

13. Глуштенко В. П., Садыков М. К., Морозов А. Е., Нестеров А. М. Сравнительный анализ показателей вязкости средств для фиксации протезов // Ин-т. Стомат. – 2014. – Т. 64. №3. – С. 44-47.

14. Giuseppe Gumann DDS, Roberto Masnata DDS, Claudio Nannini MTD, Massimo Boldin MTD. Изготовление полных съемных зубных протезов по методу Славичека. – М. – ООО «Мед. пресса» – 2009. – 138 С.

15. Ion E., Yregory L. In vitro biocompatibility of denture relining materials // Gerontology. – 2006. – №23. – P. 17-23.

16. Marxkors R. Полные съемные протезы // Новое в стоматологии. – 2004. – Т. 123. № 7. – С. 36-49.

17. Yrunert J. Пациент с полной адентией – что делать? // Новое в стоматологии. – 2013. – Т. 190. №2. – С. 4-9.

Поступила 16.07.2016

**А. Н. КУРЗАНОВ <sup>1</sup>, Н. В. ЗАБОЛОТСКИХ <sup>1</sup>, В. В. МЯШНИКОВА <sup>2</sup>, А. В. ШЕСТОПАЛОВ <sup>3</sup>**

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КРИОМОДЕЛИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Россия, 350063 Краснодар, Седина, 4. Тел. 8(861)268-10-84. E-mail: kurzanov@mail.ru

<sup>2</sup>Краснодарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России, Краснодар, Россия. 350012, Краснодар, ул. Красных партизан, 6. E-mail: office@okocentr.ru

<sup>3</sup>Высшая школа молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

В статье рассматриваются существующие методические подходы к моделированию патологических состояний поджелудочной железы с использованием криовоздействия на ее ткань. Проанализированы существующие представления о патофизиологических процессах, лежащих в основе локального криоповреждения поджелудочной железы в ходе моделирования её экспериментальной патологии. Предложена новая концепция о роли ишемически-реперфузионного повреждения поджелудочной железы после криовоздействия на её ткань. Ишемически-реперфузионное повреждение поджелудочной железы, индуцированное глубоким охлаждением, рассматривается как триггерный механизм патоморфоза её ткани, определяющий последующие события и проявления, характерные для острого панкреатита.

**Ключевые слова:** криовоздействие, поджелудочная железа, ишемически-реперфузионное повреждение.

**A. N. KURZANOV <sup>1</sup>, N. V. ZABOLOTSKIY <sup>1</sup>, V. V. MYASNIKOVA <sup>2</sup>, A. V. SHESTOPALOV <sup>3</sup>**

**PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF EXPERIMENTAL CRYO-MODELING OF PATHOLOGICAL CONDITIONS IN PANCREAS**

<sup>1</sup>Department of clinical pharmacology and functional diagnostics of The Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4. Phone +7(861)268-10-84. E-mail: kurzanov@mail.ru

<sup>2</sup>The Krasnodar branch FSBI «The acad. S. N. Fyodorov IRTC «Eye microsurgery» of the Ministry of Health of Russian Federation, Russia. 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan str., 6. E-mail: office@okocentr.ru

<sup>3</sup>Dmitry Rogachev Federal Research Center, 117997, Moscow, str. Samory Mashela, 1

The article examines the existing methodical approaches to modeling of pathological conditions in pancreas, using the cryo-exposure on its tissue. Also the article analyzes a current concepts of pathophysiological processes underlying in local cryo-injuries of pancreas during of its experimental pathology modeling. The new concept of the role of ischemia-reperfusion injury of pancreas after cryotherapy on its tissue is proposed. Ischemic-reperfusion injury of the pancreas induced by deep cooling is considered as a trigger pathomorphological mechanism and identifying subsequent events and symptoms characteristic of acute pancreatitis.

**Key words:** cryo-exposure, pancreas, ischemia-reperfusion damage.

Криовоздействие на поджелудочную железу с целью экспериментального моделирования различных патологических состояний получило

достаточно широкое распространение [1, 5, 7, 10]. Воздействие холодом на нормальную ткань поджелудочной железы используется при моде-

лировании острого экспериментального панкреатита [3, 6, 10], панкреонекроза [2], формирования псевдокист железы [4]. В экспериментальных исследованиях криовоздействие на поджелудочную железу осуществляется с использованием криоаппликаторов, охлаждаемых жидким азотом [2, 5, 7], либо путем орошения поверхности железы струей хлорэтила [3, 11, 13]. Патоморфоз криоиндуцированных изменений ткани железы в большой мере зависит от факторов, запускающих этот процесс. При этом наиболее обсуждаемыми вопросами методических аспектов криомоделирования патологических состояний поджелудочной железы являются температурные параметры криовоздействия. Установлено, что поверхностное орошение или распыление (spray technique) хладагента обеспечивает глубокое охлаждение ткани на глубину до 1 сантиметра [19]. Утверждается, что существенные изменения морфофункционального статуса ткани железы возможны при ее охлаждении до температуры  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  и ниже [15].

Использование любой экспериментальной модели патологического процесса базируется на представлениях о механизмах его развития в условиях конкретного варианта моделирования.

Что касается моделирования острого экспериментального панкреатита с использованием криовоздействия на ткань поджелудочной железы, то в большинстве публикаций, содержащих упоминание о воспроизведении экспериментального «холодового» панкреатита, либо панкреонекроза, приведено описание макроскопических и микроскопических проявлений патоморфоза ткани железы [3, 10, 13], которые позволяли верифицировать изменение морфофункционального статуса органа в условиях конкретного эксперимента. В то же время целесообразность использования криомоделирования патологических процессов в поджелудочной железе подразумевает очевидную необходимость понимания патофизиологических механизмов криовоздействия на этот орган.

Патофизиологические аспекты криовоздействия на поджелудочную железу обсуждаются в научной литературе в основном в ракурсе представлений о роли панкреатических гидролаз в аутолизе ткани железы и факторах, запускающих этот процесс [6, 8]. Существует объяснение механизма повреждающего действия глубокого охлаждения ткани поджелудочной железы, базирующееся на представлениях о физических явлениях, имеющих место при замерзании воды в тканях ор-

гана и механических воздействиях на ткань формирующихся кристаллов льда.

Считается, что в механизме повреждающего действия криовоздействия на живые ткани существенную роль играют изменения, происходящие с водой, находящейся внутри клеток и вне клеток. Основными повреждающими факторами при замораживании является образование внутриклеточного льда и обезвоживание клетки. Образование внутриклеточного льда характерно для большой скорости охлаждения (более  $10\text{K}/\text{мин}$ ). Кристаллизация внутриклеточной воды приводит к увеличению объема мембранных структур (ядро, аппарат Гольджи, митохондрии, лизосомы, эндоплазматическая сеть, цитоплазматическая мембрана и пр.). Эти структуры разрушаются. Обезвоживание клетки характерно для небольшой скорости охлаждения (менее  $10\text{K}/\text{мин}$ ). Потеря клеткой воды происходит вследствие вымораживания воды во внешней среде и повышения концентрации растворенных в ней веществ. При охлаждении клетка может потерять до 80-90 % воды, при этом разрушаются гидратированные комплексы с макромолекулами, что приводит к так называемой «криоденатурации» – потере биологическими полимерами (прежде всего белками и белковыми комплексами) третичной и четвертичной структуры, что приводит к необратимой утрате функций этих полимеров [18]. Фазовый переход, наступающий при превращении воды в лед, увеличивает объем воды почти на 10% как внутри клетки, так и в околкеклеточном пространстве, что оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны [6]. Сначала замерзает межклеточная жидкость, затем внутриклеточная вода. Образующиеся и растущие по мере углубления охлаждения кристаллы льда совершают вращательное движение вокруг центров кристаллизации. При этом кристаллы льда повреждают, «режут» клеточные и внутриклеточные мембраны [14].

Повреждение клеточных мембран и структурных компонентов клетки приводит к осмотическим сдвигам по типу осмотического шока, изменениям pH и содержания электролитов, что сопровождается денатурацией и изменениям биомacroмолекул и субклеточных структур, а также прекращением подвижности протоплазмы клеток и развитием терминального шока.

Все вышеизложенное не подвергается сомнению и, тем более, отрицанию, но, по-нашему мнению, может быть дополнено новыми пред-

ставлениями, являющимися результатом анализа данных, полученных в ходе многолетних исследований по различным аспектам эффектов криовоздействия на поджелудочную железу в эксперименте. Это, в первую очередь, касается роли ишемически-реперфузионного повреждения ткани поджелудочной железы после ее глубокого охлаждения и сопутствующих этому патофизиологическому процессу многогранных изменений системы про/антиоксиданты, цитокинового статуса, инициации окислительного повреждения тканей, накоплению в них активированных нейтрофилов и других проявлений реакции поджелудочной железы на криовоздействие.

Мы моделировали по методу В. А. Малхасяна и П. С. Симаворяна [13] «холодовой» острый панкреатит у крыс – многократно в ходе различных исследований с высокой воспроизводимостью, верифицированной последующими морфологическими исследованиями.

По этой методике у крыс, находящихся под наркозом в асептических условиях, используя хирургический доступ к органам брюшной полости, воспроизводят острый панкреатит средней тяжести путем орошения струей хлорэтила обеих поверхностей селезеночной части поджелудочной железы до появления налета инея. Ткань орошенного участка железы при этом промерзает, а ее температура понижается до  $-25-30^{\circ}\text{C}$ . После спонтанного оттаивания макроскопическая картина охлажденного участка очень существенно отличается от вида ткани поджелудочной железы, не подвергавшейся орошению хлорэтилом. Эти отличия можно охарактеризовать, как очевидные витальные признаки выраженного расстройства внутритканевой гемодинамики в локусе железы подвергнутому глубокому охлаждению. Оттаявший участок железы обычно гиперемирован, на его поверхности видны расположенные под капсулой органа мелкие полнокровные сосуды, а также точечные петехиальные кровоизлияния.

Макроскопическая и гистологическая картина ткани поджелудочной железы в наших исследованиях в большой мере соответствовала описанию патоморфологических изменений железы, представленных в доступной литературе, что позволяет не детализировать полученные нами [3, 9, 10, 11], а также другими авторами [12, 13] результаты светооптических исследований, а сфокусироваться на их анализе в ракурсе обсуждения патофизиологической роли реперфузионного

повреждения поджелудочной железы в процессе развития острого экспериментального панкреатита, воспризведенного с использованием криовоздействия на ее ткань. В известных нам публикациях, проанализированных по итогам тщательного поиска в ведущих мировых базах научных данных, такого обсуждения ранее не проводилось. Сам факт возможности ишемически - реперфузионного повреждения ткани поджелудочной железы под влиянием различных иных факторов зафиксирован в научных публикациях неоднократно, и его реальность сомнений не вызывает [16, 17].

В процессе анализа событий, имеющих место в ткани поджелудочной железы крыс в период глубокого охлаждения локуса ее селезеночного сегмента, мы приняли за отправной момент очевидный факт прекращения циркуляции крови и лимфы в этом участке ткани железы за время от ее промерзания до момента спонтанного оттаивания. Длительность однократного криовоздействия хлорэтилом на обе поверхности селезеночного сегмента составляла 2-3 минуты, а спонтанное оттаивание промерзшего участка происходило через 5-7 минут. В ряде экспериментов мы производили повторное орошение хлорэтилом этого же локуса железы после его оттаивания. В целом, период прекращения циркуляции крови и лимфы в охлажденном участке железы и, соответственно, период ее ишемизации продолжался 8-10 минут. После оттаивания ткани железы в участке, подвергнутом криовоздействию, кровоток возобновлялся, то есть имела место реперфузия локуса ткани железы, подвергнутого глубокому охлаждению.

Таким образом, в процессе криомоделирования острого экспериментального панкреатита имело место ишемически - реперфузионное воздействие на ткань поджелудочной железы.

По нашему мнению, именно это обстоятельство во многом определяет последующее развитие патоморфологических изменений поджелудочной железы по типу острого панкреатита. Ишемически-реперфузионное повреждение поджелудочной железы начинает формироваться уже в первые часы после моделирования «холодового» острого панкреатита и, по сути, является пусковым моментом патоморфоза железы и определяет последующие события, когда развиваются выраженные структурные и функциональные нарушения, имеющие множественные разнообразные, характерные для острого экспериментального панкреатита проявления.

Все вышесказанное позволяет заключить, что эффекты криовоздействия на ПЖ в значительной

степени определяются патофизиологическими реакциями процесса ишемии – реперфузии, как ответа организма на действие повреждающего фактора – глубокого охлаждения ткани органа. Механизмы этого патофизиологического процесса у живых существ генетически детерминированы и реализуются во взаимосвязи множества проявлений ответа организма на агрессию, которой и является криовоздействие на ткани и органы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева С. Д. Структурно-функциональные изменения почек при экспериментальном остром панкреатите // Успехи современного естествознания. – 2013. – №8. – С. 105-108.
2. Анищенко В. В., Трубочева А. В. Электрический сигнал поджелудочной железы при моделировании панкреонекроза жидким азотом в эксперименте // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №2. URL: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article>.
3. Балачевский Б. В., Курзанов А. Н., Славинский А. А. Динамика патоморфологических изменений ткани поджелудочной железы крыс при лечении экспериментального панкреатита даларгином // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2006. – №1. – С. 96.
4. Дорошечвич С. В., Дорошечвич Е. Ю. Морфогенез псевдокисты поджелудочной железы в эксперименте. Сб. трудов научно-практ. конф., посв. 85-летию со дня рождения проф. П. И. Лобко (под ред. П. Г. Пивченко) Минск: БГМУ, 2014. – С.97-99.
5. Дорошечвич С. В., Пивченко П. Г., Дорошечвич Е. Ю. Опыт криомоделирования патологии поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №8. – С. 52-55.
6. Дорошечвич С. В., Дорошечвич Е. Ю. Экспериментальное моделирование острого панкреатита // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16. №2. – С. 14-21.
7. Дорошечвич С. В., Пивченко П. Г., Дорошечвич Е. Ю. Оценка эффективности криогенного способа моделирования патологии поджелудочной железы // Военная медицина. – 2009. – №2. – С. 126-128.
8. Кубышкин В. А. Острый панкреатит // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – №2. – С. 48-52.
9. Курзанов А. Н., Титова Г. П., Беспалова Ж. Д. Морфофункциональный статус поджелудочной железы при сочетанной активации соматостатиновых и опиатных рецепторов: Тез.

докл. V Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика В. Н. Черниговского «Механизмы функционирования висцеральных систем». (Санкт-Петербург. 16-19 октября 2007 г.). – СПб, – 2007. – С. 170-171.

10. Курзанов А. Н., Титова Г. П., Виноградов В. А., Алейник В. А., Герасимов Н. Ф. Морфофункциональные изменения поджелудочной железы под влиянием даларгина в норме и при экспериментальном панкреатите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988. – №4. – С. 445-447.
11. Курзанов А. Н., Титова Г. П., Славинский А. А., Балачевский Б. В. Модуляция функционально-метаболической активности нейтрофилов даларгином при остром экспериментальном панкреатите // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2009. – №1 (30). – С. 119-123.

12. Лубянский В. Г., Быков В. М., Арутюнян Г. А., Алиев А. Р., Жариков А. Н. Применение регионарной инфузии алпростадилла в комплексном лечении больных с панкреонекрозом // Медицина и образование Сибири. – 2014. – №1. URL: [www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text-full.=1275](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text-full.=1275).
13. Малхасян В. А., Симаворян П. С. Новый способ получения экспериментальной модели острого панкреатита // Экспериментальная хирургия и анестезиология. – 1972. – №3. – С.30-32.
14. Пушкарь Н. Е., Белоус А. М. Введение в криобиологию. – Киев, – 1975. – С. 343.
15. Шалимов А. А., Шалимов С. А., Лившиц Ю. З. Парциальная резекция головки поджелудочной железы // Вестник хирургии. – 1988. – №9. – С. 30-32.

16. Benz S., Schnabel R., Morgenroth K., Weber H., Pfeffer F., Hoptu T. Ischemia/reperfusion injury of the pancreas: a new animal model // Journal of Surgical Research. – 1998. – 75 (2). – p. 109-115.
17. Dembinski A., Warzecha Z., Geranowicz P, Stachhura J., Tomaszewska R., Konturek S.J., Sendur R., Dembinski M., Pawlik W.W. Pancreatic damage and regeneration in the course of ischemia-reperfusion induced pancreatitis in rats // Journal of physiology and pharmacology. – 2001. – 52. – 2. –p. 221-235.
18. Wolf J., Bryant Y. Cryobiology and anhydrobiology of cells, – 2004, <http://phys.unsw.edu.au/~jw/cryoblurb.html>
19. Zacarian S. Cryogenics: the cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis. In: Zacarian S.A, ed. Cryosurgery for Skin Cancer and Cutaneous Disorders. St Louis: Mosby, – 1985; 1-30.

Поступила 26.10.2016

И. Е. ПОГОДИН, К. В. КУЛАКОВА, Л. Н. ДОКУКИНА

## ПРИМЕНЕНИЕ РАЗРАБОТАННЫХ КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩИХ ПЛЕНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОЖНОГО ПОКРОВА ПРИ ПОВЕРХНОСТНЫХ ОЖОГАХ

ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. Россия, 603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., д.18/1. Тел. 8 (831) 436-44-38. E-mail: [pogigevg@yandex.ru](mailto:pogigevg@yandex.ru)

В статье приведены предварительные результаты применения разработанных коллагенсодержащих плёночных покрытий при лечении поверхностных ожогов. Во всех случаях отмечена хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов. Наилучшие результаты достигнуты при использовании изделий в ранние сроки после получения термической травмы.

Ключевые слова: ожог, коллаген, раневые покрытия.