



Способ увеличения научной ценности эксперимента по моделированию портальной гипертензии*

Федосеев А. В., Бударев В. Н., Чекушин А. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия

Для цитирования: Федосеев А. В., Бударев В. Н., Чекушин А. А. Способ увеличения научной ценности эксперимента по моделированию портальной гипертензии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 58–62. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-58-62

✉ Для переписки:

Бударев

Вадим Николаевич

budarev.v@yandex.ru

Федосеев Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии

Бударев Вадим Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии

Чекушин Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. I).

Цель исследования: разработка и апробация технически простого способа формирования портальной гипертензии в организме домашней свиньи, позволяющего получить модель, близкую по ключевым параметрам к человеку.

Материалы и методы. Материалом исследования стали результаты эксперимента, проведённого в виварии Рязанского государственного медицинского университета на домашних свиньях в количестве 12 штук.

Результаты. Был разработан и испытан способ моделирования портальной гипертензии в организме домашней свиньи путём дозированного сдавления печёочно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом.

EDN: SOZKKU



Заключение. Была получена модель портальной гипертензии, позволяющая получать научные данные, легко распространяемые на человека, благодаря сходству анатомии, физиологии, размеров использованного лабораторного животного с человеческими.

Ключевые слова: портальная гипертензия, эксперимент на животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Method for increasing scientific value of portal hypertension modeling experiment*

A. V. Fedoseev, V. N. Budarev, A. A. Chekushin

Ryazan State Medical University, build. 9, Vysokovoltnaia str., Ryazan, 390026, Russia

For citation: Fedoseev A. V., Budarev V. N., Chekushin A. A. Method for increasing scientific value of portal hypertension modeling experiment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 58–62. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-58-62

✉ **Corresponding author:**

Vadim N. Budarev
budarev.v@yandex.ru

Andrey V. Fedoseev, MD, PhD, DmedSci, Professor, Head of the Department of General surgery; ORCID: 0000–0002–6941–1997, SPIN: 6522–1989

Vadim N. Budarev, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General surgery; ORCID: 0000–0001–5517–0005, SPIN: 1814–5841

Alexander A. Chekushin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of General surgery; ORCID: 0000–0002–5977–8023, SPIN: 7226–9799

Summary

Aim: development and testing of a technically simple method for the formation of portal hypertension in the body of a domestic pig, which makes it possible to obtain a model that is close in key parameters to humans.

Materials and methods. The material of the study was the results of an experiment conducted in the vivarium of the Ryazan State Medical University on 12 domestic pigs.

Results. A method for modeling portal hypertension in the body of a domestic pig by dosed compression of the hepatoduodenal ligament with a plastic clamp was developed and tested.

Conclusions. A model of portal hypertension was obtained, which makes it possible to obtain scientific data easily extended to humans, due to the similarity of the anatomy, physiology, and size of the used laboratory animal with those of humans.

Keywords: portal hypertension, animal experiment

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. I).

Введение

Одним из давно известных способов облегчения исследований новых лечебных методик является проведение экспериментов на лабораторных животных [1]. Этот вариант работы облегчает административное регулирование, полностью устраняет саму принципиальную возможность нанести вред здоровью человека, делает исследователя более свободным в научном поиске [2]. Однако, данная методика имеет и очевидный недостаток: результаты, полученные на животных далеко не всегда можно свободно экстраполировать на людей [3]. Иногда сделать это напрямую практически невозможно.

Именно такая ситуация характерна для исследований на животных такого сложного патологического состояния, как портальная гипертензия. В настоящий момент известно множество методов её моделирования, однако все они рассчитаны на мышей, крыс и кроликов. Ценность получаемых в таких исследованиях данных относительно невысока, так как используемые животные слишком сильно отличаются от человека.

Выходом из ситуации могло бы стать моделирование портальной гипертензии на домашней свинье. Как ни парадоксально звучит, среди основных лабораторных животных именно она наиболее близка человеку своей физиологией и анатомией [4]. Но тут возникает обратная проблема: описанные в литературе способы создания портальной гипертензии по ряду причин не подходят для организма свиньи. Отсюда вывод: увеличение научной ценности экспериментов по моделированию портальной гипертензии может быть достигнуто использованием в качестве объекта исследования домашней свиньи, однако требует разработки специальной техники эксперимента, позволяющей решить поставленную задачу.

Цель исследования: разработка и апробация технически простого способа формирования портальной гипертензии в организме домашней свиньи, позволяющего получить модель, близкую по ключевым параметрам к человеку.

Материалы и методы

Материалом исследования стали результаты работы в виварии Рязанского государственного медицинского университета. В эксперименте были использованы лабораторные животные – домашние свиньи породы Крупная белая (самки весом 30–35 кг) в количестве 12 штук. В целях формирования портальной гипертензии каждое животное подвергалось оперативному вмешательству под комбинированным наркозом, включающим внутримышечное введение препарата Золетил из расчёта 15 мг/кг массы тела и ингаляцию через маску препарата Севофлуран в смеси с кислородом в режиме спонтанного дыхания. Через 3 суток после операции животные выводились из

эксперимента, производилась оценка результатов, выявлялись и оценивались признаки портальной гипертензии. Все проводимые манипуляции были согласованы с Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Рязанском государственном медицинском университете и соответствовали Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Ряд количественно оцененных во время повторной операции параметров был подвергнут статистической обработке, производился расчёт t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Результаты

В зависимости от уровня препятствия току крови различают подпечёночную, внутрипечёночную, надпечёночную портальную гипертензию [5,6]. Очевидно, способы моделирования для каждого из этих вариантов свои, однако, в плане технической сложности они не равнозначны. Наиболее привлекательным является формирование у лабораторного животного подпечёночной портальной гипертензии [7]. Безусловно, она отличается патогенезом от наиболее распространённого в реальных клинических условиях внутрипечёночного варианта [8]. Однако, относительная простота и достаточная степень сходства гемодинамических изменений перевешивают указанные минусы.

Описанные в литературе способы формирования подпечёночной портальной гипертензии основаны на дозированном сдавлении воротной вены, например, лигатурой на пелоте. Однако, данная методика не может быть применена у домашней свиньи из-за особенностей анатомии: воротная вена не имеет выраженного основного ствола, она рассыпается на большое количество ветвей согласно дольчатому строению печени. Соответственно, возникает необходимость применения какого-то другого технического решения.

Проанализировав имеющиеся возможности, мы остановились на следующем варианте. Поскольку индивидуальная работа с каждой ветвью воротной вены – тупиковый путь, грозящий возникновением кровотечений, резким увеличением трудоёмкости операции и вероятности ошибок, было принято решение подвергать сдавлению печёочно-двенадцатиперстную связку единым массивом, со всеми проходящими в ней сосудами. При кажущейся простоте данная манипуляция таковой не являлась. Возникла необходимость решения целого ряда задач.

1. Требовалось предотвратить развитие у животного механической желтухи. Для этого из состава связки приходилось выделять холедох. Справедливости ради необходимо отметить, что большой проблемой это не стало. Холедох в пределах печёочно-двенадцатиперстной связки у свиньи лежит поверхностно, впадает

в желудок, легко выделяется и идентифицируется пункционной пробой.

2. Печёочно-двенадцатиперстную связку невозможно перетягивать лигатурой из-за её прорезывания, требовалось сдавление на большой площади.
3. Степень сдавления печёочно-двенадцатиперстной связки должна быть строго дозирована, необходим точный баланс. Если сдавление будет недостаточным, портальная гипертензия не сформируется. Если сдавление будет избыточным, животное погибнет от печёочной недостаточности, связанной с нарушением кровообращения.
4. Должна обеспечиваться техническая возможность зафиксировать степень сдавления связки на любом выбранном значении.

Способом решения трёх последних задач стало использование пластикового многопозиционного хомута. Его ширина 0,5 см позволила прикладывать к связке необходимое усилие без опасности повреждения её тканей. Наличие защёлки на конце позволяло менять длину окружности хомута с шагом 0,1 см, фиксируя её в любом положении.

Техника проводимой операции была следующей. Выполнялась верхнесрединная лапаротомия, визуализировалась печёочно-двенадцатиперстная связка. После надсечения брюшины с помощью диссектора выделялся и брался на держалку холедох. Оставшийся массив связки со всеми её элементами охватывался и зажимался хомутом. При этом производилось пошаговое перемещение защёлки, постепенно уменьшающее длину окружности хомута.

Как уже отмечалось выше, выбор правильной степени сдавления связки был очень важен. Хомут считался достаточно затянутым, когда появлялось наблюдаемое визуально изменение кровенаполнения печени, а частота сердечных сокращений начинала превышать исходную на 30% (как показала практика, организм свиньи очень чутко реагирует на изменение кровоснабжения печени отклонениями гемодинамики). Для того чтобы точно уловить необходимый момент, затягивание хомута

производилось медленно, с паузами (со средней скоростью 0,1 см в минуту). Выполнение указанной манипуляции приводило к частичному пережатию не только воротной вены, но и печёночной артерии, хотя полного прекращения кровотока по ней не происходило. На заключительном этапе операции оставшийся свободным конец хомута скручивался кусачками, лапаротомная рана ушивалась. Учёт результатов производился на 3 сутки после первичной операции. Животное повторно отправлялось в операционную, погружалось в наркоз, выполнялась релапаротомия. Непосредственное измерение давления крови в воротной вене не производилось, наличие портальной гипертензии подтверждалось косвенными признаками, однако их характер не оставлял сомнений в достижении искомого эффекта. Выявляемые признаки портальной гипертензии можно было разделить на два объективных компонента.

1. Появление в брюшной полости животного асцитической жидкости. Во время первичной операции в брюшной полости прозрачный выпот присутствовал, однако в ничтожных количествах (в отлогах местах можно было с трудом аспирировать не более 8 мл). При выполнении

повторной операции объём жидкости, которую можно было собрать, достигал 220 мл. Различия по рассматриваемому параметру между исходным уровнем и уровнем второй операции были статистически достоверны ($t_{\text{эмп}} = 32,1$, $t_{\text{кр}} = 3,17$, $p \leq 0,01$).

2. Изменения в стенке нижней трети пищевода. Во время повторной операции у каждого животного производилось продольное рассечение абдоминальной части пищевода, позволяющее осмотреть его внутреннюю поверхность. При этом у всех 12 животных выявлялось полнокровие вен нижней трети пищевода, напоминающее их варикозное расширение. Данный факт объясняется развитием портальной гипертензии и раскрытием важнейшего портосистемного шунта. Через слизистую оболочку розового цвета просвечивались и хорошо дифференцировались визуально 3 венозных ствола в виде сероватых тяжей различного диаметра – от 1,5 до 3 мм. Наиболее крупные из венозных стволов выбухали в просвет пищевода на 1,5–2 мм, в их структуре начинал проследиваться извитой характер. Варикозной трансформации вен кардиального отдела желудка отмечено не было.

Обсуждение

В результате проведения операции по описанной выше технологии нам удалось сформировать у каждого из 12 лабораторных животных портальную гипертензию. Её наличие подтверждалось косвенными признаками (непосредственное измерение давления крови в воротной вене не производилось), однако их характер не оставлял сомнений в достижении искомого эффекта. Таким образом, была доказана возможность моделирования портальной гипертензии в организме домашней свиньи путём дозированного сдавления печёочно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом.

Ценность подобной модели для проведения научных исследований, очевидно, выше, чем в случае использования мелких млекопитающих. Помимо на порядок большей степени сходства анатомии и физиологии домашней свиньи с человеком, непосредственное значение имеет и размер животного. Тот факт, что домашняя свинья сопоставима размерами тела с человеком, позволяет использовать в экспериментах на ней медицинские изделия, приборы и приспособления, предназначенные для работы с реальными больными в клинических условиях.

Литература | References

1. Gulyaev S. A., Potemkin I. A., Kichatova V. S., et al. Modelling of hepatitis E in mini-pigs. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017; 4: 48–54. (In Russ.) doi: 10.36233/0372–9311–2017–4–48–54.
Гуляев С. А., Потемкин И. А., Кичатова В. С. и соавт. Моделирование вирусного гепатита Е на карликовых домашних свиньях. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 4: 48–54. doi: 10.36233/0372–9311–2017–4–48–54.
2. Khaibunaso L. R., Borovkova K. E., Salmova J. V. Lung bacterial infections. Animal models. *Laboratory animals for scientific research*. 2020; 2: 51–59. (In Russ.) doi: 10.29296/2618723X-2020–02–06.
Хайбунасова Л. Р., Боровкова К. Е., Салмова Ю. В. Бактериальные инфекции лёгких. Модели на животных. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020; 2: 51–59. doi: 10.29296/2618723X-2020–02–06.
3. Imaeva A. K., Mustafin T. I., Bazekin G. V., et al. Simulation of acute destructive pancreatitis with damage to the adjacent adipose tissue in pigs. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2020; 13(3): 233–240. (In Russ.) doi: 10.18499/2070–478X-2020–13–3–233–240.
Имаева А. К., Мустафин Т. И., Базекин Г. В. и соавт. Моделирование острого деструктивного панкреатита с поражением прилегающей жировой ткани у свиней. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020; 13(3): 233–240. doi: 10.18499/2070–478X-2020–13–3–233–240.
4. Katelnikova A. E., Kryshen K. L., Makarova M. N., Makarov V. G. Experimental animal models of acute bronchitis. *Laboratory animals for scientific research*. 2019; 1: 127–151. (In Russ.) doi: 10.29296/2618723X-2019–01–10.
Кательникова А. Е., Крышень К. Л., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Экспериментальные модели острого бронхита на животных. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019; 1: 127–151. doi: 10.29296/2618723X-2019–01–10.
5. Onnitsev I. E., Bugaev S. A., Ivanusa S. Ya., et al. Prevention of recurrent bleeding from varicose veins of

- the esophagus and stomach among patients with decompensated liver cirrhosis. *Kazan Medical Journal*. 2019; 10(2): 333–339. (In Russ.) doi: 10.17816/KMJ2019–333.
- Онницев И. Е., Бугаев С. А., Ивануса С. Я. и соавт. Профилактика рецидива кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 10(2): 333–339. doi: 10.17816/KMJ2019–333.
6. Zhigalova S. B., Manukiyan G. V., Shertsinger A. G., et al. Prognostic criteria of variceal bleeding in patients with portal hypertension. *Annals of Surgical Hepatology*. 2018; 23(4): 76–85. (In Russ.) doi: 10.16931/1995–5464.2018476–85.
- Жигалова С. Б., Манукьян Г. В., Шерцингер А. Г. и соавт. Прогностические критерии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23(4): 76–85. doi: 10.16931/1995–5464.2018476–85.
7. Litvinchuk D. V., Danilau D. E., Karpov I. A. Risk prediction of portal hypertension in patients with HCV-associated liver cirrhosis. *Hepatology and gastroenterology*. 2019; 3(1): 55–60. (In Russ.) doi: 10.25298/2616–5546–2019–3–1–55–60.
- Литвинчук Д. В., Данилов Д. Е., Карпов И. А. Прогнозирование риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2019; 3(1): 55–60. doi: 10.25298/2616–5546–2019–3–1–55–60.
8. Zhigalova S. B., Shertsinger A. G., Manukya G. V., et al. Self-expanding nitinol stents for bleeding from esophageal varices in patients with portal hypertension. *Pirogov Journal of Surgery*. 2020; 12: 46–51. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia202012146.
- Жигалова С. Б., Шерцингер А. Г., Манукьян Г. В. и соавт. Лечение кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода нитиноловым стентом у больных портальной гипертензией. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2020; 12: 46–51. doi: 10.17116/hirurgia202012146.

К статье

Способ увеличения научной ценности эксперимента по моделированию портальной гипертензии (стр. 58–62)

To article

Method for increasing scientific value of portal hypertension modeling experiment (p. 58–62)

Рисунок 1.

Печёчно-двенадцатиперстная связка с наложенным на неё пластиковым хомутом. Стрелкой обозначен лежащий вне петли хомута холедох

Figure 1.

The hepatoduodenal ligament with a plastic clamp applied to it. The arrow indicates the choledoch lying outside the loop of the clamp

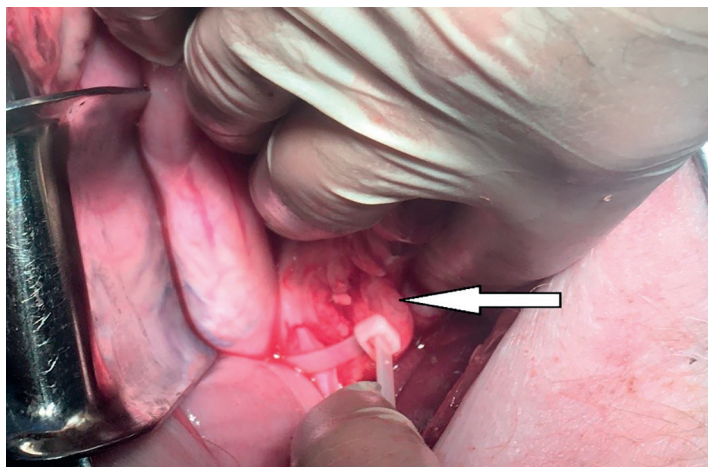


Рисунок 2.

Внутренняя поверхность нижней трети пищевода с расширенными венозными стволами (обозначены стрелками)

Figure 2.

The inner surface of the lower third of the esophagus with dilated venous trunks (indicated by arrows).

