

Научно-исследовательский журнал «*International Journal of Medicine and Psychology / Международный журнал медицины и психологии*»

<https://ijmp.ru>

2025, Том 8, № 4 / 2025, Vol. 8, Iss. 4 <https://ijmp.ru/archives/category/publications>

Научная статья / Original article

Шифр научной специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

УДК 617-089

¹ Межнов А.Е.,

¹ Бояркин Е.В.,

¹ Мигунова К.С.,

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н.П.Огарёва Минобрнауки России

Способы моделирования катетеризации воротной вены на мелких лабораторных животных и последующая внутрипортальная коррекция функциональных состояний печени при желтухе обтурационного генеза

Аннотация: совершенствование способов моделирования катетеризации воротной вены и дальнейшее развитие внутрипортальных методов коррекции функциональных состояний печени представляют собой перспективное направление научных исследований, способное внести значительный вклад в понимание патогенеза и лечение заболеваний печени. Эксперимент проводился на 35 половозрелых крысах-самцах серии «Вистар», разделенных на 2 группы: контрольная (n=10), опытная группа (n=25). В контрольной и опытной группах животные подвергались оперативному вмешательству по созданию обтурационной желтухи и катетеризации воротной вены. На фоне механической желтухи, животным внутрипортально вводился раствор гепарина натрия, животным опытной группы, помимо гепарина, вводили раствор этоксидола на протяжении 8 дней. Для динамического наблюдения за состоянием животных с механической желтухой проводили забор венозной крови на 3-й, 9-й и 11-й день наблюдения после декомпрессии холедоха. С целью оценки функциональной активности печени изучали концентрацию общего билирубина (ОБ), аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Комбинированная терапия гепарином натрия и этоксидолом показала положительные результаты в виде снижения повреждения клеток печени, уменьшения активности ферментов ЩФ и АлАТ. Исследование морфологических изменений в ткани печени на 11-й день наблюдения, проведенное после курса лечения натрием гепарина в сочетании с антиоксидантным препаратом, выявило уменьшение выраженности патологических изменений по сравнению с контрольной группой. Отмечено снижение степени отека гепатоцитов и уменьшение зон их деструктивных изменений.

Ключевые слова: механическая желтуха, катетеризация воротной вены, внутрипортальное введение средств, лабораторные животные, этоксидол, антиоксидантные средства

Для цитирования: Межнов А.Е., Бояркин Е.В., Мигунова К.С. Способы моделирования катетеризации воротной вены на мелких лабораторных животных и последующая внутрипортальная коррекция функциональных состояний печени при желтухе обтурационного генеза // International Journal of Medicine and Psychology. 2025. Том 8. № 4. С. 55 – 61.

Поступила в редакцию: 8 февраля 2025 г.; Одобрена после рецензирования: 6 апреля 2025 г.; Принята к публикации: 22 мая 2025 г.

¹ Mezhnov A.E.,

¹ Boyarkin E.V.,

¹ Migunova K.S.

¹ National Research Ogarev Mordovia State University

Methods of modeling portal vein catheterization in small laboratory animals and subsequent intraportal correction of liver function in patients with obstructive jaundice

Abstract: the improvement of methods for modeling portal vein catheterization and the further development of intraportal methods for correcting liver function are promising areas of scientific research that can make a significant contribution to understanding the pathogenesis and treatment of liver diseases. The experiment was conducted on 35 sexually mature male Wistar rats, divided into 2 groups: the control group (n=10), the experimental group (n=25). In the control and experimental groups, the animals underwent surgical intervention to create obstructive jaundice and portal vein catheterization. Against the background of mechanical jaundice, the animals were intraportally injected with a solution of sodium heparin, and the animals of the experimental group, in addition to heparin, were injected with an ethoxidol solution for 8 days. For dynamic monitoring of the condition of animals with obstructive jaundice, venous blood was collected on the 3rd, 9th and 11th days of follow-up after choledochal decompression. In order to assess the functional activity of the liver, the concentrations of total bilirubin (OB), alanine and aspartic aminotransferases (AlAT, AsAT), and alkaline phosphatase (ALP) were studied. Combination therapy with sodium heparin and ethoxidol has shown positive results in the form of reduced damage to liver cells, decreased activity of the enzymes ALP and AlAT. Analysis of liver structural changes on the 11th day of follow-up after the use of sodium heparin in combination with an antioxidant showed a decrease in liver morphological disorders compared with the control group in the form of a decrease in hepatocyte edema, as well as its structural zone.

Keywords: mechanical jaundice, portal vein catheterization, intraportal administration of drugs, laboratory animals, ethoxidol, antioxidant agents

For citation: Mezhnov A.E., Boyarkin E.V., Migunova K.S. Methods of modeling portal vein catheterization in small laboratory animals and subsequent intraportal correction of liver function in patients with obstructive jaundice. International Journal of Medicine and Psychology. 2025. 8 (4). P. 55 – 61.

The article was submitted: February 8, 2025; Approved after reviewing: April 6, 2025; Accepted for publication: May 22, 2025

Введение

Моделирование катетеризации воротной вены у мелких лабораторных животных представляет собой важный методический подход, позволяющий проводить точное внутрипортальное введение препаратов и осуществлять мониторинг изменений гемодинамики при различных патологиях печени. Особую значимость данный метод приобретает при изучении механизмов развития желтухи обтурационного генеза – состояния, сопровождающегося механической обструкцией внепеченочных желчных путей, нарушением оттока желчи и вторичными изменениями функционального состояния гепатоцитов [1]. Внутрипортальная коррекция таких состояний позволяет не только оценить эффективность терапевтических воздействий непосредственно на печень, но и минимизировать системные эффекты вводимых препаратов, что особенно важно для разработки новых стратегий лечения холестаза и его осложнений [2].

Современные модели катетеризации воротной вены у крыс и мышей основаны на мини-инвазивных хирургических техниках, обеспечивающих стабильную фиксацию катетера с минимальным риском тромбоза или инфекционных осложнений [2, 3]. Это открывает возможности для длительного наблюдения за динамикой портального давления, метаболической активности печени и уровня биохимических маркеров гепатобилиарного повреждения [4]. Такие экспериментальные модели являются ключевыми для изучения патогенеза механической желтухи и тестирования новых фармакологических агентов, направленных на восстановление транспортной функции гепатоцитов и снижение оксидативного стресса [5].

Особое внимание уделяется вопросам стандартизации методики катетеризации, поскольку неправильное расположение катетера может привести к некорректным данным и увеличению летальности среди исследуемых животных [2, 6].

Современные исследования демонстрируют высокую воспроизводимость результатов при использовании полиэтиленовых катетеров с антикоагулянтным покрытием и применении микроманипуляторов во время операции [7]. Кроме того, разработка моделей повторных внутрипортальных инъекций позволяет значительно расширить диапазон экспериментальных возможностей [3, 8].

На фоне роста интереса к органоспецифическим методам коррекции патологических состояний печени, внутрипортальное введение гептопротекторов, противовоспалительных и антифибротических средств становится все более популярным в экспериментальной медицине [9]. Особенно актуально это в условиях обтурационной желтухи, когда системная терапия часто оказывается недостаточно эффективной из-за нарушенного метаболизма в печени [10].

Таким образом, совершенствование способов моделирования катетеризации воротной вены и дальнейшее развитие внутрипортальных методов коррекции функциональных состояний печени представляют собой перспективное направление научных исследований, способное внести значительный вклад в понимание патогенеза и лечение заболеваний печени.

Целью настоящего исследования являлась разработка экспериментальной модели катетеризации воротной вены у мелких лабораторных животных с последующим внутрипортальным введением лекарственных препаратов с целью коррекции функционального состояния печени при обтурационной желтухе.

Материалы и методы исследований

Экспериментальное исследование проведено на половозрелых самцах крыс линии "Вистар" массой тела 250-270 г. Работа выполнялась в условиях клинико-экспериментальной лаборатории с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными (2000 г.), а также рекомендаций Всемирной организации здравоохранения по проведению биомедицинских исследований (2010 г.).

Общее количество используемых животных составило 35 особей, которые были случайным образом распределены на две группы: контрольная группа ($n = 10$) и опытная группа ($n = 25$). На всех лабораторных животных применялось хирургическое пособие с целью моделирования обтурационной желтухи и последующей катетеризации воротной вены.

Для создания модели механической (обтурационной) желтухи выполняли верхнесрединную лапаротомию. Оперативное вмешательство проводилось под наркозом, вызванным внутримышеч-

ным однократным введением препарата "Золетил" в дозе 0,1 мл на 100 г массы тела, согласно рекомендуемым производителем параметрам. После выделения панкреатобилиарной зоны механическую желтуху генерирували путем наложения лигатуры на дистальный отдел холедоха. Снятие желчного блока проводилось на 3-и сутки после операции путем релапаротомии и удаления лигатуры с холедоха. С целью внутрипортальных инфузий лекарственных средств моделировался способ катетеризации воротной вены силиконовым дренажем диаметром 0,1 см. Для осуществления эффективного гемостаза и ликвидации несостоятельности соустья между дренажем и стенкой воротной вены применялась биологическая тампонада боковой частью прямой мышцы живота, взятой с края операционной раны. Свободный конец дренажа выводился на переднюю брюшную стенку в области правого подреберья через контрапертуру и фиксировался узловым швом. Дренаж использовали для введения лекарственных препаратов с целью коррекции печеночной недостаточности, вызванной механической желтухой. Для профилактики ТЭО в дренаж вводили раствор гепарина натрия в рекомендованных дозировках. Создание блока на пути ретроградного движения крови из воротной вены до свободного конца дренажа проводили с помощью имитации «заглушки» в виде части металлической скобы канцелярского степлера №1. После контроля гемостаза, операционная рана послойно ушивалась наглухо атравматической иглой 4,0 двухслойными швами.

В контрольной и опытной группах, на фоне механической желтухи, животным внутрипортально вводился раствор гепарина натрия в объеме 500 ЕД в течение 8 суток (с расчетом объема 0,2 мл/100 гр. массы тела животного). Животным опытной группы, помимо гепарина, вводили раствор этоксидола 0,06 мл (Ю.Р. Рыболовлева – 0,03 мл/100 гр массы тела животного) 1р/с на протяжении 8 дней.

Для обеспечения динамического мониторинга за физиологическим состоянием лабораторных животных, страдающих от механической желтухи, осуществляли забор венозной крови объемом 1 мл (что соответствует 5% от общего объема циркулирующей крови) на 3-й, 9-й и 11-й день после выполнения декомпрессии холедоха. После каждого взятия крови её объем компенсировали введением равного количества изотонического раствора хлорида натрия.

С целью комплексной оценки функционального состояния печени определяли уровень общего билирубина (ОБ), активность ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансфе-

разы (AcAT), а также щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови.

На 8-е сутки проведения терапевтического курса экспериментальным животным вводили фатальные дозы анестезирующего вещества для завершения опыта. Затем, на 11-й день наблюдательного периода, у всех особей из обеих групп были взяты фрагменты печёночной ткани, предназначенные для гистологического анализа биопсийного материала.

Для анализа морфологических изменений печени образцы печеночной ткани фиксировали в течение 24 часов в 10% растворе нейтрального формалина на основе фосфатного буфера. После этого осуществляли промывание препаратов под проточной водой, последовательное обезвоживание с использованием этилового спирта и заливку в парафин для дальнейшего получения тонких срезов. Готовые гистологические срезы наносили на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином для последующего микроскопического исследования.

Обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2016. Достоверность различий

между группами оценивали с применением критерия Стьюдента. За статистически значимые принимались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Гистологический анализ структуры печени выполнялся с использованием электронной микроскопии (микроскоп LEVENHUK MED D30T, увеличение $\times 40$).

Результаты и обсуждения

При проведении объективного осмотра лабораторных животных в обеих группах – опытной и контрольной – на третью сутки после оперативного вмешательства отмечалась желтушность кожных покровов ушных раковин и хвоста. Также регистрировались признаки системной интоксикации организма, проявлявшиеся в виде неустойчивости походки, дрожания нижней челюсти.

Для комплексной оценки функциональной активности печени при развитии механической желтухи осуществляли исследование биохимических параметров венозной крови, включая уровень общего билирубина, активность ферментов аспартатаминотрансферазы (AcAT), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели крови в контрольной и опытной группах на фоне различных методов лечения.
Table 1
Biochemical blood parameters in the control and experimental groups against the background of various treatment methods.

Показатель биохимического анализа крови (единицы измерения)	Критерий статистической обработки	Контрольная группа животных (внутрипортальное введение гепарина натрия 500ED)			Опытная группа животных на фоне внутрипортального введения раствора гепарина натрия 500 ED + этоксисодола 0,06 мл		
		3*	9*	11*	3*	9*	11*
Билирубин общий (мкмоль/л)	M m p	13,5 $\pm 1,0$ -	11,8 $\pm 0,9$ -	1,5 $\pm 0,7$ -	9,1 $\pm 1,1$ $<0,05$	6,53 $\pm 1,4$ $<0,05$	1,2 $\pm 0,8$ $>0,05$
Активность AcAT (Ед/л)	M m p	284,5 $\pm 9,8$ -	297,4 $\pm 10,1$ -	188,1 $\pm 8,6$ -	250,6 $\pm 8,7$ $>0,05$	220,3 $\pm 9,8$ $>0,05$	102,4 $\pm 7,8$ $>0,05$
Активность АлАТ (Ед/л)	M m p	245,8 $\pm 20,5$ -	470,4 $\pm 13,1$ -	399,1 $\pm 12,6$ -	99,43 $\pm 15,4$ $<0,05$	55,7 $\pm 1,2$ $>0,05$	38,32 $\pm 1,0$ $<0,05$
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	M m p	390,2 $\pm 8,3$ -	308,6 $\pm 6,4$ -	405,5 $\pm 8,8$ -	404,2 $\pm 10,4$ $>0,05$	283,47 $\pm 3,7$ $<0,05$	97,6 $\pm 4,7$ $<0,05$

Примечание: * – сутки наблюдения $p < 0,05$ – достоверно, относительно сравниемых величин с исходными данными.

Note: * – day of observation $p < 0,05$ – reliable, relative to the compared values with the original data.

Концентрация общего билирубина в опытной группе животных на 3-й, 9-й, и 11-й дни наблюдения составляла $9,1 \pm 1,1$ ммоль/л, $6,53 \pm 1,3$ ммоль/л, и $1,2 \pm 0,8$ ммоль/л, что меньше, чем в контрольной на 32,6%, 44,6% и на 20,0% соответственно

($p > 0,05$).

Среднее значение AcAT на 3-й, 9-й, и 11-й дни наблюдения в опытной группе составило $250,6 \pm 8,7$, $220,3 \pm 9,8$ и $102,4 \pm 7,8$ Ед/л, что меньше, чем в контрольной 11,9%, 25,92% и 43,45% соот-

ветственно, однако достоверных различий между группами выявлено не было.

Средние показатели АлАТ приведены в табл. 1. Было выявлено снижение АлАТ в опытной группе по сравнению с контрольной на 3-й день на 59,54%, на 9-й день на 88,15% ($p>0,05$) и на 11-й день на 90,4% ($p<0,05$).

Среднее значение ЩФ в опытной группе на 3-й день составило $404,2\pm10.4$ Ед/л, что больше, чем в контрольной на 3,6%. На 9-й и 11-й день наоборот

выявлено снижение исследуемого показателя на 8,1% и на 75,9%.

Гистологические срезы печеночной ткани крыс из опытной и контрольной групп при моделировании механической желтухи подготовлены и представлены на рис. 1 и 2. Анализ морфологической структуры печени показал уменьшение зон клеточной деструкции в опытной группе относительно контрольной группы.

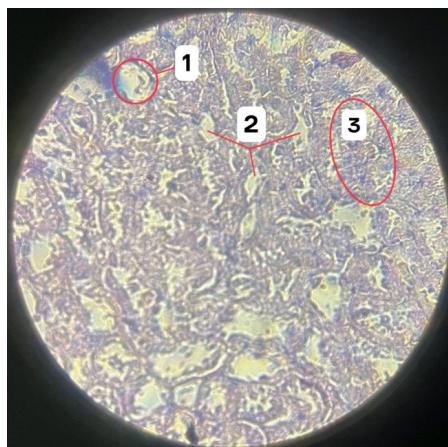


Рис. 1. Гистологический препарат ткани печени крысы при механической желтухе на фоне декомпрессии холедоха при внутрипортальном введении гепарина натрия 500 ЕД (11-й день) (окраска гематоксилин-эозином, x40): 1 – расширенная центральная вена; 2 – расширенные синусоиды; 3 – зона деструкции печени.

Fig. 1. Histological preparation of rat liver tissue with mechanical jaundice against the background of decompression of the common bile duct with intraportal administration of sodium heparin 500 ED (11th day) (staining with hematoxylin and eosin, x40): 1 – dilated central vein; 2 K dilated sinusoids; 3 – zone of liver destruction.

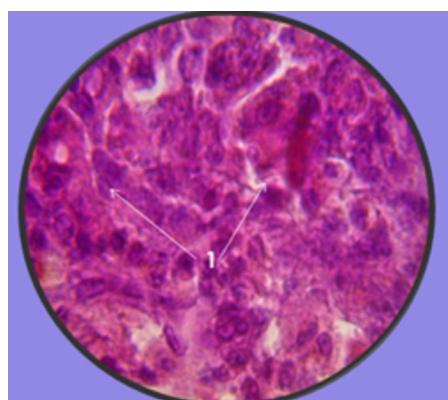


Рис. 2. Гистологический препарат ткани печени крысы при механической желтухе на фоне декомпрессии холедоха при внутрипортальном введении гепарина натрия 500 ЕД + этоскидол 0,06 мл (11-й день) (окраска гематоксилин-эозином, x40): 1 – прослеживается балочное строение гепатоцитов, уменьшение зон клеточной деструкции.

Fig. 2. Histological preparation of rat liver tissue with mechanical jaundice against the background of decompression of the common bile duct with intraportal administration of sodium heparin 500 ED + ethoskidol 0.06 ml (11th day) (staining with hematoxylin and eosin, x40): 1 – beam structure of hepatocytes, reduction of zones of cellular destruction are visible.

Выводы

Комбинированная терапия гепарином натрия и этоксидолом, применяемая в комплексе лечения механической желтухи у животных, показала положительные результаты в виде снижения повреждения клеток печени, уменьшения активности ферментов ЩФ и АлАТ, что указывает на ослабление цитолиза по сравнению с использованием только гепарина натрия. Исследование морфоло-

гических изменений в ткани печени на 11-й день наблюдения, проведенное после курса лечения натрием гепарина в сочетании с антиоксидантным препаратом, выявило уменьшение выраженности патологических изменений по сравнению с контрольной группой. Отмечено снижение степени отека гепатоцитов и уменьшение зон их деструктивных изменений.

Список источников

1. Нурбабаев А.У., Абидов О.У Комплексное лечение больных с синдромом механической желтухи // Биология и интегративная медицина. 2020. № 6 (46). С. 96 – 102.
2. Белик Б.М., Сапралiev А.Р., Ефанов С.Ю., Суярко В.А, Мареев Д.В., Осканян М.В Вариабельность клинической анатомии пупочной вены в зависимости от соматотипа и оптимизация трансумбиликального доступа к системе воротной вены // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. Т. 16. № 4. С. 374 – 378. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17090
3. Гулев М.К., Рузибайзода К.Р Причины, диагностика и лечение послеоперационной механической желтухи // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. 2021. № 29 (2). С. 257 – 266.
4. Нотова С.В., Маршинская О.В., Казакова Т.В., Тупикова Н.Н Изменение минерального обмена и активности антиоксидантных ферментов при нарушениях углеводного и липидного обмена у крыс линии Wistar // Технологии живых систем. Т. 20. № 1. С. 62 – 71. DOI: 10.18127/j20700997-202301-07
5. Евсеенко Д.А., Дундаров З.А., Надыров Э.А., Майоров В.М.. Комплексная оценка эффективности антиоксидантной терапии у пациентов с острым кровотечением на фоне цирроза печени // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. № 1. С. 68 – 75. DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-68-75
6. Кисиева М.Т., Бидарова Ф.Н., Сабеева А.Н. Исследования по созданию комбинированного лекарственного средства антиоксидантного действия // Здоровье и образование в XXI веке. 2022. Т. 24. № 6. С. 39 – 44.
7. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Аскеров Э.М Факторы, влияющие на результаты эксперимента в периоперационном периоде // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2024. Т. 17. № 1 (62). С. 41 – 50.
8. Быков И.М., Ермакова Г.А., Попов К.А., Цымбалюк И.Ю., Быков М.И., Денисова Я.Е., Тутаришева С.М. Сравнительная оценка влияния гепатопротекторов на состояние окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом: рандомизированное экспериментальное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2023. Т. 30. № 1. С. 88 – 97. DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-1-88-97
9. Оковитый С.В. Комбинированное применение гепатопротекторов // Лечащий Врач. 2020. № 8. С. 38 – 43.
10. Кащаевой М.Д., Прошина А.В., Прошиной Л.Г., Швецова Д.А., Дубовой Т.К., Гавриловой К.В. Структурные изменения ткани печени при длительной механической желтухе неопухоловой этиологии // Вестник новгородского государственного университета. 2022. № 2 (127). С. 34 – 37.

References

1. Nurbabaev A.U., Abidov O.U. Complex treatment of patients with mechanical jaundice syndrome. Biology and integrative medicine. 2020. No. 6 (46). P. 96 – 102.
2. Belik B.M., Sapraliev A.R., Efanov S.Yu., Suyarko V.A., Mareev D.V., Oskanyan M.V. Variability of clinical anatomy of the umbilical vein depending on the somatotype and optimization of transumbilical access to the portal vein system. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2022. Vol. 16. No. 4. P. 374 – 378. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17090
3. Gulov M.K., Ruziboyzoda K.R. Causes, diagnosis and treatment of postoperative mechanical jaundice. Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov. 2021. No. 29 (2). P. 257 – 266.
4. Notova S.V., Marshinskaya O.V., Kazakova T.V., Tupikova N.N. Changes in mineral metabolism and activity of antioxidant enzymes in carbohydrate and lipid metabolism disorders in Wistar rats. Technologies of Living Systems. V. 20. No. 1. P. 62 – 71. DOI: 10.18127/j20700997-202301-07

5. Evseenko D.A., Dundarov Z.A., Nadyrov E.A., Mayorov V.M. Comprehensive assessment of the effectiveness of antioxidant therapy in patients with acute bleeding due to liver cirrhosis. Hepatology and gastroenterology. 2020. No. 1. P. 68 – 75. DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-68-75
6. Kisieva M.T., Bidarova F.N., Sabeeva A.N. Research on the creation of a combined drug with antioxidant action. Health and education in the XXI century. 2022. Vol. 24. No. 6. P. 39 – 44.
7. Morozov A.M., Sergeev A.N., Askerov E.M. Factors influencing the results of the experiment in the perioperative period. Bulletin of Experimental and Clinical Surgery. 2024. Vol. 17. No. 1 (62). P. 41 – 50.
8. Bykov IM, Ermakova GA, Popov KA, Tsymbalyuk I.Yu., Bykov MI, Denisova Ya.E., Tutarisheva SM Comparative assessment of the effect of hepatoprotectors on the state of oxidative homeostasis in the blood of patients with alcoholic hepatitis: a randomized experimental study. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2023. Vol. 30. No. 1. Pp. 88 – 97. DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-1-88-97
9. Okovity S.V. Combined use of hepatoprotectors. Attending Physician. 2020. No. 8. P. 38 – 43.
10. Kashaeva M.D., Proshina A.V., Proshina L.G., Shvetsova D.A., Dubova T.K., Gavrilova K.V. Structural changes in liver tissue in prolonged mechanical jaundice of non-tumor etiology. Bulletin of Novgorod State University. 2022. No. 2 (127). P. 34 – 37.

Информация об авторах

Межнов А.Е., ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1799-4019>, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва Минобрнауки России, mezhnov02@mail.ru

Бояркин Е.В., кандидат медицинских наук, доцент, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3698-4465>, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва Минобрнауки России

Мигунова К.С., Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва Минобрнауки России

© Межнов А.Е., Бояркин Е.В., Мигунова К.С., 2025