

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.367
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-3-231-240>

Поступила в редакцию 13.02.2024
Received 13.02.2024

Ю. Н. Орловский¹, Ю. М. Гайн¹, Т. Э. Владимирская¹, Т. М. Юрага¹, О. Н. Чернов²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
²Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска, Минск, Республика Беларусь

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРИКТУРЫ ХОЛЕДОХОЕЮНОАНАСТОМОЗА

Аннотация. В результате экспериментального моделирования стриктуры холедохоеюноанастомоза на лабораторных животных выявлена роль специфических биомаркеров в установлении причин избыточного рубцевания билиодигестивных соустьев. Предлагаемая модель позволяет изучить фазность течения патологического процесса и патогенеза развития стриктуры холедохоеюноанастомоза и наметить пути профилактики ее формирования в клинических условиях.

Ключевые слова: эксперимент, моделирование, стриктура, холедохоеюноанастомоз

Для цитирования: Экспериментальное моделирование стриктуры холедохоеюноанастомоза / Ю. Н. Орловский [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 231–240. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-3-231-240>

Yury N. Arlouski¹, Yury M. Gain¹, Tatuana E. Vladimirskaia¹, Tamara M. Yuraga¹, Oleg N. Chernov²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
²City Clinical Hospital of Emergency Medical Care of Minsk, Minsk, Republic of Belarus

EXPERIMENTAL MODELING OF THE CHOLEDOCHOJUNOANASTOMOSIS STRICTURE

Abstract. As a result of experimental modeling of the choledochojejunostomy stricture in laboratory animals, the role of specific biomarkers in establishing the causes of excessive scarring of biliodigestive anastomoses was revealed. The proposed model is suitable for studying the phase nature of the pathological process and the pathogenesis of development of the choledochojejunostomy stricture, allowing one to outline ways how to prevent its formation in a clinical setting.

Keywords: experiment, modeling, stricture, choledochojejunostomy

For citation: Arlouski Yu. N., Gain Yu. M., Vladimirskaia T. E., Yuraga T. M., Chernov O. N. Experimental modeling of the choledochojunoanastomosis stricture. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 3, pp. 231–240 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-3-231-240>

Введение. Доброкачественные стриктуры холедохоеюноанастомозов (ХЕА) встречаются в 10–30 % наблюдений после реконструктивных операций на желчных протоках (ЖП) [1, 2]. По данным ряда авторов, от 62,3 до 75 % таких пациентов подвергаются повторным операциям в связи с развитием стриктур соустьев [3, 4]. Данная патология часто осложняется рецидивирующим холангитом, холангиолитиазом, печеночной недостаточностью и циррозом печени. Традиционные повторные реконструктивные операции при стриктурах ХЕА и холангиолитиазе относятся к травматичным вмешательствам с высоким риском рецидива стриктур и снижением качества жизни пациентов [5, 6].

В последнее время все актуальнее становится поиск новых методов морфологического исследования с изучением молекулярных механизмов ремоделирования ЖП. Большое внимание уделяется влиянию отдельных цитокинов на формирование рубцовой ткани в стенке протоков. К таким цитокинам относятся матричная металлопротеиназа 9 (ММР-9), интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухолей-альфа (TNF-α), трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF-β1) и др. [7–10].

Разработка эффективного метода медицинской профилактики стриктур желчевыводящих путей, а также функциональных нарушений и фибротических изменений печени после формирования билиодигестивных анастомозов позволит своевременно применить комплекс корригирующих лечебных мероприятий в клинике, что, в свою очередь, будет способствовать суще-

ственному улучшению отдаленных результатов реконструктивно-восстановительных операций на внепеченочных желчных путях, сокращению временной нетрудоспособности, повышению качества жизни оперированных пациентов. Полученные результаты в совокупности могут внести значимый вклад в решение важной научно-практической задачи по повышению эффективности хирургического лечения пациентов со стриктурами ЖП и билиодигестивных анастомозов, осложненных механической желтухой.

Цель исследования – разработать экспериментальную модель стриктуры холедохоеюноанастомоза у лабораторных животных, максимально приближенную по своим характеристикам к клиническим условиям, на основании оценки функционального состояния печени в условиях формирования патологического процесса с помощью биохимических маркеров в крови и тканях экспериментальных животных и биомаркеров, связанных с повреждением сосудов, воспалением и фиброзом, и изучения их роли в установлении причин развития стриктур желчных протоков.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на половозрелых кроликах смешанных пород (в возрасте 6–8 мес.) массой 3–4,5 кг, содержащихся в стационарных условиях вивария (стандартные условия операционного блока на базе научно-исследовательской лаборатории) на полноценном стандартном пищевом рационе и в соответствии с необходимыми требованиями. При выполнении всех манипуляций были соблюдены этические принципы, изложенные в постановлении Межпарламентской ассамблеи государств – участников Содружества Независимых Государств 31.10.2007 № 29-17 «О модельном законе «Об обращении с животными» и в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Запланированные оперативные вмешательства у животных осуществляли под внутривенным наркозом с соблюдением всех правил биоэтики. Для обезболивания вводили наркотические вещества (фентанил 0,005 % + дроперидол 0,01 % в соотношении 2 : 1 на 100 г массы тела).

Все животные были разделены на две группы (по 20 особей в каждой). Время наблюдения после моделирования патологии составило 15 и 30 сут. По истечении указанного времени животных выводили из эксперимента в соответствии со стандартами GLP путем введения максимальной дозы 2%-го тиопентала натрия, после чего выполняли забор материала (участок зоны ХЕА с участком печени) для последующего морфологического исследования.

В группе 1 (контрольной) под общим наркозом выполняли лапаротомию и визуальную ревизию внутренних органов. Выделяли общий ЖП (ОЖП) на всем протяжении. Дистальную часть ОЖП резецировали. Формировали анастомоз между проксимальной частью ОЖП и петлей тонкой кишки, отключенной по Ру, однорядным узловым швом нитью 6/0–7/0. Далее формировали терминолатеральный энтероэнтероанастомоз по общепринятой методике в 10 см от связки Трейца однорядным непрерывным швом нитью 5/0–6/0. Брюшную стенку послойно ушивали непрерывным швом (рис. 1).

В группе 2 (основной) операцию выполняли по той же методике, что и в группе 1, обкалывая зону анастомоза (участок ОЖП и тощей кишки) нитратом калия (селитра). На 15-е и 30-е сутки после операции кроликов выводили из эксперимента и производили забор тканей зоны анастомоза и клеток печени для гистологического и иммуногистохимического исследования, а также сыворотки крови для иммуноферментного анализа (ИФА), выполняли биохимический анализ крови (БАК).

Биохимические исследования. Для выполнения лабораторных исследований забор крови из вен правого уха животных проводился до операции, а затем на 15-е и 30-е сутки. Исследование сыворотки крови в подавляющем большинстве случаев выполняли сразу после ее получения.

Иммуноферментный анализ. В сыворотке крови экспериментальных животных (кролики) методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» определяли содержание уровней VEGF, IL-1 β , PDGF-AA, IL-6 с помощью коммерческих наборов реагентов фирмы FineTest (Китай). Измерение проводили с помощью фотометра универсального Ф300 («Витязь», РБ), количественное содержание перечисленных показателей в исследуемых образцах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по стандартным концентрациям.

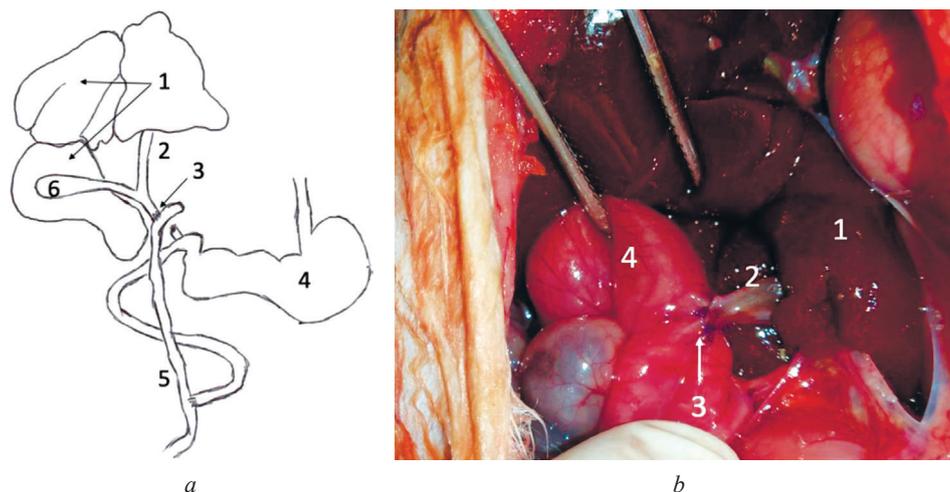


Рис. 1. Методика формирования холедохоеюноанастомоза у кроликов: *a* – схема (1 – печень; 2 – общий желчный проток; 3 – холедохоеюноанастомоз; 4 – желудок; 5 – петля тощей кишки, отключенная по Ру; 6 – желчный пузырь); *b* – интраоперационное фото (1 – печень; 2 – общий желчный проток; 3 – холедохоеюноанастомоз; 4 – петля тощей кишки, отключенная по Ру)

Fig. 1. Method of forming choledochojejunostomy in rabbits: *a* – scheme (1 – liver; 2 – common bile duct; 3 – choledochojejunostomy; 4 – stomach; 5 – Roux loop of jejunum; 6 – gallbladder); *b* – intraoperative photo (1 – liver; 2 – common bile duct; 3 – choledochojejunostomy; 4 – Roux loop of jejunum)

Морфологические исследования. Для проведения гистологического исследования осуществляли забор зоны анастомоза и участка печени. Эти фрагменты фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, а затем промывали в проточной воде в течение 24 ч и обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70, 80, 96 %, абсолютный спирт). После этого полученный материал проводили по стандартному протоколу и заливали в парафин. Из готовых парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином (обзорная окраска) и трихромом (выявление соединительной ткани (СТ)). Изучение препаратов и изготовление микрофотографий выполняли с помощью светового микроскопа Motic (Китай).

Иммуногистохимические исследования. Для определения уровней экспрессии маркеров клеточной пролиферации использовали поликлональные антитела PAI 1 (Elabscience, Китай), VEGF (R&D systems, США), IL-1b (Thermo Fisher, США), IL-6 (Abcam, США) в соответствии с протоколами производителя. Количественную оценку экспрессии биомолекулярных маркеров выполняли путем анализа цифрового изображения, полученного с помощью микроскопа Leica DMLS с программным изображением (Leica, Германия) и цифровой камерой JVC, применяя алгоритм *positive pixel count* и программу для морфометрии Aperio Image Scope 12.3.3 (Leica, Германия).

Статистический анализ. Для анализа полученных данных использовали статистический метод исследования (пакеты приложений Microsoft Office XP и программы Statistica, версия 10), для проверки числовых значений на нормальность распределения – критерий Шапиро–Уилка. Различия между выборками оценивали, используя *U*-тест Манна–Уитни и тест Краскела–Уоллеса. При распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интервала между 25-й и 75-й процентилями. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У всех животных примерно через неделю наблюдались признаки общей интоксикации: все кролики становились беспокойными, клинически отмечались повышение температуры тела, тахикардия. Макроскопически в группе 2 при выведении животных из эксперимента в брюшной полости наблюдали умеренно выраженный спаечный процесс в ее верхнем этаже, расширение холедоха выше зоны анастомоза до 5–7 мм, напряжение желчного пузыря и проксимальных отделов желчевыводящих путей. При макроскопическом исследовании печени определяли отечность ткани органа. После пересечения холедоха выше зоны анастомоза при заборе материала желчь изливалась под давлением, была темно-зеленой окраски, жидкой консистенции, мутная, иногда встречались мягкие желчные сгустки.

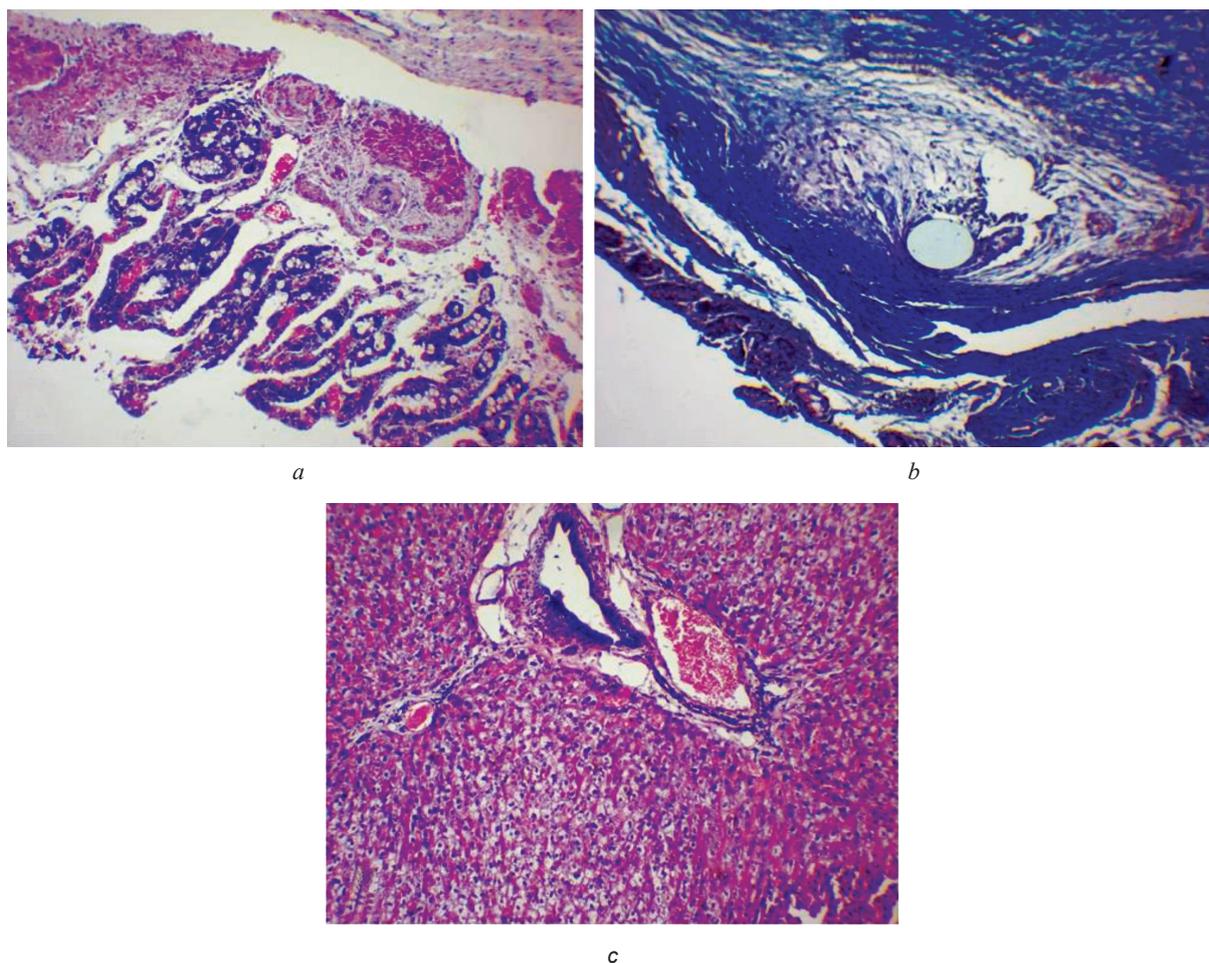


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптатов тканей, взятых на 15-е сутки из краев зоны анастомоза (*a* – окраска гематоксилином и эозином; *b* – окраска трихром) и из ткани печени (*c* – окраска гематоксилином и эозином) у животных группы 1. $\times 100$

Fig. 2. Histological examination of tissue biopsies taken on the 15th day from the edges of the anastomosis zone (*a* – hematoxylin and eosin staining; *b* – trichrome staining) and from the liver tissue (*c* – hematoxylin and eosin staining) in animals of group 1. $\times 100$

Гистологическое исследование биоптатов тканей, взятых из краев зоны анастомоза у животных группы 1 на 15-е сутки, показало воспалительную инфильтрацию стенки ОЖП, более выраженную со стороны слизистой оболочки (СО), с образованием рыхлой отечной СТ. Стенка холедоха была отечной, в СО выявлены кровоизлияния, расширенные и полнокровные сосуды микроциркуляторного русла (рис. 2, *a*), вокруг шва визуализировался плотный рубец (рис. 2, *b*). Со стороны печени: внутриспеченочные ЖП расширены, очаговая пролиферация с очаговым перидуктальным фиброзом и формированием аденоматозных структур, а также участки лимфогистиоцитарной инфильтрации ткани с мелкими очагами некроза гепатоцитов (рис. 2, *c*).

На 30-е сутки в зоне анастомоза отмечено формирование грубого соединительнотканного рубца (рис. 3, *a*). В области шва визуализировалась грануляционная и незрелая рубцовая ткань (рис. 3, *b*). Вокруг шва наблюдались многочисленные клетки инородных тел и диффузно-очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Признаки эпителизации и участки нерезорбированного некроза отсутствовали.

Со стороны печени выявлялись умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и их перивенозный отек, пролиферация клеток Купфера с расширением междольковых, поддольковых и центральных вен. В отдельных портальных венах отмечались фибриновые тромбы, выстиланые фибрином стенки вен. Наблюдалась очаговая пролиферация ЖП и перидуктальная лимфоцитарная инфильтрация.

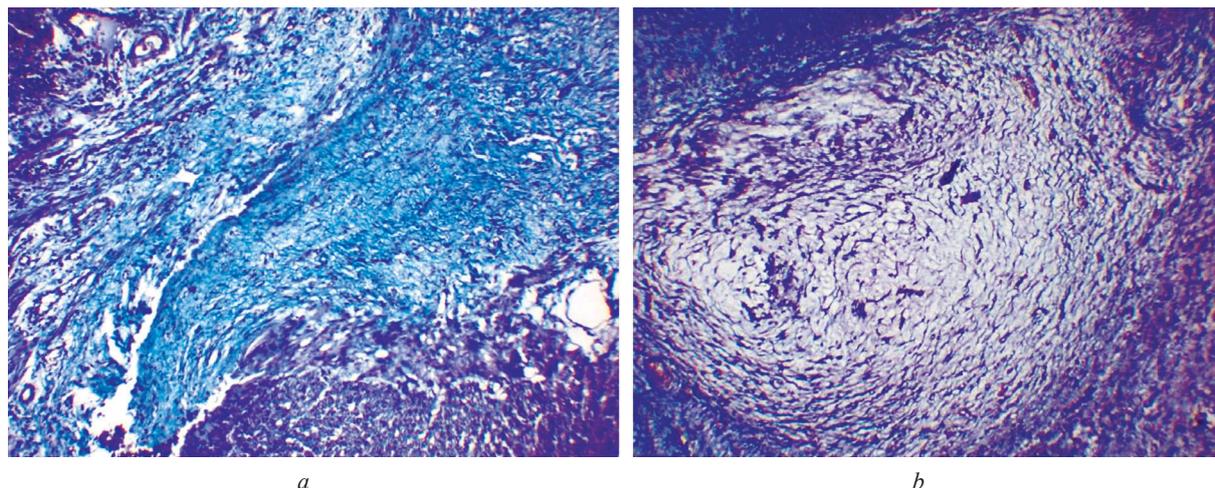


Рис. 3. Зона анастомоза у животных группы 1 на 30-е сутки (*a, b* – окраска трихром). $\times 100$
 Fig. 3. Anastomosis zone in the group 1 animals on the 30th day (*a, b* – trichrome staining). $\times 100$

В группе 2 на 15-е сутки в зоне анастомоза отмечались распространенная выраженная лимфоцитарная инфильтрация всех слоев СО, наложения фибрина по линии анастомоза. Определялся язвенно-некротический дефект слизистой, частично заполненный гнойно-некротическими массами. Наблюдалась выраженная сосудистая реакция: капилляры были резко расширены, переполнены кровью. В области швов отмечались некроз и воспаление тканей. Наблюдалось также значительное утолщение стенки протока за счет разрастания грануляционной и фиброзной ткани (очагово замещающей мышечную и серозную оболочку) с очагами склероза (рис. 4, *a*) и грануляционную тканью разной степени зрелости (рис. 4, *b*).

В печени наблюдалось расширение портальных трактов, в отдельных венах отмечалась сепарация плазмы, центральные вены были очагово расширены. Выявлены очаговая пролиферация с эктазией ЖП, перидуктальный отек и лимфоцитарная инфильтрация тканей (рис. 4, *c*).

Во 2-й группе на 30-е сутки в зоне анастомоза, слизистой и мышечной оболочках отмечалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Вокруг шва располагалась рыхлая отечная СТ (рис. 5, *a*). Наблюдалось обилие клеток инородных тел, мелкие локусы некроза в СО, обширные поля грануляционной и фиброзной ткани разной степени зрелости (рис. 5, *b*). Коллагеновые волокна СТ располагались хаотично, клеточная структура представлена преимущественно фибробластами. Стенка протока утолщена за счет формирования плотного рубца (рис. 5, *c*).

В ткани печени животных группы 2 на 30-е сутки отмечалась очаговая зернистая и жировая дистрофия гепатоцитов, в отдельных участках – формирование септ. Наблюдалось распространенные перипортальные лейкоцитарные инфильтраты. Центральные вены были расширены, часто с оксифильным гомогенным содержимым. В синусоидных капиллярах определялись очаги сладжирования эритроцитов. Выявлялись расширенные подкапсульные и внутрипеченочные ЖП с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и формированием стриктур.

Таким образом, согласно результатам морфологического исследования, в группе контроля (группа 1) на 15-е и 30-е сутки отмечалось адекватное заживление анастомоза с формированием в зоне соустья невыраженной рубцовой ткани (как элемент стандартных регенеративных процессов при формировании соустья). В группе 2 при воздействии на ткани соустья нитрата калия отмечено такое же формирование некроза слизистой и глубжележащих тканей с образованием рубца, как и при ишемическом повреждении ткани, с развитием грубой СТ и стриктуры анастомоза и последующими изменениями в ткани печени – возникновением холангита и холестатического синдрома.

Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии основных биомаркеров воспаления и начала фибротических процессов в зоне анастомоза представлены в табл. 1.

Количественный анализ экспрессии IL-6 показал статистически значимое повышение этого цитокина по сравнению с контрольными значениями, при этом уровень его экспрессии оставался

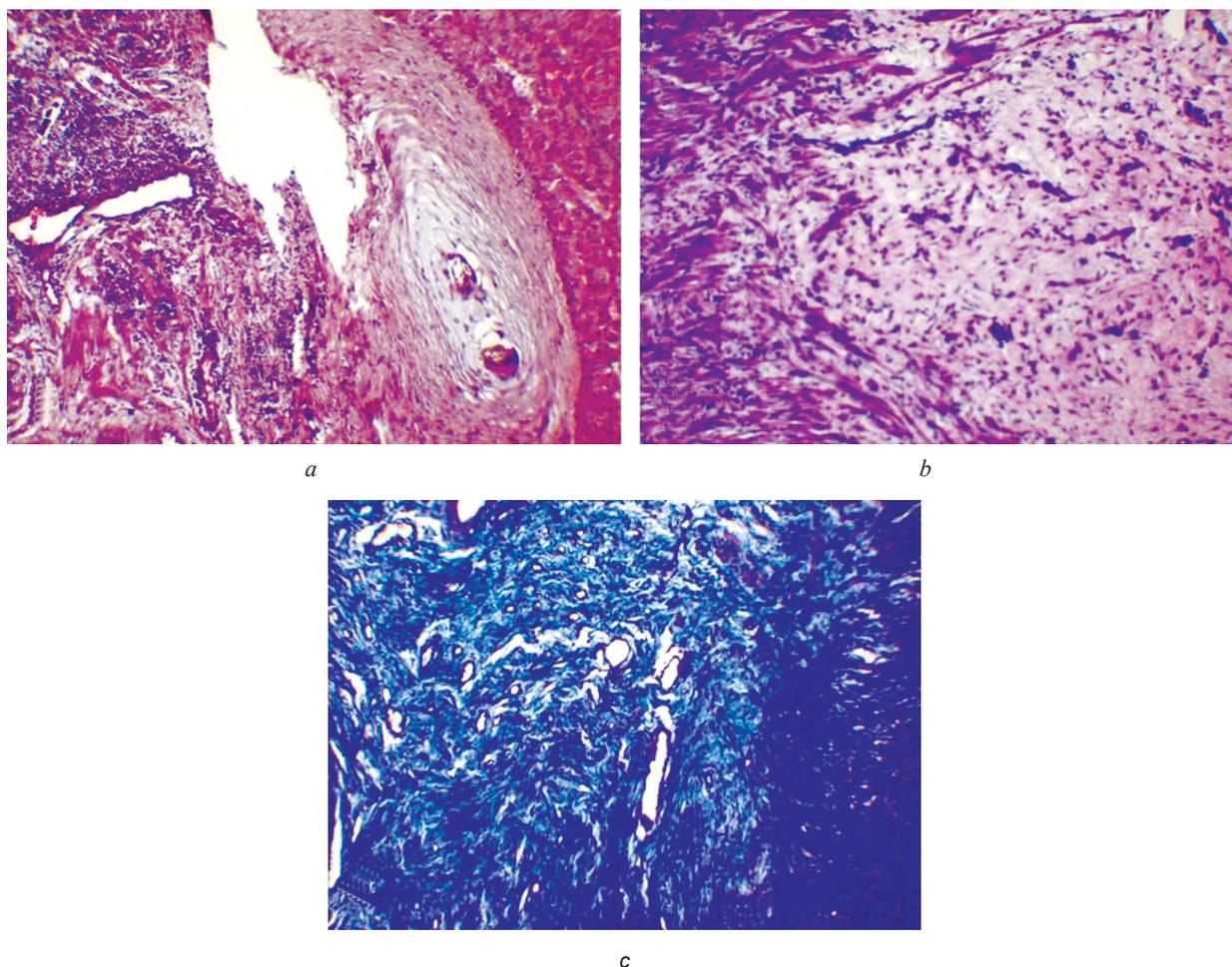


Рис. 4. Зона анастомоза у животных группы 2 на 15-е сутки (*a, b* – окраска трихромом; *c* – окраска гематоксилином и эозином). $\times 100$

Fig. 4. Anastomosis zone in the group 2 animals on the 15th day (*a, b* – trichrome staining; *c* – hematoxylin and eosin staining). $\times 100$

стабильно высоким и в динамике эксперимента. В то же время количественный анализ экспрессии IL-1b выявил резкое повышение уровня провоспалительного цитокина в группе 1 (преимущественно на ранних сроках эксперимента). Так как ИЛ-6 является одним из основных медиаторов воспаления с широким спектром действия, повышение его экспрессии свидетельствует о выраженной воспалительной реакции в тканях, при этом увеличение экспрессии IL-1b на ранних сроках эксперимента может свидетельствовать об острейшей фазе воспаления.

Высвобождение провоспалительных цитокинов в сочетании с повышенным уровнем тромбина также провоцирует и усиливает синтез PAI-1, являющегося белком острой фазы воспаления. PAI-1 оказывает антифибротный эффект, который связан с повышенной активностью матричных металлопротеиназ, повышенной проницаемостью сосудов, ингибированием плазминогена и изменением содержания трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), способствующего фиброгенезу. Снижение экспрессии PAI-1 при этом является прогностическим признаком прогрессирования фиброза.

Воспаление всегда сопряжено с процессами ангиогенеза. К наиболее хорошо изученным регуляторам ангиогенеза относится фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). Показатель экспрессии VEGF в основной серии был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Снижение уровня экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия может свидетельствовать о начале фазы заживления.

Результаты иммуноферментного анализа представлены в табл. 2.

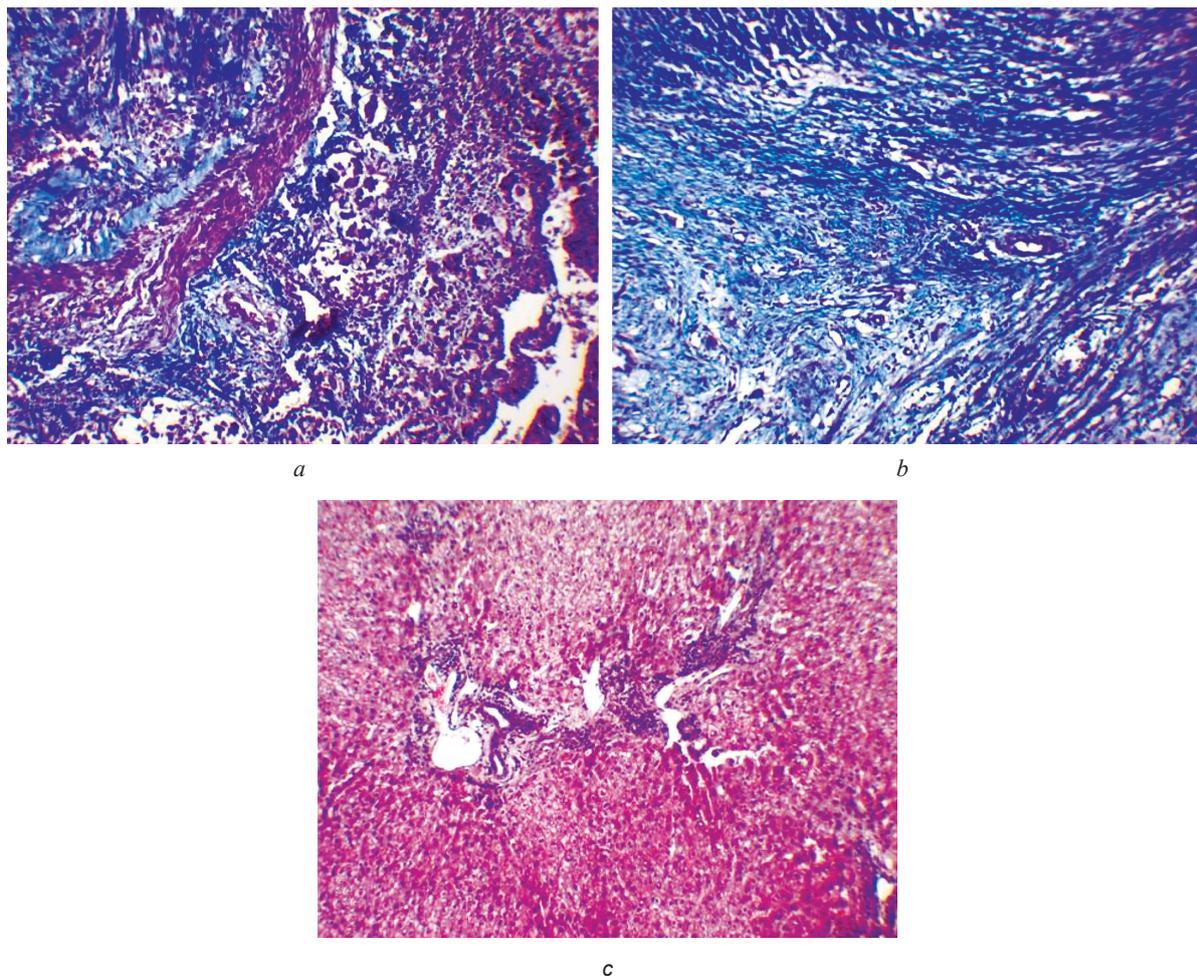


Рис. 5. Зона анастомоза у животных группы 2 на 30-е сутки (*a, b* – окраска гематоксилином и эозином; *c* – окраска трихромом). $\times 100$

Fig. 5. Anastomosis zone in the group 2 animals on the 30th day (*a, b* – hematoxylin and eosin staining; *c* – trichrome staining). $\times 100$

Таблица 1. Иммуногистохимическая оценка экспрессии биомаркеров в зоне анастомоза кроликов, Ме (25 %; 75 %)

Table 1. Immunohistochemical assessment of biomarker expression in the anastomosis zone of rabbits, Me (25 %; 75 %)

Сроки выведения животных из эксперимента	Группа 1				Группа 2				<i>p</i>
	VEGF (40,93)*	PAI 1 (39,48)*	IL-1 β (53,69)*	IL-6 (31,86)*	VEGF (40,93)*	PAI 1 (39,48)*	IL-1 β (53,69)*	IL-6 (31,86)*	
15-е сутки	78,64	43,85	78,30	41,69	51,42	39,25	46,79	42,65	<0,05
30-е сутки	50,67	52,31	38,44	34,52	37,83	47,54	32,81	50,52	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочкой обозначены контрольные значения.

Таблица 2. Динамика биомаркеров в крови кроликов, Ме (25 %; 75 %)

Table 2. Dynamics of biomarkers in the blood of rabbits, Me (25 %; 75 %)

Сроки выведения животных из эксперимента	Группа 1				Группа 2				<i>p</i>
	PDGF (18,35)*	VEGF (1096,00)*	IL-1 β (125,50)*	IL-6 (446,00)*	PDGF (18,35)*	VEGF (1096,00)*	IL-1 β (125,50)*	IL-6 (446,00)*	
15-е сутки	21,00	858,00	112,00	438,00	20,50	858,00	143,00	496,00	<0,05
30-е сутки	28,10	810,00	131,00	451,00	17,25	810,00	235,50	1025,50	<0,05

Так как PDGF также является важным фактором хемотаксиса, пролиферации и активации образующих матрикс клеток (в том числе миофибробластов), можно предположить, что повышенная концентрация биомаркера связана с процессами фиброгенеза. Сниженные показатели VEGF в сыворотке крови кроликов группы 2 свидетельствуют о выраженной тканевой пролиферации в зоне анастомоза и о начале репаративных процессов. Повышенные значения IL-1b и IL-6 указывают на выраженное воспаление в зоне соустья, особенно на 30-е сутки на фоне повреждения тканей при инъекции нитрата калия и запуске репаративных процессов с формированием грубоволокнистой СТ.

Результаты проведенных биохимических исследований представлены в табл. 3.

Таблица 3. Динамика биохимических показателей у животных, Me (25 %; 75 %)

Table 3. Dynamics of biochemical parameters in animals, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Контроль	1-я группа (n = 20)			2-я группа (n = 20)		
		15-е сутки	30-е сутки	p	15-е сутки	30-е сутки	p
Холестерин, ммоль/л	1,1	0,53 (0,49; 0,59)	1,25 (0,85; 1,85)	<0,05	4,13 (3,25; 5,86)	3,0 (2,50; 3,05)	0,225
Билирубин, мкмоль/л	126,3	75,9 (71,5; 78,0)	98,3 (93,7; 111,0)	<0,05	80,1 (60,3; 106,3)	124,5 (100,0; 126,0)	<0,05
ЩФ, Е/л	111,3	49,2* (45,41; 54,1)	112,2 (105,3; 113,5)	p < 0,05	94,8 (91,7; 99,0)	121,0 (120,09; 126,6)	0,345
АЛТ, Е/л	56,2	54,9 (53,7; 57,5)	66,7 (64,8; 70,0)	p = 0,345	113,0* (109,8; 144,0)	60,0 (59,4; 64,0)	<0,05
АСТ, Е/л	27,3	12,9* (12,5; 13,9)	57,9 (54,5; 60,0)	p < 0,05	130,0* (120,0; 180,0)	35,0 (29,9; 37,0)	<0,05
СРБ, мг/л	5,5	13,0* (12,6; 13,8)	2,9 (2,7; 3,5)	p < 0,05	30,0* (29,0; 33,4)	0,06* (0,04; 0,07)	<0,05

Примечание. * – различия с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$.

В группах 1 и 2 на 15-е сутки после операции уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови значительно превышал контрольный ($p < 0,05$), что свидетельствовало о развитии острофазовой воспалительной реакции в ответ на операционную травму, а на 30-е сутки снижался.

На 15-е сутки в группе 2 выявлены сдвиги ферментов АЛТ, АСТ в сторону повышения их уровня в 2,1 раза ($p < 0,05$) и 4,8 раза ($p < 0,05$) соответственно. Повышение у кроликов этой группы уровня СРБ в 5,5 раза ($p < 0,05$) свидетельствовало о развитии и прогрессировании холестатического и цитолитического синдромов на фоне механической желтухи и холангита.

Заключение. Разработана и апробирована новая экспериментальная модель стриктуры холедохоюноанастомоза у кроликов, подтверждаемая морфологическим исследованием и динамикой биохимических показателей крови оперированных животных.

Регенерация в зоне анастомоза у животных группы 1 завершается рубцеванием, у животных двух групп отмечаются удлинение сроков регенерации, сохранение воспалительного инфильтрата тканей в зоне соустья на 30-е сутки с отсутствием эпителизации, избыточным разрастанием грубоволокнистой соединительной ткани и появлением очагов склероза (формирование рубцовых стриктур).

Диагностическое значение для выявления риска склероза и избыточного рубцевания в зоне регенерации тканей имеет снижение уровня экспрессии VEGF в сыворотке крови.

Наиболее информативным иммуногистохимическим критерием острой фазы воспаления в зоне билиодигестивного соустья является повышение экспрессии IL-6 и PAI-1, а острейшей фазы воспаления – увеличение уровня IL-1 β на 30-е сутки в обеих экспериментальных группах.

На 15-е сутки после операции установлено повышение уровня трансфераз в крови лабораторных животных, зафиксирована интенсификация воспалительной реакции, что свидетельствует о прогрессировании холестатического и цитолитического синдромов на фоне холангита.

Использование разработанной модели холедохоеюноанастомоза в дальнейших исследованиях позволит установить биохимические, морфологические и иммуногистохимические критерии прогнозирования развития осложнений гепатобилиарной патологии, что и определит выбор лечебно-профилактической тактики ведения пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Гальперин, Э. И. Факторы, определяющие выбор операции при «свежих» повреждениях магистральных желчных протоков / Э. И. Гальперин, А. Ю. Чевокин // *Анналы хирург. гепатологии*. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 49–56.
2. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy / S. C. Schmidt [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92, N 1. – P. 76–82. <https://doi.org/10.1002/bjs.4775>
3. Bonnel, D. H. Percutaneous transhepatic balloon dilatation of benign bilioenteric strictures: long-term results in 110 patients / D. H. Bonnel, A. L. Fingarhut // *Am. J. Surg.* – 2012. – Vol. 203, N 6. – P. 675–683. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.02.001>
4. Gastaca, M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors / M. Gastaca // *Transplant. Proc.* – 2012. – Vol. 44, N 6. – P. 1545–1549. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.05.008>
5. The role of percutaneous transhepatic cholangioscopy in patients with hilar strictures. / J. Y. Jung [et al.] // *Gut Liver*. – 2007. – Vol. 1, N 1. – P. 56–62. <https://doi.org/10.5009/gnl.2007.1.1.56>
6. Percutaneous transhepatic cholangioscopic intervention in the management of complete membranous occlusion of bilioenteric anastomosis: report of two cases / D.-H. Yang [et al.] // *Gut Liver*. – 2009. – Vol. 4, N 3. – P. 352–355. <https://doi.org/10.5009/gnl.2009.3.4.352>
7. Alpini, G. The pathobiology of biliary epithelia / G. Alpini, J. M. McGill, N. F. LaRusso // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35, N 5. – P. 1256–1268. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33541>
8. Letterio, J. J. Regulation of immune responses by TGF- β / J. J. Letterio, A. B. Roberts // *Annu. Rev. Immunol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 137–161. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.137>
9. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease / M. M. Shull [et al.] // *Nature*. – 1992. – Vol. 359, N 6397. – P. 693–699. <https://doi.org/10.1038/359693a0>
10. Up-regulation of endoglin on vascular endothelial cells in human solid tumors: implications for diagnosis and therapy / F. J. Burrows [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 1995. – Vol. 1, N 12. – P. 1623–1634.

References

1. Gal'perin E. I., Chevokin A. Yu. Factors determining the selection of the operation when “fresh” damage to the main bile duct. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii* [Annals of surgical hepatology], 2009, vol. 14, no. 1, pp. 49–56 (in Russian).
2. Schmidt S. C., Langrehr J. M Hintze R. E., Neuhaus P. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy. *British Journal of Surgery*, 2005, vol. 92, no. 1, pp. 76–82. <https://doi.org/10.1002/bjs.4775>
3. Bonnel D. H., Fingarhut A. L. Percutaneous transhepatic balloon dilatation of benign bilioenteric strictures: long-term results in 110 patients. *American Journal of Surgery*, 2012, vol. 203, no. 6, pp. 675–683. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.02.001>
4. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplantation Proceedings*, 2012, vol. 44, no. 6, pp. 1545–1549. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.05.008>
5. Jung J. Y., Lee S. K., Oh H.-C., Lee T.-Y., Kwon S. H., Lee S. S., Seo D. W., Kim M.-H. The role of percutaneous transhepatic cholangioscopy in patients with hilar strictures. *Gut and Liver*, 2007, vol. 1, no. 1, pp. 56–62. <https://doi.org/10.5009/gnl.2007.1.1.56>
6. Yang D.-H., Lee S. K., Moon S.-H., Park D. H., Lee S. S., Seo D. W., Kim M.-H. Percutaneous transhepatic cholangioscopic intervention in the management of complete membranous occlusion of bilioenteric anastomosis: report of two cases. *Gut and Liver*, 2009, vol. 4, no. 3, pp. 352–355. <https://doi.org/10.5009/gnl.2009.3.4.352>
7. Alpini G., McGill J. M., LaRusso N. F. The pathobiology of biliary epithelia. *Hepatology*, 2002, vol. 35, no. 5, pp. 1256–1268. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33541>
8. Letterio J. J., Roberts A. B. Regulation of immune responses by TGF- β . *Annual Review of Immunology*, 1998, vol. 16, pp. 137–161. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.137>
9. Shull M. M., Ormsby I., Kier A. B., Pawlowski S., Diebold R. J., Yin M. [et al.] Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature*, 1992, vol. 359, no. 6397, pp. 693–699. <https://doi.org/10.1038/359693a0>
10. Burrows F. J., Derbyshire E. J., Tazzari P. L., Amlot P., Gazdar A. F., King S. W., Letarte M., Vitetta E. S., Thorpe P. E. Up-regulation of endoglin on vascular endothelial cells in human solid tumors: implications for diagnosis and therapy. *Clinical Cancer Research*, 1995, vol. 1, no. 12, pp. 1623–1634.

Информация об авторах

Орловский Юрий Николаевич – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (ул. Кизhevатова, 58, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-9923-9008>. E-mail: arlouski1392@yandex.ru

Гаин Юрий Михайлович – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (ул. Энгельса, 27, 220030, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-7622-5642>. E-mail: gain@tut.by

Владимирская Татьяна Эрнстовна – канд. биол. наук, доцент, руководитель отдела. Белорусский государственный медицинский университет (п. Лесной, 31, 220030, Минский р-н, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-0777-192X>. E-mail: tan_2304@inbox.ru

Юрага Тамара Михайловна – ст. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (п. Лесной, 31, 220030, Минский р-н, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0009-0002-0904-5734>. E-mail: 6914593@mail.ru

Чернов Олег Николаевич – врач-хирург. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска (ул. Кизhevатова, 58, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olegchernovby@gmail.com

Information about the authors

Yury N. Arlouski – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (58, Kizhevato Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-9923-9008>. E-mail: arlouski1392@yandex.ru

Yury M. Gain – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (27, Engels Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-7622-5642>. E-mail: gain@tut.by

Tatiana E. Vladimirskaia – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (31, Lesnoy, 220030, Minsk district, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-0777-192X>. E-mail: tan_2304@inbox.ru

Tamara M. Yuraga – Senior Researcher. Belarusian State Medical University (31, Lesnoy, 220030, Minsk district, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0009-0002-0904-5734>. E-mail: 6914593@mail.ru

Oleg N. Chernov – Surgeon. City Clinical Hospital of Emergency Medical Care of Minsk (58, Kizhevato Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegchernovby@gmail.com