непроходимостью и перитонитом // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – № 2. – С. 128-134.
2. Бутров А.В., Губайдуллин Р.Р. Общие закономерности гемодинамических реакций на быстрое изменение внутрибрюшного давления [Электронный ресурс] // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 5 (18). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/m/archive/issue-7308>, свободный (14.02.2015)
3. Гареев Р.Н., Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р. Интраабдоминальная гипертензия // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 66-73.
4. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В., Гельфанд Е.Б., Чубченко С.В. Синдром интраабдоминальной гипертензии: Методические рекомендации / под ред. В.С. Савельева. – Новосибирск, 2008. – 32 с.
5. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В., Чубченко С.В., Лапина И.Ю. Синдром интраабдоминальной гипертензии: состояние проблемы [Электронный ресурс] // Неотложная медицина. – 2010. – № 3. – Режим доступа: <http://www.critical.ru/emergency>, свободный (24.01.2015)
6. Горпинич А.Б., Симоненков А.П., Алянов А.Л., Привалова И.Л. Определение жизнеспособности кишки при острой кишечной непроходимости и возможности коррекции ее ишемического поражения в эксперименте // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 1. – С. 24-30.
7. Забелин М.В., Зубрицкий В.Ф., Юдин А.Б., Майоров А.В., Сальников А.В., Баранов М.А. Патоморфологические изменения внутренних органов при повышении внутрибрюшного давления у малых лабораторных животных // Военно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 331, № 2. – С. 65.
8. Завьялов А.В., Затолокин В.Д., Симоненков А.П., Горпинич А.Б., Бугорский Г.В., Привалова И.Л. Миоэлектрическая активность и функциональные взаимоотношения различных отделов гастродуоденального комплекса в условиях ваготомии и на фоне действия серотонина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 4. – С. 384-386.
9. Овчинников В.А., Соколов В.А. Абдоминальный компартмент-синдром // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 122-129.
10. Собакин М.А. Физические поля желудка. – Новосибирск : Наука. – 1978. – 111 с.
11. Суковатых Б.С., Должиков А.А., Фролова О.Г. Влияние мексикора на морфофункциональное состояние внутренних органов при экспериментальном распространенном перитоните, осложненном синдромом интраабдоминальной гипертензии (экспериментальное исследование) // Хирург. – 2011. – № 2. – С. 31-42.
12. Фаязов Р.Р., Тимербулатов Ш.В., Сибаев В.М., Султанбаев А.У., Гареев Р.Н., Халиков А.А., Фахретдинов Д.З. Профилактика и коррекция ишемически-реперфузионных нарушений при синдроме интраабдоминальной гипертензии // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2012. – № 6. – С. 13-19.
13. Cheatham M.L., Safcsak K. Is the evolving management of intra- abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome improving survival? // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38, N 2. – P. 402-407.
14. Cheatham M.L., Safcsak K., Block E.F., Nelson L.D. Preload assessment in patients with an open abdomen // J. Trauma. – 1999. – Vol. 46, N 1. – P. 16-22.
15. Malbrain M.L.N.G. Abdominal pressure in the critically ill // Curr. Opin. Crit. Care. – 2000. – Vol. 6. – P. 17-29.