

Лискевич Роман Витальевич

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ
МЯГКИХ ТКАНЕЙ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭФФЕКТОВ
МИКРОГРАВИТАЦИИ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина
(медицинские науки)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук

Панченков Дмитрий Николаевич
Баранов Михаил Викторович

Официальные оппоненты:

Ступин Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии №1, заведующий кафедрой).

Воронков Юрий Иванович - доктор медицинских наук, профессор (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, отдел клинико-физиологических исследований и экспертизы, заведующий отделом).

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится «16» февраля 2022 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.05 на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (<http://dissov.msmsu.ru>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
профессор

Богданов Дмитрий Юрьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

Более полувека назад человечество вступило в космическую эру. Полеты за пределы нашей планеты всегда сопровождались определенным риском возникновения внештатных ситуаций, в том числе и развития патологических состояний у членов экипажей космических кораблей. За время проведения экспедиций на околоземную орбиту были зарегистрированы случаи хирургических заболеваний у космонавтов, требующие оказания медицинской помощи (Гончаров И.Б., 2001). Изучение особенностей течения заболеваний в условиях микрогравитации в настоящее время приобретает приоритетное значение, в виду открытой заинтересованности космических агентств в проведении длительных межпланетных полетов, в том числе с участием непрофессиональных космонавтов. Программы колонизации Марса и Луны требует совершенно нового подхода к лечению повреждений и заболеваний космонавтов (Zubrin R., 2000; Ларина И.М., 2003; Hong-zhi S.H.I., 2017).

Анализ современной литературы позволяет констатировать, что отличия в развитии патологических состояний в условиях микрогравитации практически не изучены. Под воздействием неблагоприятных факторов космического полета травматические повреждения различного генеза могут осложняться инфицированием мягких тканей, требующим оказания хирургического пособия.

На современном этапе развития хирургии лечение и профилактика гнойно-воспалительных заболеваний и их осложнений остается одной из самых важных и нерешенных проблем. Это подтверждается высокими показателями летальности, которые не имеют значимой тенденции к снижению и составляют 20-30%. Острые гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей составляют до 40% от общего числа хирургических болезней, по поводу которых оказывается стационарная и амбулаторная помощь. За последние несколько десятков лет отмечается четкая тенденция к увеличению числа пациентов с септическими осложнениями. С начала XXI века и до настоящего

времени хирургические инфекции мягких тканей занимают третье место среди причин смертности от инфекционных болезней. (Светухин А.М., 2003; Eckmann C., 2009; Esposito S., 2017; Архипов Д.В., 2019; Аль-Канани Э.С., 2020).

Хирургическая инфекция мягких тканей (ХИМТ) протекает с явлениями как местной воспалительной реакции, так и признаками системного воспалительного ответа. Определенная фазность в течение патологического процесса, стереотипность патофизиологических сдвигов позволяют использовать модель ХИМТ не только для анализа развития данного хирургического заболевания, но и как модель тяжелого воспаления в условиях, моделирующих эффекты микрогравитации.

Ряд методических трудностей проведения подобных исследований во время космического полета, а в некоторых случаях и полная их невозможность, создают предпосылки для использования общепризнанных моделей основных физиологических эффектов невесомости в наземных условиях (Баевский Р.М., 2006; Баранов М.В. с соавт., 2015; Астахов Д.А. с соавт., 2016; Ильичева Н.А. с соавт., 2018). Основными методами моделирования эффектов микрогравитации в наземных условиях у человека и животных являются: воздушная и водная иммерсия, антиортостатическая гипокинезия (АНОГ). Указанные модели позволяют воссоздать у объекта эксперимента основные патогенетические механизмы реакции организма на невесомость: 1) ограничение мышечной активности, 2) отсутствие тонуса опоры, 3) измененная афферентация с познотонической мускулатуры, 4) пониженное гидростатическое давление жидких сред организма, в первую очередь крови (Огнева И.В. с соавт., 2014; Каширина Д.Н., 2019; Каширина Д.Н., 2020). Метод АНОГ позволяет дополнительно воспроизвести функциональную разгрузку мышц задних конечностей и краниальное перераспределение жидких сред организма (Баранов В.М., 1993). Присоединение патологического процесса к ответно-адаптивным функциональным изменениям организма на воздействие невесомости может значительно утяжелить состояние в ответ на небольшой объем поражения (Воробьев В.Е. с соавт., 1990).

Всё вышеизложенное позволяет предположить, что эффекты микрогравитации оказывают влияние на течение ХИМТ. Изучение особенностей течения ХИМТ в условиях моделирования эффектов микрогравитации является актуальным исследованием в свете разработки новейших систем медико-биологического обеспечения длительных космических полетов и позволит выявить отличия в развитии гнойно-воспалительных поражений в космической среде.

Цель исследования

Изучение особенностей развития и течения хирургической инфекции мягких тканей под влиянием эффектов моделированной микрогравитации.

Задачи исследования

1. Предложить оптимальную модель хирургической инфекции мягких тканей, применимую к условиям моделированной микрогравитации.
2. Провести сравнительный анализ тяжести течения хирургической инфекции мягких тканей животных в условиях антиортостатической гипокинезии и виварийного контроля по лабораторным показателям.
3. Оценить морфологические показатели развития хирургической инфекции мягких тканей животных, находящихся в условиях моделирования эффектов микрогравитации и виварийного контроля.
4. Изучить морфометрические особенности течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях антиортостатической гипокинезии и виварийного контроля.

Научная новизна

В ходе работы проанализированы различные подходы к формированию хирургической инфекции мягких тканей животных и предложен оптимальный способ воспроизведения модельного заболевания, применимый к условиям антиортостатической гипокинезии.

Проведена сравнительная лабораторная оценка биологических сред исследуемых животных и описаны отличия в тяжести течения хирургической

инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации и виварийного контроля.

Изучены морфологические изменения мягких тканей с гнойно-воспалительным процессом у животных, находящихся в стандартных условиях вивария и антиортостатической гипокинезии.

Оценена динамика изменений морфометрических показателей и определены особенности развития хирургической инфекцией мягких тканей животных, находящихся в условиях моделирования эффектов микрогравитации и виварийного контроля.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе сравнительного анализа предложены оптимальные подходы к формированию гнойно-воспалительного процесса мягких тканей у животных, применимые к условиям антиортостатической гипокинезии.

Изученное течение хирургической инфекции мягких тканей животных в условия моделирования эффектов микрогравитации и стандартных условиях вивария по лабораторным показателям свидетельствует о более интенсивном и прогностически неблагоприятном развитии патологического процесса в первой группе. Эти данные являются упреждающим сигналом, вносящим коррективы и ложающимся в основу формирования адекватного комплекса медико-биологического обеспечения жизнедеятельности космонавтов, участников длительных космических миссий.

Описанные морфологические, морфометрические особенности и закономерности течения гнойно-некротического воспалительного процесса мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации, позволят обосновать и сформулировать схемы полноценной терапии указанной патологии во время космических полетов.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой экспериментальное исследование. Теоретическая база исследования основана на обобщении данных

отечественных и зарубежных литературных источников по проблематике диссертационной работы. Целостность, комплексность, системность, логичность, объективность и валидность являются основными методологическими характеристиками проведенного исследования. Объект исследования – лабораторные животные (крысы), которым проводилось воспроизведение хирургической инфекции мягких тканей и эффектов микрогравитации путем антиортостатической гипокинезии. Используются общенаучные методы исследования, такие как наблюдение, сравнение, анализ, обобщение и др., и частно-научные – клинический, лабораторный и математико-статистический. Полученные результаты систематизированы, на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации. Диссертационное исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике.

Положения, выносимые на защиту

1. Моделированные эффекты космического полета вызывают определенные физиологические изменения в системах органов и тканей лабораторных животных, что приводит к лабораторным и морфологическим особенностям развития хирургической инфекции мягких тканей.

2. Физиологические перемены в организме животных, происходящие под влиянием моделированных эффектов микрогравитации, изменяют течение процессов воспаления мягких тканей, что значительно ухудшает течение хирургической инфекции мягких тканей и прогноз заболевания в целом.

Уровень внедрения результатов исследования

Диссертация выполнена в лаборатории минимально инвазивной хирургии НИМСИ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук, профессор Панченков Д.Н.)

Основные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе клинического отдела научно-исследовательского центра космической медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бруназяна» Федерального медико-биологического агентства России.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова (г. Москва, 2016г.); Международной научно-практической конференции «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых», посвященной 140-летию со дня рождения профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Симферополь, 2017г.); XI межрегиональной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика РАМН, профессора Л.В. Полуэктова «Актуальные проблемы хирургии» (г. Омск, 2017г.), XIII Съезд хирургов России (г. Москва, 2021г.).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании лаборатории минимально инвазивной хирургии научно-исследовательского медико-стоматологического института, кафедры эндоскопической хирургии факультета дополнительного профессионального образования, кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета, кафедр лечебного факультета: госпитальной хирургии, факультетской хирургии №1, оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; хирургических отделений клинического медицинского центра клиники на 184 койки МГМСУ имени А.И. Евдокимова; отделений хирургии и онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр

специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» федерального медико-биологического агентства России; отделений общей лазерной хирургии, онкологии и фотодинамической терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина» федерального медико-биологического агентства.

Публикации

По теме диссертации в научных изданиях опубликовано 5 работ, из них 2 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Степень личного участия в работе

Личное участие соискателя в разработке проблемы составляет более 90% и основано на: разработке рабочей гипотезы, дизайна диссертационного исследования; проведении патентно-информационного поиска и анализа литературы; разработке модели хирургической инфекции мягких тканей, применимой к условиям антиортостатической разгрузки задних конечностей животных; проведении серии экспериментальных работ на 190 животных; выполнении оперативных пособий, заборе материала и проведении лабораторных тестов; сборе, медико-статистическом анализе и интерпретации данных, формулировке научных выводов и практических рекомендаций; написании статей, тезисов, докладов по теме диссертации; выступлениях на научно-практических конференциях; написании и оформлении диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), изложения материалов и методов исследования (глава 2), результатов собственных экспериментальных исследований (глава 3), обсуждения

полученных результатов (глава 4), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы.

Работа изложена на 144 страницах. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 30 рисунками. Список литературы включает 296 источников, из них 172 работы отечественных авторов и 124 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На предварительном этапе был проведен сравнительный анализ моделей гнойных ран мягких тканей у лабораторных животных (крыс), потенциально применимых для сочетания их с АНОГ. В результате анализа литературных данных были отобраны приемы моделирования ХИМТ, различное сочетание которых легло в основу формирования 8 экспериментальных моделей.

Исследование выполнялось на 90 белых беспородных крысах-самцах одного возраста (2-3 месяца). В качестве индуктора гнойного воспаления был выбран штамм *Staphylococcus aureus*. Все животные были разделены на 9 групп по 10 животных: 8 экспериментальных групп моделирования ХИМТ и девятая группа виварийного контроля. В 1-4 группе моделирование раны проводилось в межлопаточной области. В 1-й группе животным в асептических условиях на выбритом участке кожи межлопаточной области под эфирным наркозом, по срединной линии скальпелем иссекался участок кожи и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) округлой формы размером 1,5*1,5 см. В сформированную рану вносился марлевый тупфер с 1 млрд тел суточной культуры патогена. Накладывались адаптационные швы, асептическая повязка. Во 2-й группе выполнялся аналогичный объем оперативных манипуляций, но с дополнительным механическим повреждением тканей перед внесением культуры микроорганизма (рисунок 1). В 3-й и 4-й группах выполняли продольный линейный разрез кожи и ПЖК до 1,5 см без иссечения тканей, остальные этапы моделирования соответствовали таковым в группах 1 и 2. В группах с 5-й по 8-ю моделирование раны проводилось в верхней трети правого бедра с этапами операции, соответствующими группам 1 – 4. После

моделирования патологии, животное помещалось в исходные условия эксперимента. С 24 до 72 часов оценивали эффективность воспроизведения ХИМТ, а так же летальность в течение недели после формирования раны. При выявлении выраженной гиперемии и отечности краев раны, обильного выделения гноя с характерным запахом по линии швов, рана считалась сформированной. Швы удалялись, после разведения краев раны удалялся тупфер, накладывалась асептическая повязка. Животных выводили из эксперимента путем внутрисердечного быстрого введения насыщенного раствора хлорида калия (под общей анестезией) после оценки эффективного развития гнойной раны мягких тканей и семисуточного наблюдения.



Рисунок 1. Моделирование гнойной раны мягких тканей 2 экспериментальной группы в межлопаточной области.

Сравнительный анализ эффективности воспроизведения предложенных экспериментальных моделей позволил определить, что модель раны 2 экспериментальной группы, является оптимальной в сочетании с АНОГ.

На следующем этапе экспериментальных работ, согласно цели исследования, проводилось изучение особенностей развития и течения хирургической инфекции мягких тканей под влиянием эффектов моделированной микрогравитации.

Исследования выполняли на 100 белых самцах беспородных крыс одного возраста (3-4 месяца). Все животные были разделены на 4 основные группы, согласно принципам стратифицированной рандомизации (по массе, условиям содержания и выполняемым манипуляциям). 0 группа – группа из 10 животных виварийного контроля; и 3 экспериментальных группы по 30 животных.

I группа – группа АНОГ, II группа ХИМТ и III группа сочетание АНОГ и ХИМТ. Все три экспериментальные группы дополнительно были разделены на 9 подгрупп по 10 животных. За основы этого деления были взяты определенные временные рамки: эффекты антиортостатического вывешивания считались сформированными на 14 сутки от начала АНОГ, а исследование стадийности развития воспаления и формирования ХИМТ через этапы альтерации, экссудации и пролиферации продиктовало деление на подгруппы через 2 часа, 3 и 7 суток от момента нанесения раны.

Эффекты микрогравитации моделировались путем антиортостатического вывешивания крыс за хвост на специальном экспериментальном стенде. Моделирование ран и другие заведомо болезненные процедуры проводилось под эфирным наркозом. Гнойная рана воспроизводилась наиболее оптимальным способом, который был определен на предварительном этапе экспериментальных работ. Всех животных выводили из эксперимента как и на предварительном этапе.

Содержание животных и все манипуляции проводились в соответствии с санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) № 1045-73 от 06.04.1973; руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными и правилам оборудования помещений и организации процедур ГОСТ 33215-2014, принципами этического обращения с позвоночными лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123» (Strasbourg, 18.III.1986) и Межгосударственным стандартом ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». На проведение эксперимента получено разрешение Межвузовского Комитета по этике (протокол № 05-16 от 26.05.2016).

Статистический анализ. Предварительная подготовка данных осуществлялась с помощью программы Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с применением методов описательной

статистики и непараметрических методов оценки показателей. Обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 12. В связи с асимметричным распределением и малым размером групп, применяли непараметрический критерий Крускала-Уолиса для определения статистически значимых различий каждого параметра групп исследования. При выявлении статистически значимых различий, производили стягивающие межгрупповые сравнения по методу Данна для множественных выборок разного объема (Печатников Л., 2017; Голева О.П. с соавт., 2018).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изменения веса животных в экспериментальных группах

Во время проведения экспериментальной части исследования наблюдалась отрицательная динамика набора массы тела крыс в группах животных, находящихся в условиях АНОГ. До 21 дня АНОГ лабораторные животные демонстрировали снижение массы тела в сравнении с исходными показателями, колеблющееся в пределах от 5,6 до 14,4% (таблица 1).

Таблица 1. Результаты анализа контрольного взвешивания

В граммах

	Контроль	АНОГ	ХИМТ	АНОГ/ХИМТ
Медиана	310	245	310	220
25-й процентиль	280	230	290	210
75-й процентиль	325	260	315	230

Результаты лабораторных исследований

Полученные в ходе лабораторных исследований данные легли в основу вычисления критерия Крускала – Уоллиса. Сравнение этого критерия с критическим значением χ^2 позволило определить статистически значимые различия между группами с уровнем $\alpha=0,001$ (таблица 2).

Таблица 2. Статистическая значимость лабораторных показателей в изучаемых группах, вычисленных по критерию Крускала-Уоллиса

	k	N	H	V	критическое значение χ^2 , $\alpha=0,001$	статистическая значимость различия групп
Лейкоциты	10	93	72,275	9	70,953	значимо
ЛИИ	10	93	37,901	9	27,848	значимо
ИСЛК	10	93	73,753	9	53,851	значимо
ЛИ	10	93	51,525	9	45,139	значимо
СОЭ	10	93	40,637	9	41,459	незначимо
СРБ	10	93	56,406	9	41,888	значимо

k – число сравниваемых групп; N – суммарная численность групп; H – значение критерия Крускала-Уоллиса; V – число степеней свободы ($V=k-1$).

Уровень лейкоцитов в периферической крови.

Исследование уровня лейкоцитов в периферической крови является одним из методов, который позволяет судить о выраженности системного воспалительного ответа организма на развитие ХИМТ. В результате обработки полученных данных было определено достоверное повышение уровня лейкоцитов в группе ХИМТ и при сочетании ХИМТ с условиями АНОГ. При этом значимое увеличение уровня лейкоцитов при моделировании ХИМТ в стандартных условиях вивария в сравнении с контролем и группой АНОГ отмечалось лишь на 7-е сутки, в то время как в группе сочетания ХИМТ и моделирования АНОГ указанные изменения наблюдались уже на 3-и сутки. Так же обращала на себя внимание выраженность роста уровня лейкоцитов. Если в группе изолированной ХИМТ на 7-е сутки развития патологии показатель увеличился с $5,23 \times 10^9/\text{л}$ до $16,94 \times 10^9/\text{л}$ (в 3 раза по сравнению с виварийным контролем и группой АНОГ), то в группе сочетания ХИМТ и АНОГ к 7-м суткам моделирования ХИМТ показатель вырос с $8,0 \times 10^9/\text{л}$ до $24,65 \times 10^9/\text{л}$ (более чем в 5 раз по сравнению с виварийным контролем и группой АНОГ).

Уровень интегральных показателей лейкоцитограммы.

Изучение уровня интегральных индексов лейкоцитограммы позволяет дать оценку функционального состояния эффекторных механизмов иммунитета

и оценить неспецифическую иммунную реакцию организма. Отмечалось статистически значимое увеличение индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) в группах с ХИМТ, начиная с 3-х суток моделирования воспаления в сравнении с группой контроля. Динамика изменений ИСЛК отличалась в группе ХИМТ и в группе сочетания ХИМТ и АНОГ. В группе ХИМТ на 3-и сутки отмечается достоверное увеличение показателя в 4 раза по сравнению с группой контроля и в 3 раза по сравнению с группой АНОГ. На 7-е сутки изолированного моделирования ХИМТ отмечается снижение показателя на 16,6% от изначального уровня прироста, что свидетельствует об увеличении уровня агранулоцитов и начале перехода воспаления в макрофагическую стадию. В группе сочетания ХИМТ и АНОГ статистически значимо ($\alpha=0,05$) отмечается более медленный рост показателя индекса (на 3-и сутки в 2,5 раза по сравнению с контролем, на 7-е сутки в 3.9 раз). При исследовании уровня лимфоцитарного индекса выявлена тенденция к его снижению в группе четырнадцатисуточного и двухчасового АНОГ и на 3-и сутки изолированного моделирования ХИМТ, которая становится статистически значимой ($\alpha=0,05$) в группе сочетания АНОГ и ХИМТ в первые 3-е суток моделирования воспаления в сравнении с группой контроля и АНОГ. Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации в нашем случае существенно не различались.

Уровень СОЭ и С-реактивного белка.

В исследуемых группах показатели СОЭ статистически значимо не различались. Статистически значимых колебаний уровня С-реактивного белка в исследуемых группах выявлено не было.

Результаты морфологических и морфометрических исследований

В результате сравнительного морфологического исследования мягких тканей (кожи и ПЖК) животных 4 основных групп нами выявлены следующие закономерности.

Морфологические изменения мягких тканей.

Изменения в дерме и ПЖК животных, находящихся в условиях АНОГ, достаточно заметны в сравнении с контрольной группой и нарастали по мере

увеличения срока АНОГ. Отмечалось полнокровие сосудов и выраженный отек тканей с увеличением межуточного пространства, не редкими были периваскулярные диапедезные кровоизлияния, увеличивалось число лейкоцитов, фибробластов, лимфоцитов и макрофагов в тканях (рисунок 2).

Развитие ХИМТ сопровождалось сменой реакций в зависимости от стадии патологического процесса. Через 2 часа от нанесения раны, определялись характерные для периода альтерации и начала экссудации полнокровные сосуды микроциркуляторного русла, в просвете которых визуализировался увеличенный пристеночный пул лейкоцитов, так называемый феномен «краевого стояния» лейкоцитов, в области, максимально приближенной к краям раны было заметно начало миграции белых кровяных телец за пределы сосудистой стенки и большое скопление последних в периваскулярных зонах; нарастающий перифокальный отек, сопровождающийся увеличением межуточного пространства, в котором уже визуализировалось увеличенное число лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов. На третьи сутки развития ХИМТ в препаратах кожи и ПЖК появлялись признаки продолжающейся фазы экссудации и начала пролиферации. В тканях заметно полнокровие сосудов с участками кровоизлияний, отек, выраженная лейкоцитарная инфильтрация, в некоторых участках с формированием абсцессов. Наряду с этим определяются участки начала разрастания грануляционной ткани (рисунок 2). Через неделю от начала моделирования ХИМТ в гистологических препаратах на фоне продолжающейся лейкоцитарной инфильтрации тканей постепенно начинают преобладать процессы пролиферации, помимо разрастаний грануляционной ткани определяются очаги пролиферации многослойного плоского эпителия.

Воспроизведение ХИМТ в условиях АНОГ в сравнении с группой изолированного воспроизведения ХИМТ, характеризовалось признаками воспалительного процесса более тяжелого течения. Через 2 часа от нанесения раны отмечался сильнее выраженный отек дермы, ПЖК и мышечной ткани, увеличенное острое полнокровие микроциркуляторного русла и более

обширные кровоизлияния, очаги некроза в краях раны с бóльшим распространением, увеличение числа лейкоцитов в краях раны и периваскулярно в дерме и ПЖК.

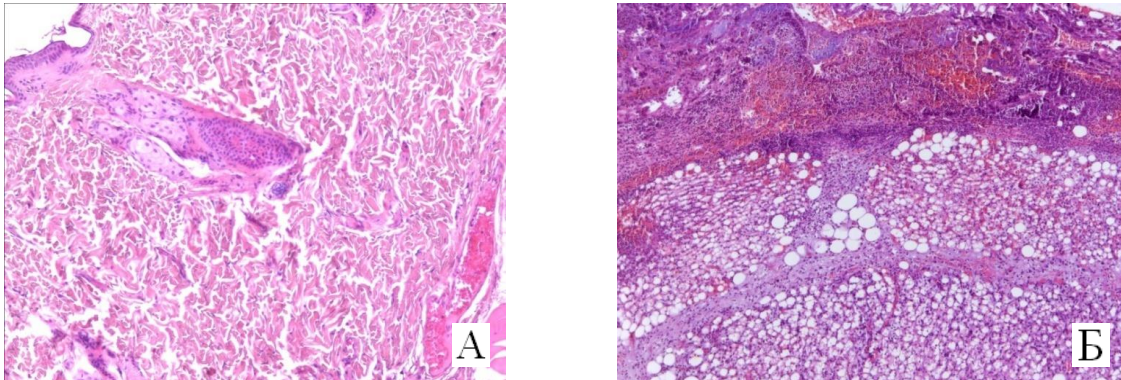


Рисунок 2. Микрофотографии тканей исследуемых животных (А - кожа животного, подвергнутого действию АНОГ в течение 14 суток и 2 часов; Б - кожа с ПЖК животного, 3 суток от начала формирования ХИМТ).

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа x 60.

Через 3 суток развития инфекции в условиях АНОГ было заметно ухудшение формирования струпа на ране (рыхлый, со свежими кровоизлияниями). Определялся значительный отек дермы и подкожной клетчатки, сильнее выражены признаки альтерации и экссудации: острое полнокровие сосудов микроциркуляции, обширные кровоизлияния, более крупные очаги некроза и абсцессы в дерме и подкожной клетчатке, выражены значительные изменения в перераневой области (в пределах гистологического препарата, размерами 0,5 см) в сравнении с аналогичными участками препаратов группы изолированного воспаления. Определялось увеличенное число лейкоцитов. И в то же время отмечалось снижение активности процессов пролиферации: менее выражены разрастания грануляционной ткани, уменьшено количество фибробластов, лимфоцитов и макрофагов.

Через 7 суток развития воспаления мягких тканей в условия антиортоstaticкого вывешивания сохраняются процессы, описанные на 3-е сутки. В сравнении с группой изолированного моделирования ХИМТ в течение 7 суток, развитие этой патологии в условиях АНОГ протекает с превалирующими явлениями более продолжительного периода экссудации, и

менее выраженными явлениями пролиферации (уменьшено число фибробластов, участков разрастания грануляционной ткани и репарации многослойного плоского эпителия).

Изменения морфометрических показателей.

В препаратах дермы и ПЖК подсчитывалось число раскрытых, с определяющимся просветом, сосудов микроциркуляторного русла (капилляров, артериол и венул) в поле зрения.

Обращал на себя внимание рост уровня медианы числа микрососудов дермы животных, находящихся в условиях АНОГ, со статистически значимым ($\alpha=0,05$) увеличением среднего показателя на 32,65% через 3 недели антиортоstaticеского вывешивания в сравнении с группой контроля. Так же отмечалось достоверное увеличение числа «зияющих» сосудов поврежденной кожи, через 2 часа от нанесения раны в условиях АНОГ на 35%, по сравнению с раной в стандартных условиях вивария и на 21,7% по сравнению с группой АНОГ. На 3е сутки сочетания АНОГ и ХИМТ определялось сохраняющееся значимое увеличение показателя на 19% по сравнению с группой АНОГ и на 46% по сравнению с группой виварийного контроля, в то время как при изолированном моделировании ХИМТ увеличение числа сосудов дермы в первые 3 суток было менее выраженное и статистически значимо не отличалось от группы контроля. На 7-е сутки течения гнойной инфекции мягких тканей прослеживается тенденция к снижению числа сосудов дермы в сравнении с группой виварийного контроля, которая становится статистически значимой в условиях антиортоstaticеской разгрузки задних конечностей в сравнении с группой изолированной АНОГ и составляет 35,4%.

Однако при исследовании числа раскрытых сосудов микроциркуляторного русла ПЖК отмечается другая закономерность. Статистически значимые различия в количестве сосудов ПЖК исследуемых групп в сравнении с контролем и АНОГ выявлены в группах с индуцированной ХИМТ в стандартных условиях начиная с 3-х суток. Такая же тенденция сохраняется и в группе недельной ХИМТ. В группах сочетания АНОГ и ХИМТ

прослеживается постепенное увеличение числа сосудов ПЖК, менее выраженное, чем в группе ХИМТ без антиортостатического вывешивания задних конечностей. Уровня значимости ($\alpha=0,05$) в сравнении с группой контроля показатели третьей группы не достигли.

Площадь просвета сосудов микроциркуляторного русла ПЖК статистически значимо увеличивалась в сравнении с контролем в группе сочетания АНОГ и ХИМТ (в 5,7 раз, в 4,3 раза и в 3,5 раза соответственно подгруппам) и на 3й день индукции ХИМТ в условиях вивария (в 2,8 раз). В группе сочетания воспаления мягких тканей и антиортостатической гипокинезии эти изменения были достоверно выражены сильнее. Через 2 часа от начала индукции патологии показатель вырос в 3,7 раз и в 2,3 раза через 3 суток с последующим постепенным уменьшением в сравнении с группой АНОГ. Описанные изменения объясняют динамику разброса показателей числа сосудов ПЖК. Сочетание ХИМТ и АНОГ приводит к изменению адаптивной реакции организма со стороны ПЖК, развивающейся на повреждение в первые несколько суток моделирования ХИМТ и сопровождается увеличением притока крови не за счет увеличения числа зияющих сосудов и усиления коллатерального кровообращения (как наблюдается в группе изолированной ХИМТ), а за счет более выраженной дилатации сосудов ПЖК.

Подсчет изменений площади пучков коллагеновых волокон дермы по отношению к «пустому» пространству между ними в поле зрения, выраженный в процентах в экспериментальных группах статистически достоверно был меньше контроля в группе трех и семисуточного воспаления (на 24,6% и 19% соответственно) и группе сочетания ХИМТ и АНОГ (на 48,4%, 43,7% и 46% соответственно подгруппам). Указанная разница более выражена при течении воспалительного процесса в условиях моделированной микрогравитации, где снижение площади пучков коллагеновых волокон достоверно прослеживается уже через 2 часа от начала моделирования патологии (практически в 2 раза) в сравнении с группой АНОГ. Увеличение показателя на 5,6% в группе изолированного воспроизведения патологии с третьих по седьмые сутки и всего

на 2,3% в группе сочетания ХИМТ и АНОГ косвенно свидетельствует о менее выраженных процессах пролиферации при сочетании ХИМТ с АНОГ, что сопоставляется с данными, полученными при морфологическом исследовании.

Количество фибробластов и фиброцитов кожи значительно увеличивалось в группах с изолированной ХИМТ начиная с 3-го дня в сравнении с контролем (в 2,9 раз на 3-и сутки, и в 3,1 раз на 7-е сутки). В группе сочетания АНОГ и ХИМТ число фибробластов дермы на 3-и сутки увеличилось только в 2,2 раза по сравнению с контролем. На 7-е сутки наблюдалось некоторое снижение числа клеток и разброс показателя не достиг статистической значимости в сравнении с контрольной группой.

Изучение динамики изменения количества нейтрофилов кожи позволило установить статистически значимое увеличение показателя на 3-й и 7-й день от начала моделирования ХИМТ в сравнении с виварийным контролем и АНОГ. В группе изолированного моделирования ХИМТ этот показатель достоверно увеличился в 39,5 раза на 3-и сутки и в 54 раза на 7-е сутки в сравнении с контролем. В группе сочетания ХИМТ с АНОГ в сравнении с контрольной группой на 3-и сутки моделирования патологии количество лейкоцитов достоверно увеличилось в 80 раз, на 7-е сутки - в 88 раз. Изменения количества нейтрофилов в ПЖК исследуемых групп было аналогично таковым в тканях дермы. В группе ХИМТ показатель значительно увеличился по сравнению с контролем в 7,2 раза на 3-и сутки и в 12 раз - на 7-е сутки, в группе сочетания ХИМТ и АНОГ в 8,3 раза - на 3-и сутки и в 17,5 раз - на 7-е сутки.

Подсчет числа мононуклеарных клеток кожи в поле зрения в экспериментальных группах выявил статистически значимое увеличение показателя в сравнении с контрольной группой и группой АНОГ в группах ХИМТ и сочетания ХИМТ и АНОГ на 3-й и 7-й день. В сравнении с контролем в группе изолированного моделирования ХИМТ на 3-й день число мононуклеаров увеличилось в 1312,5 раз, на 7-е сутки - в 1800 раз; в группе сочетания ХИМТ и АНОГ показатель вырос в сравнении с контрольной группой в 1262,5 раза на 3-й день и в 1200 раз - на 7-й день.

Изменение количества мононуклеарных клеток в ПЖК наблюдалось так же в группах с 3-мя и 7-ми суточным моделированием ХИМТ в сравнении с группой контроля и АНОГ. В группе изолированного моделирования ХИМТ на 3-и сутки показатель статистически значимо вырос в 260 раз, через неделю - в 567 раз, в сравнении с группой контроля. В группе сочетания ХИМТ с условиями АНОГ динамика увеличения числа мононуклеаров была выражена меньше. Через 3-е суток показатель вырос в 127 раз, через неделю – в 317 раз, в сравнении с виварийным контролем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенной экспериментальной работы, мы получили данные, которые подтверждают предположение о том, что АНОГ оказывает влияние на течение ХИМТ. Перераспределение жидких сред организма в сторону верхней половины тела, верхних конечностей и головы оказало значимое влияние на развитие модельного заболевания. АНОГ вызывает венозный застой, расширение сосудов микроциркуляторного русла и переход жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство выше гидростатически индифферентной точки. Развитие ХИМТ в период альтерации сопровождается непродолжительным спазмом сосудов микроциркуляторного русла с последующей вазодилатацией. Повреждение клеток тканей приводит к высвобождению большого числа медиаторов воспаления, обеспечивающих увеличение сосудистой проницаемости и начало периода эксудации. Нарушение проницаемости сосудистой стенки способствует формированию интерстициального отека, который уменьшает плотность межклеточного вещества, что, в свою очередь, стимулирует миграцию нейтрофильных лейкоцитов. ХИМТ в условиях АНОГ сопровождается более выраженной системной воспалительной реакцией. Морфологические и морфометрические данные свидетельствуют об увеличении очага инфекции в тканях с измененной под действием антиортостаза микроциркуляцией. Усугубляется вазодилатация микрососудов, что дополнительно снижает скорость линейного кровотока. Эти изменения усиливают краевое стояние

лейкоцитов, что способствует увеличению миграции нейтрофильных лейкоцитов. Сформировавшийся отек мягких тканей под действием АНОГ становится более выраженным в процессе развития инфекции мягких тканей, это дополнительно стимулирует выход клеток крови, участвующих в воспалении, из сосудистого русла. Все это приводит к более тяжелому и затяжному течению хирургической инфекции мягких тканей в условиях АНОГ.

ВЫВОДЫ

1. Нанесение лоскутной раны в межлопаточной области с дополнительным механическим повреждением тканей перед внесением культуры микроорганизма является оптимальной моделью хирургической инфекции мягких тканей, применимой к условиям моделированной микрогравитации.

2. При сочетании хирургической инфекции мягких тканей с антиортостатической гипокинезией медиана уровня лейкоцитов периферической крови на 7-е сутки моделирования выросла с $8,0 \times 10^9/\text{л}$ до $24,65 \times 10^9/\text{л}$, в то время как в группе изолированного воспроизведения гнойного воспаления через неделю этот показатель увеличился с $5,23 \times 10^9/\text{л}$ до $16,94 \times 10^9/\text{л}$, что указывает на более интенсивное течение воспалительного процесса в группе сочетания модельного заболевания с антиортостазом по сравнению с контрольными группами.

3. По результатам гистологического анализа изменения мягких тканей в условиях антиортостатической гипокинезии характеризуются нарушением микроциркуляции (полнокровие микрососудистого русла, развитие петехиальных кровоизлияний), отеком дермы и подкожной жировой ткани, что приводит к усилению процессов альтерации и экссудации и замедлению репарации при моделировании хирургической инфекции мягких тканей.

4. Анализ морфометрических данных выявил изменения адаптивной реакции организма со стороны подкожной жировой ткани, развивающейся на повреждение в первые несколько суток моделирования хирургической инфекции мягких тканей в условиях антиортостатической гипокинезии и

проявляющейся резкой вазодилатацией с первых часов повреждения (площадь просвета сосудов больше в 5,7 раз) с последующим снижением к 3-й неделе антиортостаза (показатель выше в 3,5 раза) и отсутствием статистически значимого прироста числа сосудов в сравнении с контролем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанную модель хирургической инфекции мягких тканей необходимо использовать для изучения развития воспалительных процессов в условиях микрогравитации.

2. В схемы лечения хирургической инфекции мягких тканей в условиях космического полета следует внести терапию препаратами, уменьшающими явления альтерации в очаге воспаления.

3. Терапию хирургической инфекции мягких тканей в условиях невесомости необходимо дополнить препаратами, улучшающими коллатеральное кровоснабжение мягких тканей, для ускорения элиминации очага воспаления и улучшения процессов репарации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Астахов, Д.А. Особенности течения хирургических заболеваний в условиях моделированной микрогравитации / Д.А. Астахов, Д.Н. Панченков, Р.В. Лискевич, М.В. Баранов // **Медицина экстремальных ситуаций.** - 2016. - № 1. - С. 90-98.

2. Лискевич, Р.В. Особенности течения хирургических заболеваний в условиях моделирования эффектов микрогравитации / Р.В. Лискевич, Д.Н. Панченков, Д.А. Астахов // Сборник материалов XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова. - 2016. - С. 241-242.

3. Лискевич, Р.В. Моделирование хирургической инфекции мягких тканей с целью изучения особенностей течения данной патологии в условиях микрогравитации / Р.В. Лискевич, Д.Н. Панченков // **Материалы Международной научно-практической конференции «Хирургические инфекции**

кожи и мягких тканей у детей и взрослых», посвященной 140-летию со дня рождения профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. - 2017. - С. 152-154.

4. Лискевич, Р.В. Оптимальные модели хирургической инфекции мягких тканей для работ, посвященных изучению особенностей течения данной патологии в условиях микрогравитации / Р.В. Лискевич, Д.Н. Панченков // Сборник научных трудов XI межрегиональной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика РАМН, профессора Л.В. Полуэктова «Актуальные проблемы хирургии». - 2017. - С. 118-119.

5. Панченков, Д.Н. Лабораторные особенности течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделированной микрогравитации / Д.Н. Панченков, М.В. Баранов, О.В. Зайратьянц, Д.А. Астахов, С.Е. Лискевич, Р.В. Лискевич // **Инфекции в хирургии**. - 2019. - Т.17. - № 2-3. - С. 17-21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНОГ	Антиортостатическая гипокинезия
ИСЛК	Индекс сдвига лейкоцитов крови
ПЖК	Подкожная жировая клетчатка
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
ХИМТ	Хирургическая инфекция мягких тканей

Подписано в печать: 17.11.2021

Объем: 1,0 усл.п.л.

Тираж: 100 экз.

Отпечатано в типографии «Реглет»

8 (495) 979-98-99 доб. 17, 8 (495) 973-33-54

www.reglet.ru