

УДК 616.37-002-036.11-092.9

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-09>

# Разработка и обоснование оптимальной модели острого деструктивного панкреатита в эксперименте

А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

## Резюме

**Цель исследования.** Разработать новую модель острого деструктивного панкреатита (ОДП) у крыс, близкую по изменениям в поджелудочной железе человека, характеризующуюся технической простотой и лишенную недостатков известных моделей экспериментального ОДП, дающую возможность протекания ОДП длительное время и позволяющую оценить полученные данные на ранних и отдаленных сроках, пригодную для апробации новых лекарственных препаратов.

**Материалы и методы.** Выполнен эксперимент на 54 половозрелых самках крыс линии «Вистар» по моделированию ОДП путем введения раствора ионного детергента додецилсульфата натрия в ткань поджелудочной железы, после чего были выполнены гематологические, биохимические и серологические исследования. Полученные данные подверглись сравнительному статистическому анализу. Крысы были разделены на 3 группы по 18 особей, где группа № 1 — группа контроля, группы № 2 и № 3 — моделирование ОДП путем введения 10 % и 20 % раствора додецилсульфата натрия соответственно. Сравнивались показатели летальности, воспалительных маркеров и лабораторных изменений со стороны органов-мишеней через 24, 96 и 192 ч. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «Statistica», 10.

**Результаты.** Контрольная группа № 1 характеризуется отсутствием летальности и минимальными лабораторными изменениями, что соответствует реакции поджелудочной железы на оперативное вмешательство. В группе № 2 летальность составила 16,67 % со статистически значимыми лабораторными изменениями относительно группы № 1, что соответствует ОДП средней степени тяжести. В группе № 3 отмечается высокая летальность (66,66 %) и статистически значимо более высокие показатели лабораторных маркеров в сравнении с группами № 1 и № 2. Для данной группы характерен ОДП тяжелой степени.

**Заключение.** У крыс группы № 2 развивается ОДП средней степени тяжести. Данная модель может быть рекомендована как универсальная для апробации новых лекарственных средств с целью лечения ОДП. Гематологические, биохимические, серологические анализы позволяют оценить степень тяжести острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс.

**Ключевые слова:** острый деструктивный панкреатит, экспериментальная модель, летальность, лабораторные изменения, додецилсульфат натрия, статистическая значимость

**Вклад авторов.** Масюкевич А.И.: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Масюкевич А.И., Гарелик П.В.: концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи, работа с научной литературой.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Для цитирования:** Масюкевич АИ, Гарелик ПВ. Разработка и обоснование оптимальной модели острого деструктивного панкреатита в эксперименте. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):66–74. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-09>

## Development and justification of the optimal model of acute destructive pancreatitis in an experiment

Alexey I. Masyukevich, Petr V. Garelik

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Abstract

**Objective.** To develop a new model of acute destructive pancreatitis (ADP) in rats, similar in terms of changes in the human pancreas, characterized by technical simplicity and viceless of known models of experimental ADP, lasting for a long time and allowing the evaluation of the data obtained in early and long-term periods, and suitable for testing new drugs.

**Materials and methods.** The experiment was performed on 54 cyclic Wistar rats to simulate ADP by introducing a solution of the ionic detergent sodium dodecyl sulfate into the pancreatic tissue, after which hematological, biochemical and serological studies were performed. The obtained data were subjected to comparative statistical analysis. The rats were divided into 3 groups of 18 individuals, where group №1 was the control group, groups №2 and №3 were modeling ADP by introducing 10% and 20% sodium dodecyl sulfate solution, respectively. Mortality rates, inflammatory markers, and end-organ laboratory changes were compared at 24, 96, and 192 hours. Statistical data processing was carried out using the program «Statistica 10».

**Results.** Control group №1 is characterized by the absence of mortality and minimal laboratory changes, which corresponds to the pancreas response to surgery. In group №2, mortality was 16.67% with statistically significant laboratory changes relative to group №1, which corresponds to moderate ADP. Group №3 has a high mortality rate (66.66%) and statistically significantly higher laboratory markers compared to groups №1 and №2. This group is characterized by severe ADP.

**Conclusion.** In rats of group №2 moderate ADP developed. This model can be recommended as a universal one for testing new drugs for the treatment of ADP. Hematological, biochemical, and serological tests allow assessing the severity of acute destructive pancreatitis in experiment on rats.

**Keywords:** acute destructive pancreatitis, experimental model, mortality, laboratory changes, sodium dodecyl sulfate, statistical significance

**Author contributions.** Masyukevich A. I.: collection and processing of material, statistical processing of data, writing of text; Masyukevich A.I., Garelik P.V.: concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article, work with scientific literature.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** None

**For citation:** Masyukevich AI, Garelik PV. Development and justification of the optimal model of acute destructive pancreatitis in an experiment. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):66–74. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-09>

## Введение

Острый панкреатит (ОП) — это аутолитический процесс, в основе которого лежат некроз ацинарных клеток поджелудочной железы и ферментная агрессия с последующим расширяющимся некрозом и дистрофией железы, при которых возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем и присоединение вторичной гнойной инфекции [1]. В 80 % случаев ОП протекает в легкой форме, а в 20–40 % характеризуется тяжелым течением и массивной деструкцией поджелудочной железы с околопанкреатической клетчаткой и сопровождается высокой летальностью [2–4]. Актуальной проблемой является совершенствование терапии ОП и предотвращение развития тяжелых деструктивных форм заболевания, по этой причине имеется необходимость исследования эффективности новых лекарственных препаратов, более полное изучение их влияния на течение заболевания, возможно в эксперименте [5]. В настоящее время для моделирования ОДП среди лабораторных животных наиболее часто используются крысы [6]. Это обосновывается тем, что данные животные имеют схожую с человеком пищеварительную систему и характер питания, кроме того, использование в эксперименте крыс экономически более эффективно. Среди возможных способов моделирования ОДП выделяют две группы: нехирургические и хирургические.

К основным нехирургическим моделям относят индукцию ОДП этионоиновой диетой с дефицитом холина, алкоголем, аминокислотами, церулеином. Группа хирургических моделей включает в себя сосудистые, каналикулярно-гипертензивные, травматические, ишемические, токсико-инфекционные и комбинированные способы [6–8]. К сожалению, вышеуказанные модели лишь частично соответствуют патоморфологическим изменениям при ОДП, некоторые из которых требуют специального оборудования и больших экономических затрат для их выполнения, а часть способов являются слишком травматичными для животных и сопровождаются высокой летальностью [9, 10]. По этой причине возникает необходимость поиска оптимальной, патоморфологически и клинически обоснованной модели ОДП, которая характеризуется абсолютной воспроизводимостью, простотой в выполнении и максимальной приближенностью к практике.

## Цель исследования

Разработать новую модель ОДП у крыс, близкую по изменениям в поджелудочной железе человека, характеризующуюся технической простотой и лишенную недостатков известных моделей экспериментального ОДП, дающую возможность протекания ОДП длительное время и позволяющую оценить полученные данные на ранних и отдаленных сроках, пригодную для апробации новых лекарственных препаратов.

## Материалы и методы

В качестве экспериментальных животных использовались половозрелые самки крыс линии «Вистар» массой 250–300 г в количестве 54 особей. Эксперимент выполнен в условиях операционной на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Вся работа с животными проведена в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Наиболее близким к клинической практике и наиболее применяемым в эксперименте является способ моделирования панкреатита, при котором для создания модели различных форм ОП в ткань поджелудочной железы крыс вводят разные концентрации раствора неионного детергента Тритона X-100 (1–5 %) в диапазоне доз от 0,2 до 0,4 мл (описан Э. С. Гульянц с соавт.) [11]. Недостатком данного способа является то, что Тритон X-100, как и вся группа неионных детергентов, не реагирует напрямую с белками, а лишь образует с ними комплексы, соответственно, процесс солюбилизации мембраны, выхода активаторов протеолитических ферментов и аутолиза поджелудочной железы идет менее активно, что свидетельствует о неполном соответствии этиопатогенезу развития ОДП.

Разработанный нами способ заключается в том, что в ткань поджелудочной железы крысы однократно вводят 0,3 мл раствора ионного детергента додецилсульфата натрия в концентрациях, подобранных экспериментальным путем (10 % и 20 % соответственно; заявка на патент № а20240092, дата приоритета: 16.04.2024).

Додецилсульфат натрия (ДСН) — ионный детергент, который не только солюбилизирует билипидный слой, но также напрямую реагирует с молекулами мембранных белков и осуществляет их денатурацию, при этом увеличивается количество дефектов в клеточной мембране [12, 13]. Следует предположить, что данное свойство ДСН способствует форсированию аутолиза поджелудочной железы.

Для моделирования ОДП всех крыс разделили на 3 группы: группа № 1 — выполнение лапаротомии без моделирования ОДП (реакция на хирургическое вмешательство) (18 особей), группа № 2 — моделирование ОДП с помощью 10 % раствора ДСН (18 особей), группа № 3 — моделирование ОДП с помощью 20 % раствора ДСН (18 особей). Эксперимент осуществляли следующим образом. В асептических условиях под общим обезболиванием (внутримышечная инъекция кетамина в дозировке 20 мг/кг) после обра-

ботки операционного поля выполняли верхнесрединную лапаротомию. В рану выводили желудок, селезенку и желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы. Одноразовым инсулиновым шприцом в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы производили три инъекции раствора ДСН соответствующей концентрации по 0,1 мл на равноудаленном расстоянии друг от друга. После инъекций органы погружали в брюшную полость. Затем выполняли контроль гемостаза и послойное ушивание передней брюшной стенки отдельными узловыми швами. Рану обрабатывали 5 % спиртовым раствором йода. Длительность оперативного вмешательства в среднем составляла 15 минут. После операции животные находились под наблюдением в условиях индивидуального размещения, свободного доступа к пище и воде. Крыс выводили из эксперимента через 24 (1 сутки), 96 (4 суток) и 192 (8 суток) ч путем передозировки тиопентала натрия с последующим забором крови для следующих лабораторных анализов (4–5 мл с каждой особи): общий анализ крови (количество эритроцитов, количество лейкоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, количество тромбоцитов, состав лейкоцитарной формулы), биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, общий билирубин, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), альфа-амилаза, С-реактивный белок), ИФА-исследование (определение уровня провоспалительного цитокина — интерлейкина-6 (ИЛ-6)).

Образцы крови для гематологических исследований забирались в индивидуальные для каждой особи пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту, и перемешивались. Затем на отобранных образцах в течение 30 минут выполнялся общий анализ крови с помощью автоматического анализатора Sysmex XS-800i (Япония).

Кровь для биохимического анализа собиралась в пробирки без антикоагулянта, затем после свертывания центрифугировалась в течение 15 минут. Сразу после центрифугирования сыворотка исследовалась на биохимическом автоматическом анализаторе Mindray BS-300 (Китай). Для проведения серологических исследований часть отцентрифугированной сыворотки объемом 1,0 мл отбиралась в пробирки типа «Эппендорф» с помощью дозатора и замораживалась при температуре –25 °С до момента проведения исследования. В день исследования сыворотка размораживалась в термостате при температуре +22 °С, после чего исследовалась с помо-

щью набора Rat IL-6 (Interleukin-6) ELISA Kit cat. № ER0042 на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия) при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе «Statistica», 10. Описательные статистики численных показателей в группах приведены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартная ошибка показателя. Нормальность распределений показателей проверялась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Сравнение численного показателя между тремя группами выполнялось при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) для независимых выборок с предварительной проверкой при помощи критерия Ливена гипотезы об отсутствии различий в групповых дисперсиях показателя. Если ANOVA указывал на наличие статистически значимых различий между, как минимум, двумя средними, то проводились попарные апостериорные сравнения средних по критерию Тьюки. Ненаправленное сравнение двух независимых групп по средним значениям выполнялось при помощи критерия Уэлча сравнения средних. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными частотами (процентами) встречаемости их категорий в группах; для относительных частот (процентов) приведены также 95 %-ные

доверительные интервалы, найденные по методу Вильсона. Ненаправленное сравнение распределений частот категориальной переменной между тремя группами выполнялось при помощи точного критерия Фишера, адаптированного для таблиц «2x3»; для этих целей был использован онлайн-калькулятор [http://vassarstats.net/fisher2x3.html]. Если точный критерий Фишера указывал на наличие статистически значимых различий в распределениях категорий признака между, как минимум, двумя группами, то проводились попарные сравнения распределений между собой при помощи того же критерия. При данных попарных сравнениях р-значения корректировались методом Холма – Бонферрони;  $\alpha$ -уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

При выполнении оперативного вмешательства у животных группы № 1 в послеоперационном периоде летальность составила 0 особей (0 %), в группе № 2 погибли 3 крысы (16,67 %), в группе № 3 — 12 животных (66,66 %) (таблица 1). Забор крови у погибших животных не проводился, было выполнено только патогистологическое исследование поджелудочной железы.

Таблица 1. Показатели летальности при ОДП через 24, 96 и 192 ч между исследуемыми группами  
Table 1. Mortality rates for ADP at 24, 96 and 192 hours among study groups

Группа	Летальность через 24 ч, n (p %)	Летальность через 96 ч, n (p %)	Летальность через 192 ч, n (p %)
Группа № 1	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Группа № 2	0 (0 %)	2 (11,11 %)	1 (5,56 %)
Группа № 3	2 (11,11 %)	4 (22,22 %)	6 (33,33 %)
Уровень статистической значимости при попарном сравнении групп	—	—	Гр. 1 – гр. 3** гр. 2 – гр. 3*

\* $p < 0,05$ .

\*\* $p < 0,01$ .

«—» — статистически значимые различия между группами не выявлены.

Примечание. n — абсолютная частота; p — относительная частота (в %); гр. 1 — группа № 1, гр. 2 — группа № 2, гр. 3 — группа № 3.

Анализ летальности в трех группах на 1-е и 4-е сутки показал отсутствие статистически значимых различий между группами. В то же время наблюдается статистически значимое увеличение летальности в группе № 3 на 8-е сутки в сравнении с группой № 1 и группой № 2

( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно), что говорит о развитии у этих крыс ОДП тяжелой степени.

При сравнении лабораторных показателей у выживших животных через 1 сутки получены следующие результаты (таблица 2).



Таблица 2. Сравнение лабораторных показателей при моделировании ОДП у крыс через 24 ч (1 сутки)

Table 2. Comparison of laboratory parameters in modeling ADP in rats in 24 hours (1 day)

Показатель	Группа № 1, М±SD	Группа № 2, М±SD	Группа № 3, М±SD	Статистики однофакторного дисперсионного анализа; статистически значимые различия между группами (по критерию Тьюки)
WBC, ×10 <sup>9</sup> /л	5,05±1,34	12,4±1,4	15,3±1,1	F = 83,845, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***, гр. 2 – гр. 3*
Палочкоядерные, %	1,5±0,84	8,7±2,5	14,5±3,1	F = 42,778, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***, гр. 2 – гр. 3**
Сегментоядерные, %	13,3±3,6	62,3±3,8	56±4,2	F = 282,271, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
LYMPH, %	79,3±5,8	23,2±3,3	24±4,1	F = 277,191, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
ИЛ-6, пг/мл	166,5±6,73	250,45±46,35	298,57±28,21	F = 20,114, df1 = 2, df2 = 11, p*** гр. 1 – гр. 2**, гр. 1 – гр. 3***
Общий белок, г/л	60,5±4,4	54,9±3	60,8±3	F = 4,655, df1 = 2, df2 = 13, p* гр. 1 – гр. 2*
Креатинин, мкмоль/л	52,2±7,1	98,3±21,3	76,5±15	F = 12,947, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***
АЛТ, Ед/л	22,8±5,3	113,2±25,2	131,7±40,9	F = 28,593, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
АСТ, Ед/л	94,8±20,8	352,1±47	383,2±74,7	F = 59,749, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
Альфа-амилаза, Ед/л	528,6±12,3	2452,9±300,9	2974,3±257,5	F = 176,444, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***, гр. 2 – гр. 3**
С-реактивный белок, мг/л	0,383±0,232	3,95±0,72	3,35±0,51	F = 75,374, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***

\*p < 0,05.

\*\*p < 0,01.

\*\*\* p < 0,001.

Примечания. М — среднее арифметическое вариационного ряда, SD — стандартное отклонение; статистики однофакторного дисперсионного анализа для независимых выборок: F — F-отношение Фишера, df1 — число степеней свободы числителя, df2 — число степеней свободы знаменателя, p — уровень статистической значимости F-отношения; попарные апостериорные сравнения групп выполнены по критерию Тьюки; гр. 1 — группа № 1, гр. 2 — группа № 2, гр. 3 — группа № 3.

Через 24 ч у крыс в группах № 2 и № 3 в общем анализе крови наблюдался статистически значимый рост показателей воспаления в сравнении с группой № 1: нарастание лейкоцитоза (p < 0,001), увеличение количества палочкоядерных (p < 0,001) и сегментоядерных нейтрофилов (p < 0,001), компенсаторное снижение лимфоцитов (p < 0,001). При этом в группе № 3 лейкоцитоз и нарастание палочкоядерных нейтрофилов были статистически значимо выше, чем в группе № 2 (p < 0,05 и p < 0,01 соответственно).

В биохимическом анализе наиболее важными маркерами в отношении ОП являются нараста-

ние концентрации панкреатических ферментов в крови (в настоящем исследовании — повышение альфа-амилазы), повышение маркеров воспаления, в частности — С-реактивного белка (СРБ), и изменения со стороны органов-мишеней: печени (исследование уровня АЛТ, АСТ, общего белка, общего билирубина, глюкозы) и почек (определение уровня мочевины, креатинина). При проведении анализа результатов в группах № 2 и № 3 выявлено статистически значимое повышение альфа-амилазы (p < 0,001), С-реактивного белка (p < 0,001), АЛТ (p < 0,001), АСТ (p < 0,001), креатинина (только для группы № 2, p < 0,001)

относительно контрольной группы № 1. Вместе с тем в группе № 3 отмечается статистически значимое повышение альфа-амилазы в сравнении с группой № 2 ( $p < 0,01$ ). При сравнении других показателей в общем и биохимическом анализе крови статистической значимости не обнаружено.

Провоспалительный цитокин ИЛ-6 выделяется широким спектром клеток, включая панкреатоциты, в ответ на повреждение ткани и стимулирует синтез белков острой фазы гепатоцитами, включая СРБ. Было установлено, что уровень ИЛ-6 в начале развития ОП имеет важное прогностическое значение для определения тяже-

сти заболевания. Кроме того, ИЛ-6 был признан лучшим биомаркером среди тестируемых (ИЛ-8, ИЛ-10 и СРБ) в проспективном когортном исследовании по прогнозированию ОП тяжелой степени. При выполнении ИФА-исследования через 24 ч определяется статистически значимое повышение интерлейкина-6 в группе № 2 и группе № 3 при сопоставлении с контрольной группой ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно). Результаты исследований лабораторных показателей крови животных через 96 ч после развития ОДП представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнение лабораторных показателей при моделировании ОДП у крыс через 96 ч (4 суток)

Table 3. Comparison of laboratory parameters in the modeling of ADP in rats in 96 hours (4 days)

Показатель	Группа № 1, M±SD	Группа № 2, M±SD	Группа № 3, M±SD	Статистики однофакторного дисперсионного анализа; статистически значимые различия между группами (по критерию Тьюки)
WBC, ×10 <sup>9</sup> /л	6,85±0,84	16±2,5	16,9±0,4	F = 54,883, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
ПАлочкоядерные, %	1,83±0,75	9,5±1,3	10±1,4	F = 84,394, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
Сегментоядерные, %	13±4,5	51,5±3,9	47±1,4	F = 126,551, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
LYMPH, %	77,8±6,1	33±2,2	37±2,8	F = 123,971, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
ИЛ-6, пг/мл	180,2±5,64	229,2±10,78	220,42±21,11	F = 25,591, df1 = 2, df2 = 8, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3**
Общий белок, г/л	57,4±2,7	54,7±5,7	53,2±1,7	—
Креатинин, мкмоль/л	54,6±9,3	86,1±16,2	67,2±4	F = 8,63, df1 = 2, df2 = 9, p** гр. 1 – гр. 2**
АЛТ, Ед/л	26,2±2,6	30,1±4,4	53,4±3,1	F = 50,017, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 3***, гр. 2 – гр. 3***
АСТ, Ед/л	97,4±17,4	101±28,1	156,1±14	F = 6,075, df1 = 2, df2 = 9, p* гр. 1 – гр. 3*, гр. 2 – гр. 3*
Альфа-амилаза, Ед/л	520,9±37,4	1715,6±240,8	1184,5±249	F = 64,509, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3**, гр. 2 – гр. 3*
С-реактивный белок, мг/л	0,83±0,29	2,48±0,63	2,6±0,14	F = 23,659, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3**

\* $p < 0,05$ .

\*\* $p < 0,01$ .

\*\*\* $p < 0,001$ .

«—» — статистически значимые различия не выявлены.

Примечания. M — среднее арифметическое вариационного ряда, SD — стандартное отклонение; статистики однофакторного дисперсионного анализа для независимых выборок: F — F-отношение Фишера, df1 — число степеней свободы числителя, df2 — число степеней свободы знаменателя, p — уровень статистической значимости F-отношения; попарные апостериорные сравнения групп выполнены по критерию Тьюки; гр. 1 — группа № 1, гр. 2 — группа № 2, гр. 3 — группа № 3

К 4-м суткам вышеуказанные изменения в лабораторных показателях уменьшаются, однако сохраняется статистически значимая разница исследуемых групп с группой № 1. Исключение составляет уровень общего белка, где статистически значимая разница отсутствует.

Таблица 4. Сравнение лабораторных показателей при моделировании ОДП у крыс через 192 ч (8 суток)

Table 4. Comparison of laboratory parameters in the modeling of ADP in rats in 192 hours (8 days)

Показатель	Группа № 1, M±SD	Группа № 2, M±SD	Статистики критерия Уэлча; статистики критерия Шапиро – Уилка в группах
WBC, ×10 <sup>9</sup> /л	6,05±1,62	11,8±1,7	t = -5,69, df = 8,5, p < 0,001 Sh-W: W = 0,902, W = 0,982
Палочкоядерные, %	1,17±0,41	7±1,58	t = -8,03, df = 4,4, p < 0,001 Sh-W: W = 0,496, W = 0,987
Сегментоядерные, %	14±4,3	29,6±4	t = -6,17, df = 8,8, p < 0,001 Sh-W: W = 0,941, W = 0,946
LYMPH, %	76,2±6,7	56,4±4	t = 6,03, df = 8,3, p < 0,001 Sh-W: W = 0,860, W = 0,946
ИЛ-6, пг/мл	180,9±7,03	204,17±6,63	t = -5,09, df = 6,7, p < 0,01 Sh-W: W = 0,949, W = 0,841
Альфа-амилаза, Ед/л	526,6±47,6	1023,5±121,7	t = -8,60, df = 5,0, p < 0,001 Sh-W: W = 0,979, W = 0,936
С-реактивный белок, мг/л	0,35±0,176	1,22±0,15	t = -8,89, df = 9,0, p < 0,001 Sh-W: W = 0,920, W = 0,956

\*p < 0,05.

\*\*p < 0,01.

\*\*\*p < 0,001.

«—» — статистически значимые различия не выявлены.

Примечания. M — среднее арифметическое вариационного ряда, SD — стандартное отклонение; статистики критерия Уэлча: t — статистика критерия, df — число степеней свободы, p — уровень статистической значимости; «Sh-W:» — W-статистики критерия Шапиро – Уилка в группах.

К 8-м суткам выживших животных в группе № 3 не было. На аутопсии у всех животных данной группы наблюдался тотальный панкреонекроз, выраженный спаечный процесс в брюшной полости с мутным геморрагическим выпотом. У выживших крыс группы № 2 отмечается дальнейшее снижение гематологических, биологических и серологических показателей с сохранением высокого уровня статистической значимости по сравнению с контрольной группой (таблица 4). Исключение составляют показатели АЛТ, АСТ, общего белка и креатинина, где отсутствует статистическая значимость с контрольной группой № 1.

Исходя из полученных результатов необходимо отметить, что при моделировании ОДП лабораторные изменения в группе № 2 и группе № 3 схожи, однако в связи с высокой летальностью и невозможностью прогнозирования отдаленных результатов при вероятном испытании

лекарственных средств группа № 3 не пригодна в качестве использования модели ОДП у крыс. В то же время группа № 2 отмечается низкой летальностью, сопоставимой с таковой в группе контроля, и характерными для ОДП изменениями в гематологических, биохимических и серологических исследованиях. Соответственно, данная модель ОДП может быть использована для апробации новых методов лечения ОДП.

## Выводы

Введение 0,3 мл 20 % раствора ДСН в ткань поджелудочной железы крыс характеризуется развитием тяжелых деструктивных форм острого панкреатита с высокой летальностью (66,66 %, крысы погибли до 6 суток), что говорит о развитии ОДП тяжелой степени.

При введении 0,3 мл 10 % раствора ДСН в ткань поджелудочной железы у крыс развивается ОДП средней степени тяжести. Данная мо-

дель имеет абсолютную воспроизводимость при минимальной летальности (16,67 %, отсутствие статистической значимости с группой контроля), характерные для ОДП изменения в лабораторных показателях, возможность протекания ОДП длительное время (не менее 8 суток). Все вышперечисленные преимущества позволяют ее рекомендовать как универсальную модель для апробации новых лекарственных средств для лечения ОДП.

Анализ полученных лабораторных показателей (повышение количества лейкоцитов, количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, ИЛ-6, общего белка, креатинина, АЛТ, АСТ, альфа-амилазы, С-реактивного белка) подтверждает наличие ОДП средней степени тяжести, и они могут быть маркерами, свидетельствующими об эффективности разрабатываемых способов лечения.

## Список литературы / References

1. Российское общество хирургов. Острый панкреатит. Национальные клинические рекомендации. М.; 2020. 55 с. [дата обращения 2024 май 12]. Режим доступа: <http://xn---9sbdbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-pankreatit-2023.html>
2. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(12):1427-1430. DOI: <http://doi.org/10.3748/wjg.15.1427>
3. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am.* 2008;92:889-923. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.04.013>
4. Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of the mechanism of acute pancreatitis and recent advances in its clinical management. *Am J Transl Res.* 2021;13(3):833-852.
5. Калиев А.А. Клинико-анатомическое и экспериментальное обоснование оптимизации комплексного лечения острого деструктивного панкреатита. *Оренбургский медицинский вестник.* 2015;3(4-12):50-54.  
Kaliev AA. Clinical-anatomical and experimental substantiation of optimisation of integrated treatment of acute destructive pancreatitis. *Orenburg Medical Bulletin.* 2015;3(4-12):50-54. (In Russ.).
6. Агапов М.А., Горский В.А., Петров В.А., Поливода М.Д., Кравченко А.Ю., Баттаев А.И. Способы моделирования острого панкреатита (обзор литературы). *Вестник РГМУ.* 2014;(3):25-29.  
Agapov MA, Gorskiy VA, Petrov VA, Polivoda MD, Kravchenko AYu, Battaev AI. Modeling techniques of acute pancreatitis: a literature review. *Bulletin of RSMU.* 2014;(3):25-29. (In Russ.).
7. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2019;7(9):1006-1020. DOI: <http://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i9.1006>
8. Воробей А.В., Вижинис Е.И., Камышников В.С., Юрага Т.М. Выбор модели острого некротизирующего панкреатита у крыс. *Здравоохранение (Минск).* 2018;(4):28-32.  
Vorobei AV, Vighinis EI, Kamyshnikov VS, Yuraga TM. Choice of model of acute necrotizing pancreatitis in rats. *Health care (Minsk).* 2018;(4):28-32. (In Russ.).
9. Колешко С.В., Лис Р.Е. Моделирование патологических процессов в поджелудочной железе, максимально приближенных к клинической практике. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2009;2(26):159-162. [дата обращения 2024 май 12]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-patologicheskikh-protsessov-v-podzheludochnoy-zheleze-maksimalno-priblizhennyh-k-klinicheskoy-praktike>
10. Колешко С.В., Лис Р.Е. Моделирование патологических процессов в поджелудочной железе, максимально приближенных к клинической практике. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2009;2(26):159-162. [дата обращения 2024 май 12]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-patologicheskikh-protsessov-v-podzheludochnoy-zheleze-maksimalno-priblizhennyh-k-klinicheskoy-praktike> (In Russ.).
10. Вискунов В.Г., Пупышев А.Б., Проценко С.И., Надеев А.П., Синецкая М.А., Фещенко А.М., Чубенидзе З.Ю. Моделирование острого панкреатита у крыс введением трипсина и змеиного яда. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2008;28(6):17-21.  
Viskunov VG, Pupyshov AB, Protsenko SI, Nadeyev AP, Sinitsyna MA, Feshchenko AM, Chubenidze ZYu. Model of acute pancreatitis in rats after treatment with trypsin and snake venom. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2008;28(6):17-21. (In Russ.).
11. Гулянец Э.С., Лукаш Н.А., Ткачева Т.Н., Сургутанова Т.А., Калмыкова Ю.А. Способ моделирования панкреатита: патент №1327152 СССР. *Ростовский медицинский институт. Изобретения. Открытия.* 1987;28:211.  
Gulyants ES, Lukash NA, Tkacheva TN, Surgutanova TA, Kalmykova YuA. Pancreatitis modeling method: patent №1327152 USSR. *Rostov Medical Institute. Discoveries. Inventions.* 1987;28:211. (In Russ.).
12. Леонтьев В.Н., Ахрамович Т.И. Биохимия. Лабораторный практикум: учебное пособие для студентов вузов по специальностям «Биотехнология», «Биоэкология». Минск: БГТУ; 2008.  
Leont'ev VN, Ahramovich TI. Biochemistry. Laboratory practical training: a teaching aid for students of higher education institutions in the specialties "Biotechnology", "Bioecology". Minsk: BSTU; 2008. (In Russ.).
13. Danko K, Lukasheva E, Zhukov VA, Zgoda V, Frolov A. Detergent-Assisted Protein Digestion-On the Way to Avoid the Key Bottleneck of Shotgun Bottom-Up Proteomics. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 11;23(22):13903. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms232213903>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Масюкевич Алексей Игоревич**, ассистент кафедры общей хирургии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-9000>  
e-mail: [masyukevich1998@mail.ru](mailto:masyukevich1998@mail.ru)

**Alexey I. Masyukevich**, Assistant at the Department of General Surgery, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-9000>  
e-mail: [masyukevich1998@mail.ru](mailto:masyukevich1998@mail.ru)



**Гарелик Петр Васильевич**, д.м.н., профессор, за-  
ведующий кафедрой общей хирургии, УО «Гродненский  
государственный медицинский университет», Гродно,  
Беларусь  
e-mail: [pethar@mail.ru](mailto:pethar@mail.ru)

**Petr V. Garelik**, Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of the Department of General Surgery, Grodno State Medi-  
cal University, Grodno, Belarus  
e-mail: [pethar@mail.ru](mailto:pethar@mail.ru)

### **Автор, ответственный за переписку / Corresponding author**

**Масюкевич Алексей Игоревич**  
e-mail: [masyukevich1998@mail.ru](mailto:masyukevich1998@mail.ru)

**Alexey I. Masyukevich**  
e-mail: [masyukevich1998@mail.ru](mailto:masyukevich1998@mail.ru)

*Поступила в редакцию / Received 11.06.2024*

*Поступила после рецензирования / Accepted 05.07.2024*

*Принята к публикации / Revised 12.08.2024*