

ТИПЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО СИГНАЛА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ ПАНКРЕОНЕКРОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.В. Анищенко, А.В. Трубачева, С.Г. Штофин

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России (г. Новосибирск)*

В эксперименте на животных (беспородные коты) моделировался острый (паренхиматозный) панкреатит различными способами химической и механической травмы. После повреждения проводилась регистрация электрического сигнала с поджелудочной железы (электрография) до 8 ч непрерывно. Выявлены закономерности изменений электрической активности железы после повреждения независимо от механизма травмы.

Ключевые слова: панкреонекроз, электрический сигнал.

Трубачева Алла Васильевна — кандидат медицинских наук, докторант кафедры хирургии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, e-mail: trubacheva2008@mail.ru

Анищенко Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, e-mail: AVV1110@yandex.ru

Штофин Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, хирург, онколог, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, главный хирург г. Новосибирска, рабочий телефон: 8 (383) 271-24-32

Введение. Наибольшей чувствительностью и специфичностью выявления некроза ткани поджелудочной железы обладают прямые визуализационные методы (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), но, к сожалению, визуализация возможна на 3~5-е сутки от начала заболевания [2]. Существующие программы ведения пациентов с острым панкреатитом требуют решения вопроса о тяжести острого панкреатита в течение первых 72 ч после начала заболевания, еще до формирования некротических изменений. Кроме того, вопросы функции поджелудочной железы при панкреатите в литературе практически не освещены.

В последнее время наибольшее распространение приобретают электрофизиологические методы диагностики, позволяющие изучать процессы, происходящие в органах и тканях в норме и патологии, путем исследования протекающих в них биоэлектрических процессов.

Цель исследования. Выявить общие закономерности изменения электрического сигнала, регистрируемого с поджелудочной железы при различных видах повреждения и развитии тяжелого деструктивного панкреатита в эксперименте.

Материалы и методы. С этой целью у животных (беспородные коты) под общей анестезией осуществляли лапаротомию. Регистрировали исходный сигнал в течение 10 мин последовательно в трех стандартных отведениях («головка-тело», «тело-хвост» и «головка-хвост»), а затем выполняли повреждение: в «остром» эксперименте повреждение железы производилось механически (5 животных), введением спирта в ткань поджелудочной железы (10 животных) [7–9], замораживанием железы жидким азотом (5 животных) [6], введением трипсина (7 животных) [5] и яда гадюки (4 животных) [1, 3–5]. Общее время регистрации сигнала после повреждения составило 103 ч. Для регистрации сигнала был использован прибор БИ-01Р, входящий в состав программно-аппаратного комплекса «БОСЛАБ» (Новосибирск, Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН). В качестве электродов использовалась платиновая проволока диаметром 1 мм. Сигнал рассчитывался по максимальным значениям вольтажа пиков, стандартному отклонению и сумме квадрата амплитуды сигнала в секунду аналогично сигналу, рассчитанному в норме (контрольная группа).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ BIOSAT-2008, Excel, STATISICA-6.

Результат. Общей закономерностью сигнала после повреждения было уменьшение вольтажа и частоты проходящих пиков или полное отсутствие сигнала длительное время. Далее, через несколько минут после повреждения часто на фоне общего низкого сигнала возникало резкое повышение электрической активности, которое характеризовалось значительным повышением амплитуды пиков с возрастанием их частоты. Вольтаж пиков после повреждения возрастал в 3–10 раз (от 300 до 1000 мкВ), при этом регистрировались импульсы длительностью от нескольких секунд до нескольких минут. Подобная активность в норме (до повреждения) нами не отмечалась. Форма пиков, регистрируемых при повреждении, была схожа с формой пиков, полученных авторами «Sensing of pancreatic electrical activity» при стимуляции железы импульсами электрического тока [10].

В процессе исследования нами доказаны три типа ответа на повреждения, при этом независимо от типа повреждения. Во-первых, резко возникающая активность периодически повторялась от 1–3 ч и медленно затухала, затем сигнал был совершенно плоский, активность была очень низкой или отсутствовала совсем (I тип электрической активности). В других случаях изначально на фоне резкого снижения активности в течение первых трех часов происходило ее периодическое импульсное повышение, и максимум активности приходился на период 3,5–4,5 ч (II тип электрической активности). В третьей группе зарегистрированных электрограмм низкий сигнал регистрировался на всем протяжении эксперимента (III тип электрической активности).

Наиболее характерной чертой изменения сигнала после повреждения было его резкое снижение. При этом после повреждения преобладал сигнал, расчетные характеристики которого были ниже ранее рассчитанной нормы сигнала. Низкая активность после повреждения регистрировалась в 32–65 % электрограмм, при этом в норме низкая

активность была отмечена всего в 5,8 % случаев. Чаще всего снижение сигнала больше нормы регистрировалось при повреждении железы спиртом, реже всего такие изменения сигнала были отмечены в группе животных, моделирование панкреонекроза которым проводилось трипсином (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение низкой электрической активности (по показателю сумма квадратов амплитуды в секунду) в норме и после повреждения

Группа	Общее кол-во электрограмм	Кол-во электрограмм ниже нормы	Процент	Среднее значение показателя – сумма квадратов амплитуды/с	Уровень значимости (χ^2)
Здоровая железа	257	15	5,8	Me – 1,3 (0,8–2,02)	–
Спирт	211	135	63,9	$0,9 \pm 0,6$	P = 0,0000
Яд гадюки	28	15	53,6	$0,5 \pm 0,3$	P = 0,0001
Травма	121	61	50,4	Me – 0,7 (0,4–1,9)	P = 0,0000
Жидкий азот	118	42	35,5	$1,5 \pm 0,5$	P = 0,002
Трипсин	130	42	32,3	$1,9 \pm 0,6$	P = 0,0000

В ряде случаев сигнал после повреждения резко возрастал. На электрограммах отмечались частые высоковольтажные пики. Наиболее часто подобные изменения отмечены в группе трипсина — 13,8 %, яда гадюки — 21,4 %. В группе повреждений жидким азотом и травмы такие случаи были отмечены однократно. В табл. 2 представлено соотношение высокой электрической активности, в которой показатель — сумма квадратов амплитуды в секунду — был больше или равен верхней границе нормы, рассчитанной в эксперименте по изучению сигнала в норме.

Таблица 2

Соотношение высокой электрической активности (по показателю — сумма квадратов амплитуды в секунду) в норме и после повреждения

Группа	Общее кол-во электрограмм	Кол-во электрограмм выше нормы	Процент	Среднее значение показателя – сумма квадратов амплитуды/с	Уровень значимости (χ^2)
Здоровая железа	257	22	8,5	Me – 81,2 (41,5–165)	
Спирт	211	16	7,5	Me – 109 (40,1–782)	P = 0,07
Яд гадюки	28	6	21,4	$141 \pm 97,8,3$	P = 0,05
Травма	121	1	0,8	73,2	P = 0,00
Жидкий азот	118	0	0	–	P = 0,002
Трипсин	130	18	32,3	115,5 (38,1–2709)	P = 0,003

Характер электрической пиковой активности при различных по механизму повреждения явно отличался от высокой активности, зарегистрированной в нормальных условиях, по всем основным расчетным показателям сигнала (табл. 3). Такая активность названа нами патологической.

Таблица 3

Основные характеристики электрического сигнала поджелудочной железы при высокой активности в норме и при «патологической активности» после повреждения (критерий Мана-Уитни)

№ п/п	Группа	Кол-во записей, имеющих высокую активность	Макс. вольтаж (+)	Макс. вольтаж (–)	Стандартное отклонение	Сумма кв. амплитуды/с
1	Здоровая железа	22	213 ± 114,7	Me – 138 (51–477)	29,7 ± 10,9	81,1 (46–165)
2	Спирт	15	548 ± 136,2 P = 0,000	460 ± 126,9 P = 0,001	27,7 ± 15,5 P = 0,57	109 (30,2–786,5) P = 0,028
3	Трипсин	18	641 ± 157 P = 0,000	584 ± 177,7 P = 0,000	Me – 39,4 (16,2–137) P = 0,000	Me – 115,7 (38–2709) P = 0,030
4	Яд гадюки	6	638 ± 392,5 P = 0,000	672 ± 369,9 P = 0,010	184,4 ± 117,2 P = 0,000	141 ± 97,8 P = 0,009
5	Жидкий азот	0	–	–	–	–
6	Травма	1	387	551	7,3	73,2

Несмотря на различный механизм повреждения, основные расчетные характеристики сигнала при патологической активности в экспериментальных группах достоверно не имеют различий ($p \geq 0,05$ критерий Крускала-Уоллиса). Нами были рассчитаны основные средние показатели сигнала пиковой активности после повреждения (табл. 4).

Таблица 4

Основные характеристики электрического сигнала поджелудочной железы во время «патологическая активность» после повреждения

№ п/п	Группа	Кол-во записей, имеющих высокую активность	Макс. вольтаж (+)	Макс. вольтаж (–)	Стандартное отклонение	Сумма кв. амплитуды/с
1	Повреждение	48	599 ± 195,4	543 ± 208	Me – 32,8 (9,5–137)	Me – 109,2 (40,1–1694)

В экспериментальных группах с введением трипсина, яда гадюки и спирта повреждающие агенты вводились в дозах: спирт — 3,0; 5,0 мл/кг; яд гадюки — 1,5; 3 мг/кг и трипсин в дозах 30 и 50 мг/кг. Условно дозы 3,0; 1,5 и 30 мг/кг приняты за 1, соответственно удвоенные дозы, которыми проводилось повреждения — за 2. В исследовании была изучена возможная корреляционная связь между максимальным значением показателя суммы квадрата амплитуды в секунду и повреждающей условной дозой. Выявлена прямая

корреляционная связь между повреждающей дозой и выбранным показателем (критерий Спирмена $r = 0,6033$, при $p = 0,0062$).

Таким образом, в ответ на любое повреждение поджелудочной железы электрическая активность ее может резко повышаться при этом в различные периоды времени после повреждения, но характер ответа железы на повреждение не зависит от механизма повреждения, а связан скорее с последующим масштабом гибели клеток.

Характерной чертой изменения сигнала поджелудочной железы после повреждения было стойкое снижение электрической активности, что нашло отражение в изменениях расчетных характеристик сигнала, причем в различных экспериментальных группах показатели сигнала изменялись неодинаково. Обнаружены достоверные отличия всех характеристик сигнала, регистрируемого длительно в третьем стандартном отведении, между экспериментальными группами, а также между экспериментальными группами и нормой ($p \leq 0,05$ критерий Крускала-Уоллиса). Выше нормы были средние максимальные и минимальные значения вольтажа в экспериментальных группах, моделирование которых проводилось трипсином и ядом гадюки. Стандартное отведение и сумма квадратов амплитуды в секунду были значительно ниже, чем в контрольной группе, но выше чем в других экспериментальных группах. Такие изменения сигнала объясняются наличием многократных периодов патологической активности и более коротким сроком регистрации сигнала, связанным с ранней гибелью животных из-за развивающегося эндотоксикоза при прогрессировании панкреонекроза. В экспериментальной группе, в которой повреждение железы проводилось спиртом, отмечено наиболее стойкое снижение сигнала по всем показателям, но в этой группе более продолжительный период регистрации сигнала (до 7–8 ч). В группе повреждений железы жидким азотом зарегистрировано умеренное снижение всех расчетных показателей сигнала, при этом периодов патологического повышения активности в этой группе не наблюдалось.

Выводы. Проведенный нами эксперимент подтверждает, что при всех механизмах повреждения железы была обнаружена схожая электрическая активность, позволяющая связывать изменения сигнала после повреждения с самим фактом повреждения и гибелью клеток железы, а не изменениями электрической активности железы под действием различных фармакологических препаратов, выявленной нами в проведенных «острых» и «хронических» экспериментах. При этом наблюдались следующие закономерности:

1. Падение электрической активности связываем, прежде всего, с защитным механизмом клетки, проявляющейся в снижении ее функции в ответ на повреждение, что подтверждается примерами возвращения сигнала к исходному уровню.
2. Стойкое снижение электрической активности, особенно возникающее после периодов патологического повышения, должно рассматриваться как гибель большого количества клеток.
3. Гипотеза: резкое повышение электрической активности совпадает с моментом гибели большого количества клеток железы и может служить критерием диагностики и прогноза развивающегося некроза.
4. Гипотеза: повторные изменения активности после длительного времени, прошедшего после повреждения железы, соответствуют вторичному аутолизу клеток поджелудочной железы, хорошо известному в патогенезе развития панкреонекроза.

Проявляя общие закономерности, сигнал после повреждения в различных экспериментальных группах имел свои особенности, связанные с особенностями развития

панкреонекроза при различном его моделировании, что привело к различию в расчетных характеристиках сигнала в различных экспериментальных группах.

Список литературы

1. Амелехина О. Е. Клинико-морфологические изменения при укусах ядовитыми змеями / О. Е. Амелехина [и др.] // Нефрология. — 1999. — Т. 3, № 1. — С. 96–101.
2. Затевахин И. И. 25-летний опыт лечения панкреонекроза / И. И. Затевахин [и др.] // Новые методы диагностики и лечения в клинической практике : сборник. — М., 2005. — С. 23–24.
3. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. — М. : Медицина, 1988. — 528 с.
4. Баркаган З. С. Ядовитые змеи и их яды / З. С. Баркаган, П. П. Перфильев. — Барнаул : Алтайское книжное изд-во, 1967. — С. 67.
5. Двинянинова Н. А. Тайна панкреатической драмы / Н. А. Двинянинова, В. Г. Вискунов. — Новосибирск, 2000. — С. 170.
6. Дорошкевич С. В. Оценка эффективности криогенного способа моделирования патологии поджелудочной железы / С. В. Дорошкевич, П. Г. Пивченко, Е. Ю. Дорошкевич // Военная медицина : научно-практический рецензируемый журн. — Белорусский государственный медицинский университет. — 2009. — № 2. — С. 126–128.
7. Плешков В. Г. Морфологические аспекты склерозирующей терапии этанолом ткани щитовидной железы в эксперименте / В. Г. Плешков [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы IX Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Челябинск, 2000. — С. 345–348.
8. Мартов А. Г. Трансуретральное интрапростатическое инъецирование этанола в лечении больных ДГПЖ / А. Г. Мартов, Б. Л. Гущин, Д. А. Павлов // Мужское здоровье : материалы Всероссийской конференции, 17–21 ноября 2003 г. — М., 2003. — С. 93–94.
9. Князев В. В. Микроскопическое исследование регенерации нервных волокон после химической десимпатизации / В. В. Князев // 72-я научная конференция КГМУ и сессия Центрально-Черноземного научного центра РАМН : сборник научных трудов. — Курск, 2007. — С. 116–119.
10. Tamar H. Sensig of pancreatic electrical activity / H. Tamar [et al.] /US2007/0060812A1 /15.03/2007/1-38.

TYPES OF ELECTRIC SIGNAL OF PANCREAS AT PANCREATONECROSIS PROGRESSION IN EXPERIMENT

V.V. Anishchenko, A.V. Trubacheva, S.G. Shtofin

SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)

The acute (parenchymatous) pancreatitis was modelled by various methods of chemical and mechanical trauma in experiment with animals (mixed-breed cats). Electric signal from pancreas (electrography) after damage was permanently registered up to 8 hours continuously. The

patterns of electric activity changes of gland after damage regardless of trauma mechanism are resulted.

Keywords: pancreatonecrosis, electric signal.

About authors:

Trubacheva Alla Vasilievna — candidate of medical sciences, PhD student of surgery chair of FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: trubacheva2008@mal.ru

Anishchenko Vladimir Vladimirovich — doctor of medical sciences, professor, head of surgery chair of FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: AVV1110@yandex.ru

Shtofin Sergey Grigorievich — doctor of medical sciences, head of general surgery chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», surgeon, oncologist, academician of the RANS, Honorable doctor of the Russian Federation, surgeon-in-chief of Novosibirsk, office number: 8(383) 271-24-32

List of the Literature:

1. Amelekhina O. E. Clinic and morphological changes at venomous snakebite / O.E.Amelekhina [etc.] // Nephrology. — 1999. — V. 3, № 1. — P. 96–101.
2. Zatevakhin I. I. 25-year-old experience of pancreatonecrosis treatment / I. I. Zatevakhin [etc.] // New methods of diagnostics and treatment in clinical practice: the collection. — M, 2005. — P. 23–24.
3. Barkagan Z. S. Hemorrhagic diseases and syndromes / Z. S. Barkagan. — M: Medicine, 1988. — 528 P.
4. Barkagyan Z. S. poisonous snake and their poisons / Z. S. Barkagan, P. P. Perfiliev. — Barnaul: Altay book publishing house, 1967. — P. 67.
5. Dvinyaninova N. A. Secret of pancreatic drama / N. A. Dvinyaninova, V. G. Viskunov. — Novosibirsk, 2000. — P. 170.
6. Doroshkevich S. V. Estimation of efficiency of cryogenic way of modeling of pathology of pancreas / S. V. Doroshkevich, P. G. Pivchenko, E. Y. Doroshkevich // Military medicine: scientifically-practical reviewed jour. — the Belarus State Medical University. — 2009. — № 2. — P. 126–128.
7. Pleshkov V. G. Aspects of ethanol sclerosing therapy of tissue of thyroid gland in experiment / V. G. Pleshkov [etc.] // Modern aspects of surgical endocrinology: materials of the IX Russian workshop on surgical endocrinology. — Chelyabinsk, 2000. — P. 345–348.
8. Martov A. G. Transurethral intraprostatic enjection ethanol in treatment of patients BHP / A. G. Martov, B. L. Gushchin, D. A. Pavlov // Man's health: materials of the All-Russia conference, on the 17-21th of November, 2003 — M, 2003. — P. 93–94.
9. Knyazev V. V. Microscopical research of neogenesis of nervous fibers after chemical sympathectomy / V. V. Knyazev // 72nd scientific conference KSMU and session of Central Black Earth center of science of the Russian Academy of Medical Science: the collection of proceedings. — Kursk, 2007. — P. 116–119.
10. Tamar H. Sensing of pancreatic electrical activity / H. Tamar [et al.] / US2007/0060812A1 / 15.03/2007/1-38.