

АННОТАЦИЯ
диссертациялық жұмыс
АБРАМОВ ГРИГОРИ АЛЕКСАНДРОВИЧ
Тақырыбы: «Ұйқы безі некрозының эксперименттік моделіндегі
морфологиялық өзгерістер динамикасына және биохимиялық қан
параметрлеріне жасанды жергілікті гипотермияның әсері»
философия докторы (PhD) дәрежесі үшін
6D110100 – «Медицина» мамандығы

Ғылыми кеңесшілер:

м.ғ.д., профессор Қ.Т. Шакеев

м.ғ.д., профессор М.М. Тусупбекова

м.ғ.к., доцент О.А. Понамарева

MD, PhD J. Alberton

Мәселенің өзектілігі.

Жедел панкреатит (ЖП) және панкреатикалық некроз (ПН) бойынша жоғары ақпараттық зерттеу әдістерін клиникалық тәжірибеге енгізуге қарамастан, дәрілік терапияның тиімді әдістерін, соның ішінде протеаза тежегіштерін қолдану пациенттердің осы санатындағы қанағаттанарлықсыз емдеу нәтижелерінің жиілігі шешілмегендігін көрсетеді. бұл мәселенің табиғаты [Қарақаяли Ф. Ю., 2014].

Тіпті хирургиялық емдеудің аз инвазивті лапароскопиялық әдістерін қолдану да өлім жағдайларын азайта алмады. Панкреатит пен панкреатикалық некроздың өткір түрлеріне арналған кешенді консервативті терапия әрқашан деструктивті процестерді тоқтатпайды.

Әдебиет деректерін талдау жедел панкреатитпен сырқаттанушылықтың бұрынғы деңгейде сақталатынын және жылына 100 мың халыққа шаққанда 20-дан 80 науқасқа дейін өзгертетінін көрсетеді. Соңғы жылдары бүкіл әлемде жедел панкреатитпен ауыратын науқастар санының өсу тенденциясы байқалуда, бұл жедел хирургиялық аурулардың ішінде аппендицит пен холециститтен кейін 3-ші орында [Kurti F. et al., 2015; Мунигала С., Ядав Д., 2016]. Жедел панкреатиттің деструктивті нысандары, әртүрлі авторлардың пікірінше, науқастардың 20-44% - ында байқалады, бұл 30-47% -ға дейінгі өлім-жітім деңгейімен орган жеткіліксіздігін тудырады [Бородин Н.А. және т.б., 2015; Имаева А.Қ., Мұстафин Т.И., Шарифғалиев И.А., 2014].

2002-2016 жылдар аралығындағы іш қуысы мүшелерінің жедел хирургиялық ауруларын талдауда Орталық Қазақстан облысының облыстарында жедел панкреатитпен ауыратындар саны 1 орында және 29,3% құрайды. Бұл ретте операциядан кейінгі 6 сағатқа дейінгі өлім 18,8%, 6-дан 24 сағатқа дейін 26,9%, 24 сағаттан кейін 33,6% құрайды. [Булешов М.А., 2017].

Аурудың әртүрлі нысандары үшін консервативті және хирургиялық емдеуді таңдау тактикасы негізінен жеке терапиялық шаралардың тиімділігін дұрыс бағалауды талап етеді; Жедел панкреатиттің деструктивті түрлерінен болатын өлім мәселесі әлеуметтік сипатқа ие, өйткені бұл науқастардың негізгі контингенті

еңбекке қабілетті жастағы науқастар болып табылады [Roberts S. E. et al., 2017.; Винник Ю. және т.б., 2009].

АП емдеу нәтижелеріне қанағаттанбау ұйқы безіндегі деструктивті процестің дамуын тиімдірек тоқтата алатын жаңа препараттар мен емдеу әдістерін іздеу міндетін қояды.

Соматостатиннің және оның аналогтарының жедел панкреатитті емдеудегі тиімділігі туралы бүгінгі күнге дейін бекітілген консенсус жоқ. Бұл препараттар кең таралған қолдануды таппады, өйткені олар висцеральды қан ағымын және ішек моторикасын тежейді және жедел панкреатит пен панкреатикалық некрозда өлім жағдайларын азайтпайды. Осылайша, соматостатин және оның аналогтары АП-ның бірнеше тәжірибелік үлгілерінде сыналған, қайшы, кейде теріс, кейде оң нәтижелер. Сонымен қатар, ауыр жедел панкреатиті бар 302 пациентті қамтитын РТЖ-да АР-тен өлім немесе асқыну жиілігінде айтарлықтай айырмашылық болмады. Мұның бәрі панкреатиттің ауыр түрлерінде жасанды жергілікті гипотермияны қолдану қайта қарауды және жаңа тәжірибелік және клиникалық негіздемелерді қажет ететіндігін көрсетеді.

Жедел панкреатит пен панкреатикалық некрозды емдеу әдістерінің бірі - жасанды жергілікті гипотермия (ALH). Клиникалық және тәжірибелік тәжірибеге сүйене отырып, ұйқы безінің гипотермиясы патологиялық процесті тоқтату факторы болып табылатын экзокриндік аппаратпен ферменттердің өндірісін тежейтіні дәлелденді. Бұл әдісті жақсы зерттеген В.И. Шапошников және авторлары В.С. Савельев. Ұйқы безінің гипотермиясы этилхлоридпен суару немесе бір тәулік бойы болған деструктивті панкреатиті бар жануарларға еріген мұзды қолдану арқылы пайда болды. Гипотермияға дейін және одан кейін бездің қалыңдығы, қан сарысуындағы альфа-амилаза деңгейі, тирспин-ингибиторлық белсенділік, нейтрофилді лейкоциттердің катиондық белоктарының деңгейі анықталды. Салқындату аяқталғаннан кейін ұйқы безінің температурасы өлшенеді. Тері астындағы тіннің температурасын өлшегеннен кейін жануар эвтаназияланды [Шапошников В.И., 2013]. Дегенмен, бұл жұмыс эксперименталды панкреатиттің ағымының динамикасын зерттемеген. Де Оливейра С. және т.б. жұмысында егеуқұйрықтарда жедел панкреатиттің церулейндік үлгісі шығарылды, содан кейін олар трансгастральды гипотермияға ұшырады. Нәтижелерге сәйкес, жедел панкреатиті бар егеуқұйрықтарда асқазан безінің трансгастриялық жергілікті гипотермиясы панкреатикалық некроздың, апоптоздың, қабынудың және панкреатиттің ауырлық белгілерінің жиілігін төмендетеді, сонымен қатар өмір сүруді арттырады [de Oliveira C. et al., 2019].

Осылайша, жергілікті гипотермия емдеудің мақсатты әдісі ретінде патологиялық процестің тізбегінің үзілуіне және аурудың клиникалық-анатомиялық суретінің өзгеруіне әкеледі, бұл морфологиялық зерттеулер немесе зертханалық зерттеулердің нәтижелері бойынша жазылуы мүмкін.

Бұл жұмыс морфологиялық көріністің динамикасын және қанның биохимиялық көрсеткіштерінің өзгеруін бағалау арқылы тәжірибелік панкреатикалық некроздың ағымына IPG әсерін зерттеуге арналған. Оның бұрын жүргізілген жұмыстардан айырмашылығы гипотермия өздігінен әзірленген әдіспен, интраоперативті түрде бездің паренхимасына автобилді енгізгеннен кейін

бірден қолданылады (ұйқы безінің некрозының авторлық үлгісі). ІІІ әсерінен эксперименттік панкреатикалық некроз ағымының динамикасы алғашқы 2 күнде бақыланады.

Зерттеудің мақсаты жасанды жергілікті гипотермияның панкреатикалық некроздың ағымына әсерін экспериментте зерттеу болып табылады.

Ғылыми жаңалық

Қояндардағы панкреатикалық некроздың үлгісі әзірленді («Ұйқы безінің некрозын экспериментте модельдеу» 23.12.2019 жылғы № 7190 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік);

Операция ішілік жасанды жергілікті гипотермияны қолдану үшін оңтайлы салқындату агенті анықталды (авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне ақпаратты енгізу туралы 23.12.2020 жылғы № 14050 «Стандық экспериментінде температура өрісінің көрсеткіштерін анықтау әдісімен ең тиімді салқындатқышты таңдау» анықтамасы);

Экспериментте операция ішілік жергілікті гипотермияны жүргізу әдістемесі әзірленді (авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы 08.02.2021 жылғы № 14953 «Жануарларға эксперименттегі ұйқы безінің некрозына операция ішілік жасанды жергілікті гипотермия жүргізу әдістемесі»);

Панкреатикалық некроздың бастапқы үлгісі жасанды жергілікті гипотермияның қан плазмасындағы жасушадан тыс ДНҚ деңгейін төмендетуге әсерін көрсетті.

Жұмыстың практикалық маңыздылығы

Ұйқы безі некрозының әзірленген моделін әртүрлі эксперименттік зерттеулерде аурудың дамуының негізгі патогенетикалық механизмдерін және оның асқынуларын зерттеу үшін қолдануға болады.

Зерттеу нәтижелері тиімді және қолжетімді салқындатқыш агент ретінде суық аккумуляторды (карбоксиметил целлюлоза) ұсынуға мүмкіндік береді.

Зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, экспериментте панкреатикалық некроз процесін тоқтату үшін жасанды жергілікті гипотермияны қолдануға болады деген қорытынды жасауға болады.

Жұмыстың практикалық маңыздылығы

Ұйқы безі некрозының әзірленген моделін әртүрлі эксперименттік зерттеулерде аурудың дамуының негізгі патогенетикалық механизмдерін және оның асқынуларын зерттеу үшін қолдануға болады.

Некрозданатын панкреонекроздың асқынуларының алдын алу үшін интраоперациялық жасанды жергілікті гипотермия әдісін клиникалық тәжірибеде қолдануға болады.

Зерттеу нәтижелері эксперименттерде панкреатикалық некрозды анықтау үшін жасушасыз плазмалық ДНҚ ұсынуға мүмкіндік береді.

Қорғауға ұсынылған негізгі ережелер

1. Ұйқы безінің паренхимасына автомобилді енгізу арқылы панкреатикалық некроздың әзірленген моделін орындау оңай, құрсақ қуысының басқа ұлпаларына аз хирургиялық агрессиямен орындалады және стандартты нәтижемен жақсы шығарылады.

2. Тәжірибелік панкреатикалық некроздың ағымына гипотермияның емдік әсерін бағалау үшін ең оңтайлы суық агент ретінде суық аккумуляторлық карбоксиметилцеллюлоза анықталды, себебі ол қолдану орнында 15 минуттан астам төмен температураны сақтай алады.

3. Құрсақішілік динамикалық термометриясы бар салқындатқышты құрсақ қуысына батыру арқылы жасанды жергілікті гипотермияны интраоперациялық қолдану техникасы қарапайым және тиімді, стерильді ыдыстарды қолдану есебінен құрсақ қуысының инфекциясын жояды, ал салқындату процедурасының өзі толығымен атравматикалық болып табылады.

4. Ұйқы безінің паренхимасына өт енгізгеннен кейін жасанды жергілікті гипотермия енгізу эксперименттің аяқталу уақытына қарамастан ұйқы безіндегі некротикалық процестердің үзілуіне әкеледі.

5. Жасанды жергілікті гипотермияны қолдану тәжірибелік жануарлардың қан плазмасында жасушадан тыс ДНҚ деңгейінің жоғарылауының болмауы негізінде бағаланатын ұйқы безі тінінің регенеративті потенциалының сақталуына оң әсер етеді.

Зерттеу нәтижелерін енгізу

Операция кезіндегі жасанды жергілікті гипотермия әдістемесі, қояндардағы панкреатикалық некроздың эксперименттік моделі биомедицина кафедрасында және Қарағанды медицина университетінің ғылыми орталығының ортақ пайдаланылатын зертханасында енгізілді. Нәтижелердің орындалуы орындау есептерімен расталады.

Жұмысты сынау

Зерттеудің негізгі ережелері жас ғалымдардың «PhD Ғылым күні» атты ғылыми-практикалық конференциясында Б.А. Атчабарова (Қарағанды, 2019); биоэтика комитетінің отырысында (17.06.2019 ж. № 20 хаттама).

Жарияланымдар

Диссертация тақырыбы бойынша 8 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде: жарияланған күні Scopus ақпараттық базасына енгізілген халықаралық ғылыми журналдарда 2 жарияланым; Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті жариялау кезінде ұсынған Қазақстанның ғылыми журналдарында 3 жарияланым; Авторлық

құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы 3 анықтама.

Материалдар мен тәсілдер

Диссертациялық зерттеудің мақсаты мен міндеттеріне жету үшін 63 зертханалық жануар алынды. Қояндар 4 топқа бөлінді. Бірінші топқа аралық бақылауға және жабдықты калибрлеуге қажетті бүтін жануарлар ($n=9$) кірді. Екінші топта панкреатиялық некроз үлгіленді ($n=18$). Үшінші топқа имитацияланған панкреатикалық некроз және жасанды жергілікті гипотермия ($n=18$) бар жануарлар кірді. Төртінші топ (Sham-операция) құрсақ қуысын ашып, оны тігу ($n=18$) жасалған қояндардан тұрды.

Ұйқы безінің паренхимасына автоөт енгізгеннен кейінгі уақытқа байланысты топтар кіші топтарға (А, В, С) бөлінеді. Ұйқы безінің некроз тобы: 12 сағат – 6 қоян (А), 24 сағат – 6 қоян (Б), 48 сағат – 6 қоян (С); гипотермиямен топтық панкреатикалық некроз: 12 сағат – 6 қоян (А), 24 сағат – 6 қоян (Б), 48 сағат – 6 қоян (С); жалған тобы: 12 сағат – 6 қоян (А), 24 сағат – 6 қоян (Б), 48 сағат – 6 қоян (С).

Барлық топтар мен топшаларда биохимиялық зерттеу үшін қан құлақ венасынан алынды. Сондай-ақ, эксперименттен бас тарту кезінде ұйқы безі гистологиялық зерттеуге алынды.

Ең тиімді салқындатқышты таңдау үшін жасанды жергілікті гипотермия жасау үшін стандарттік тәжірибе жүргізілді.

Қорытындылар:

1) Ұйқы безінің паренхимасына жануарлардың автомобилін енгізу арқылы көбейтілген панкреатикалық некроздың ұсынылған эксперименталды моделі процестің патогенезі мен морфологиялық субстратын оның әртүрлі кезеңдерінде зерттеуге мүмкіндік береді және оңай қайталануға мүмкіндік береді.

2) Суық аккумулятор (карбоксиметилцеллюлоза) аппараттық құралдарды қолданбай жасанды жергілікті гипотермияны қолдану үшін ең тиімді және қолжетімді материал болып табылады. Ол гипотермия күйі ретінде бағаланған температура үстіртінің ұзартылған фазасы бар, температура көп жағдайда $+26,5^{\circ}\text{C}$ сақталады, жергілікті салқындату әсері 15 минуттан астам уақытқа созылады.

3) Динамикалық интраабдоминальды термометриямен құрсақ қуысына салқындату агентін батыру арқылы жасанды жергілікті гипотермияны операция кезінде қолдану техникасы қарапайым және тиімді, стерильді ыдыстарды қолдану есебінен құрсақ қуысының инфекциясын жояды, ал салқындату процедурасының өзі толығымен атравматикалық болып табылады.

4) Морфологиялық тұрғыда жасанды жергілікті гипотермияны қолдану эксперименталды жануардың ұйқы безінің паренхимасына автомобилді енгізгеннен кейін бірден қолданса, ұйқы безі некрозының абортивті ағымына әкелетіні анықталды. Автомбилді енгізгеннен кейін 48 сағаттан кейін эффузияның төмендеуі $8,55\pm 0,45$ мл-ден $2,65\pm 0,35$ мл-ге дейін ($p=0,0039$) және бездердің ісінуінің $1,47\pm 0,33$ см-ден $1,25\pm 0,50$ см-ге дейін регрессиясы ($p=0,30$) байқалды. Безді тіннің жиырылуы айтарлықтай азайып, $3,35\pm 0,86$ см-ден $5,45\pm 0,31$ см-ге дейін өзгереді ($p=0,0039$).

Экзокринді бөліктің де, эндокриндік компоненттің де тінінің гистологиялық құрылымын сақтауға IPG әсері анықталды: суықты қолданбай автобилді енгізгеннен кейін 48 сағаттан кейін кариолиз (83,33%) және жалпы некроз (83,33%), ИПГ қолданғанда нуклезшринуск байқалмайды, (66,66%), 33,33% жағдайда ядро өзгеріссіз қалады, 50% жағдайда ұлпа бұзылмай қалады және 50% жағдайда ацинарлық некроздың жалғыз ошақтары белгіленеді. Ұйқы безі тінінің ацинальды некрозының көлемін бағалау кезінде жасанды жергілікті гипотермия қолданылған және қолданбайтын топтар арасында тәжірибенің басынан 48 ($p=0,007$) жалпы некроздың болуы критерийі бойынша сенімді айырмашылықтар белгіленеді.

5) Тәжірибелік жануарлардың қан сарысуындағы амилаза және липаза белсенділігінің өзгеру динамикасы панкреатикалық некрозды модельдеу тобында $154,5 \pm 22,7$ U/l-ге дейін төмендейді ($p=0,005$), IPG қолданғанда амилазаның орташа концентрациясы айтарлықтай жоғары болып қалады - $401,7 \pm 6/107$ ($a=6/105$) көрсетеді. айқын некротикалық компоненті жоқ цитолитикалық синдром.

Екі тәжірибелік топтағы жануарлардың қанының плазмасы мен эритроцитіндегі белоктардың қышқылда еритін фракциясының деңгейінің өзгеру динамикасы бір-біріне ұқсас, бұл аутобилді инъекциялау нәтижесінде пайда болатын органға сәйкес келетін зақымдаушы әсерді көрсетеді. ИЛГ енгізген эксперименттік панкреатикалық некроз тобында 48 сағатта жануарлар қанының эритроциттеріндегі ДНҚ деңгейі ILG енгізбей панкреатикалық некрозы бар топпен салыстырғанда 7 есе төмен, бұл ұйқы безі жасушаларының регенеративті потенциалының сақталғанын көрсетеді ($p = 0,013$).

Ұйқы безінің некрозы тобында және гипотермия кезінде эритроциттер мен қан плазмасындағы барлық пурин метаболизмі метаболиттерінің концентрациясының өзгеру динамикасы біркелкі сипатқа ие: сағат 12-ден сәл жоғарылаған деңгей (1,2 есеге) 48 сағатқа 2,2 есе төмендейді, бұл тәжірибенің реакциясының баяулауын көрсетеді. гипотермия.

Орындаушы: Абрамов Г.А.