

На правах рукописи

ТРОПСКАЯ НАТАЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**МЕХАНИЗМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ МО-
ТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ
ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ И ИХ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ**

14.00.16 - патологическая физиология

**Автореферат
на соискание ученой степени
доктора биологических наук**

Москва – 2009

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) развиваются практически после всех операций на органах брюшной полости и характеризуются снижением сократительной активности желудка, блокадой генерации мигрирующего миоэлектрического комплекса (ММК) – основного маркера пропульсивной координированной перистальтики тонкой кишки и замедлением транзита содержимого по кишечнику (Т.С. Попова и соавт., 2002, А.С. Ермолов и соавт., 2005, В.С. Савельев и соавт., 2007, В.У. De Winter et al, 1997, Y. Shibata, S. Toyoda, 1998, A. Luckey et al, 2003).

Несмотря на многочисленные работы, единого представления о характере и динамике изменений сократительной активности желудка и тонкой кишки, а также времени восстановления ММК в раннем послеоперационном периоде не сложилось (А.А. Курыгин и соавт., 1994, A. Luckey et al, 2003). По-видимому, это связано с тем, что нарушения моторики при различном течении послеоперационного периода имеют свои особенности, которые определяются исходным характером, тяжестью заболевания, объемом и травматичностью выполненного оперативного вмешательства, а также выраженностью эндотоксемии. При моделировании эндотоксемии у здоровых животных выявлены существенные изменения моторики желудка, генерации ММК тонкой кишки и транзита содержимого по кишечнику (J.J. Cullen et al, 1999, T. Watanabe et al, 2002, E. Quintana et al, 2006). Однако, данные о роли эндотоксемии в нарушениях моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки в послеоперационном периоде в литературе отсутствуют.

В отношении механизмов нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ в послеоперационном периоде, существуют различные гипотезы, основу которых составляют данные о гиперактивности симпатoadреналовой системы, подавлении холинергических активирующих влияний, изменениях в уровне серотонина и оксида азота (NO), а также активации ноцицептивных путей (В.П. Савченко, Т.В. Савченко, 2004, А.П. Симоненков, В.Д. Федоров, 2008, Т.М. Moojen et al., 1999, B. Behm, N. Stollman, 2003, H. Fukuda et al, 2005). Однако, нерешенными остаются вопросы о том, изменения активности какой из регуляторных систем лежат в основе нарушений генерации ММК, а также за счет какой организации сокращений или взаимодействия между отделами ЖКТ происходит усиление или ослабление транзита содержимого по кишечнику в раннем послеоперационном периоде.

На сегодняшний день вопросы оптимизации выбора прокинетики для коррекции моторно-эвакуаторных нарушений в раннем послеоперационном периоде остаются дискуссионными. В определенной мере это связано с тем, что назначение прокинетики осуществляется без учета фактора наличия и отсутствия эндотоксемии. Так, введение антихолинэстеразных средств не всегда приводит к положительным результатам. Эффективность метоклопрамида, домпе-

ридона и цизаприда по данным различных авторов широко варьирует. Практически отсутствуют данные о применении в качестве прокинетиков блокаторов синтеза NO и агонистов опиатных рецепторов.

Вышеизложенные факты определяют актуальность настоящего научного исследования.

Цель исследования

Раскрыть механизмы нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки после абдоминальных вмешательств и в условиях эндотоксемии; определить подходы к их фармакологической коррекции.

Задачи

1. Изучить механизмы организации моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки для осуществления координации в норме.
2. Изучить изменения моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки при использовании прокинетиков различного механизма действия в норме.
3. Исследовать моторно-эвакуаторные нарушения желудка и тонкой кишки после абдоминальных вмешательств при благоприятном течении послеоперационного периода и при летальных исходах.
4. Оценить влияние прокинетиков различного механизма действия на моторно-эвакуаторную функцию желудка и тонкой кишки после абдоминальных вмешательств в раннем послеоперационном периоде.
5. Установить роль эндотоксемии в патогенезе моторно-эвакуаторных нарушений желудка и тонкой кишки при благоприятном течении послеоперационного периода и при летальных исходах.
6. Оценить влияние прокинетиков различного механизма действия на моторно-эвакуаторную функцию желудка и тонкой кишки после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии в раннем послеоперационном периоде.
7. Обосновать применение наиболее эффективных прокинетиков для коррекции моторно-эвакуаторных расстройств желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде после абдоминальных вмешательств и в условиях эндотоксемии.

Научная новизна

1. Впервые на основе проведенных фундаментальных экспериментальных исследований получены новые данные о влиянии на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ прокинетиков, действующих на основные рецепторы – адренергические, холинергические, серотониновые, допаминергические, опиатные и нитринергические в различных условиях.

2. Установлено, что механизмом антродуоденальной координации является синхронизация электрической активности двенадцатиперстной кишки (ДПК) и желудка, выражающаяся в появлении пачек пиковых потенциалов на электромиограммах (ЭМГ) ДПК модулированных по частоте желудка.
3. Впервые выявлено, что в норме наиболее значимым фактором в усилении транзита по кишечнику является снижение времени распространения фазы III ММК из ДПК в тощую кишку.
4. Впервые установлено, что после абдоминальных вмешательств основной вклад в подавление распространения ММК по тонкой кишке вносит усиление тормозной неадренергической нехолинергической импульсации, главным медиатором которой служит NO.
5. Впервые показано, что после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии в отсутствие ММК наблюдается появление гигантских мигрирующих сокращений (ГМС), которые обеспечивают ускоренное продвижение содержимого по кишечнику.
6. Впервые показано, что после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии неостигмин не вызывает усиления антродуоденальной координации, не нормализует распространение ММК из ДПК в тощую кишку и транзит по кишечнику. Более того, введение неостигмина вызывает значительную спастическую активность в тонкой кишке и ГМС.
7. Впервые показано, что после абдоминальных вмешательств и в условиях эндотоксемии домперидон оказывает стимулирующее влияние не только на моторную функцию гастродуоденальной зоны, но и тощей кишки.
8. Установлена эффективность использования домперидона и тримебутина для стимуляции моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ после абдоминальных вмешательств вне зависимости от наличия или отсутствия эндотоксемии. Эти прокинетики ускоряют сроки восстановления электрической активности желудка, ДПК и тощей кишки с появлением ММК, способствуют нормализации антродуоденальной координации и эвакуаторной функции кишечника.

Положения, выносимые на защиту

1. В норме в межпищеварительном периоде основными показателями согласованной работы органов ЖКТ являются антродуоденальная координация и мигрирующий миоэлектрический комплекс (ММК). Время распространения фазы III ММК по тонкой кишке, обеспечивающей нормальную пропульсивную перистальтику, определяет скорость и организацию транзита содержимого по кишечнику.
2. После абдоминальных вмешательств нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ проявляются снижением антродуоденальной координации, подавлением пропульсивной перистальтики с исчезновением фазы III ММК в тонкой кишке и сохранением некоординированных сокращений тонкой кишки, обеспечивающих минимальное продвижение содержимого по кишечнику. В блокаде пропульсивной перистальтики, ведущую роль играют усиление тор-

мозной импульсации и активация ноцицептивных путей. Основной вклад в подавление распространения ММК по тонкой кишке вносит усиление неадренергической нехолинергической импульсации, главным медиатором которой служит NO.

3. После абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии в отсутствие ММК наблюдается появление гигантских мигрирующих сокращений (ГМС), которые обеспечивают ускоренное продвижение содержимого по кишечнику. В возникновении ГМС определенную роль играет активация холинергических нервных влияний.

4. Домперидон и тримебутин являются наиболее эффективными прокинетиками в связи с тем, что после абдоминальных вмешательств вне зависимости от наличия или отсутствия эндотоксемии они ускоряют сроки восстановления электрической активности желудка, ДПК и тощей кишки с появлением ММК, способствуют нормализации антродуоденальной координации и транзита содержимого по кишечнику.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение работы состоит в получении новых фундаментальных данных о механизмах организации моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки для осуществления координации в норме, а также о механизмах нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и о влиянии прокинетики различного механизма действия после абдоминальных вмешательств и в условиях эндотоксемии.

Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации корригирующих мероприятий по восстановлению моторно-эвакуаторной функции ЖКТ в послеоперационном периоде. При выборе средств стимуляции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ после абдоминальных вмешательств необходимо учитывать наличие или отсутствие эндотоксемии. В результате проведенных исследований установлено, что в ранние сроки после абдоминальных вмешательств стимуляцию моторно-эвакуаторной активности различных отделов ЖКТ следует проводить, используя следующие прокинетики – цизаприд, метоклопрамид, домперидон, пропранолол, L-NAME и тримебутин. Наиболее эффективными препаратами для стимуляции моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии являются домперидон и тримебутин. Анализ полученных экспериментальных данных позволил дать обоснованные практические рекомендации по использованию различных прокинетики после абдоминальных вмешательств и в условиях эндотоксемии.

Личное участие автора

Автором лично выбрана тема и разработана программа исследования, осуществлялось планирование и организация экспериментов по всем разделам

работы. Автор является основным участником экспериментальных исследований по изучению моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки в различных условиях. Лично автором организовано проведение и выполнение электрофизиологических исследований. Оперативная подготовка животных и проведение отдельных исследований выполнены совместно со специалистами лаборатории экспериментальной патологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Участие автора в накоплении, статистической обработке, анализе и обобщении материала составляет 100%.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы включены в планы лекций, семинарских и практических занятий для студентов Московского Государственного Университета прикладной биотехнологии. Материалы исследования используются в научно-исследовательской работе клинических подразделений и лаборатории экспериментальной патологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

По результатам исследования получены патенты Российской Федерации на изобретения: №2057483 от 10 апреля 1996 г. «Способ диагностики органов желудочно-кишечного тракта по его электромиограммам и устройство для его осуществления», №2317000 от 20 февраля 2008 г. «Устройство для исследования электрической активности желудочно-кишечного тракта в хронических экспериментах на крысах», №2317117 от 20 февраля 2008 г. «Способ мониторинга электрической активности желудочно-кишечного тракта в эксперименте».

Апробация работы

Материалы исследований были доложены и обсуждены на Четвертой, Пятой, Шестой, Девятой, Десятой, Одиннадцатой, Двенадцатой и Тринадцатой Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 1998, 1999, 2000, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007), на II Российском конгрессе по патофизиологии с международным участием (Москва, 2000), на городской научно-практической конференции «Вопросы диагностики и лечения кишечной непроходимости» (Москва, 2001), на симпозиуме «Функциональные методы исследования желудочно-кишечного тракта» (Москва, 2004), на VII Международном конгрессе «Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis» (Мюнхен, 2007), на VIII съезде научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2008), на VII Московской ассамблее «Здоровье столицы» (Москва, 2008).

Апробация диссертации состоялась 18 ноября 2008 года на научной конференции Проблемно-плановой комиссии «Заболевания органов брюшной полости и малого таза» научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В.Склифосовского.

Публикации

Основное содержание диссертационной работы отражено в 56 научных работах, из них 15 статей в центральной печати (12 – в журналах рекомендованных ВАК РФ) и 3 патента РФ на изобретения. Написана глава «Современные подходы к восстановлению моторной функции желудочно-кишечного тракта» в монографии А.С. Ермолова, Т.С. Поповой, Г.В. Пахомовой, Н.С. Утешева «Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). - М.: МедЭкспертПресс, 2005.- 460с.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 320 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 355 источников (67 отечественных и 288 зарубежных). Диссертация содержит 69 таблиц, иллюстрирована 44 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами были проведены 7 серий исследований на 518 крысах, включающих хронические эксперименты на 208 животных, по результатам которых была осуществлена компьютерная обработка 4986 электромиограмм (ЭМГ), и острые эксперименты на 310 животных (табл.1).

Эксперименты осуществлялись в соответствии с приказом Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 75 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм использования экспериментальных животных».

В период с 1999 по 2003 годы в экспериментах были использованы специальные технические средства, разработанные Л.Ф. Порядковым (1996, 2001, 2003). В дальнейшем были разработаны новые технические средства, а также методология для исследования электрической активности органов ЖКТ в хронических экспериментах на крысах (патенты РФ - №2317000 и №2317117).

Исследования организации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и влияния прокинетики проводили в условиях нормы, после лапаротомии и после лапаротомии в сочетании с внутривенным введением липополисахарида *Escherichia coli* serotype 055:B5 (ЛПС *E. coli*) («Sigma») в дозе 200 мкг/кг.

Прокинетики вводились в следующих дозировках: неостигмин (прозерин, ОАО «Фармстандарт-Октябрь») - 0,2 мг/кг, кальция пантотенат (ОАО «Фармстандарт-Октябрь») - 0,75 мг/кг, цизаприд (координакс, «Janssen Pharmaceutica») - 0,2 мг/кг, метоклопрамид (церукал, «AWD pharma») - 0,5 мг/кг, домперидон (мотилиум, «Janssen Pharmaceutica») - 0,5 мг/кг, пропранолол (анапри-

лин, ОАО «АЙ СИ ЭН Лексредства») - 0,15 мг/кг, L-NAME (L-ARGININE METHYL ESTER, «ICN Biomedicals Inc.») - 0,1 мг/кг, тримебутин (тамбутин, «Dae Han New Pharm. Co.») - 2,86 мг/кг.

Для проведения электрофизиологических хронических экспериментов крысам во время лапаротомии были вживлены игольчатые электроды в стенку антральной части желудка, начальной части ДПК и начальной части тощей кишки (15 см дистальнее связки Трейтца), а также зонд в начальный участок тощей кишки (10 см дистальнее связки Трейтца).

Электромиографию выполняли на аппаратном комплексе «Гастроинтестинальный монитор» (НИИ космического приборостроения, Москва). Записи электрической активности производились как в широкой полосе 0,03 – 100 Гц, так и в низкочастотном (медленные волны)- 0,03-1 Гц и высокочастотном диапазоне (спайковая активность)- 1-100 Гц.

Записи осуществляли ежедневно в течение часа в послеоперационном периоде. В сериях с введением прокинетиков записи проводили в течение трех часов - сначала регистрировали фоновую электрическую активность в течение часа, затем в зонд вводили прокинетические препараты и продолжали регистрацию еще два часа. В серии по исследованию организации моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ и влияния прокинетиков различного механизма действия в норме животным за 10-14 дней до экспериментов были вживлены зонд и электроды по вышеуказанной методике.

При анализе сигналов использовали оригинальную программу обработки данных, разработанную руководителем лаборатории автоматизированных систем управления лечебно-диагностическим процессом НИИ СП им. Н.В. Склифосовского канд. физ. мат. наук В.А. Васильевым и канд. биол. наук Я.Б. Азаровым. При анализе ЭМГ рассчитывали основные параметры электрической активности – медленные волны (МВ), спайковую активность и мигрирующий миоэлектрический комплекс (ММК).

Для оценки периода МВ применялся спектральный анализ тех интервалов ЭМГ желудка, ДПК и тощей кишки, которые содержали пиковые потенциалы на МВ. Оценка спайковой активности производилась двумя способами: 1) расчет процента МВ со спайковой активностью (характеристика количества сокращений за время наблюдения). В часовых записях подсчитывали количество МВ со спайковой активностью, умножали на 100 и делили на общее количество МВ; 2) расчет интенсивности спайковой активности с помощью алгоритма нелинейной фильтрации (патент РФ №2057483). Для цифрового и графического представления данных спайковой активности за 100% принимали фоновую спайковую активность и рассчитывали % активности от фоновых значений после воздействия для каждого животного. При оценке параметров ММК мы ориентировались на определения, которые дали Code G.F., Marlett J.A. (1975) и модифицированные нами для нашего эксперимента.

Таблица 1.

Материал исследования

серии экспериментов	Хронические эксперименты		Острые эксперименты
	Число животных	Количество ЭМГ	Число животных
1. Исследование организации моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ и влияния прокинетиков различного механизма действия в норме	30	720	45
2. Исследование динамики изменений моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ после абдоминальных вмешательств при благоприятном течении послеоперационного периода	10	210	10
3. Исследование влияния прокинетиков различного механизма действия на моторно-эвакуаторную функцию органов ЖКТ после абдоминальных вмешательств при благоприятном течении послеоперационного периода	48	1872	40
4. Исследование нарушений моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ после абдоминальных вмешательств при развитии послеоперационного перитонита	11	132	30
5. Исследование динамики изменений моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии при благоприятном течении послеоперационного периода	7	168	20
6. Исследование влияния прокинетиков различного механизма действия на моторно-эвакуаторную функцию органов ЖКТ после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии при благоприятном течении послеоперационного периода	43	1806	120
7. Исследование нарушений моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии при развитии послеоперационного перитонита	59	78	25
Всего	208	4986	310

- Период каждого цикла ММК (сек) - время от окончания одной фазы III до окончания следующей фазы III на одном электроде.
- Процент времени каждой из фаз ММК. В часовых записях подсчитывали длительность каждой из фаз ММК в секундах, затем длительность каждой фазы умножали на 100 и делили на период ММК. При отсутствии ММК в часовых записях подсчитывали длительность каждой фазы в секундах, затем длительность каждой фазы умножали на 100, и делили на 3600 сек (длительность записи).
- Продолжительность фазы III (сек) – расстояние от начала до конца фазы III на каждом электроде.
- Время распространения фазы III от ДПК к тощей кишке – время от окончания фазы III на ДПК до окончания фазы III на тощей кишке.
- Процент времени антродуоденальной координации это время модулированной частотой желудка спайковой активности на ДПК, деленное на продолжительность фазы II в ДПК.
- наличие – отсутствие ГМС – гигантских мигрирующих спайков, которые являются электрофизиологическими коррелятами ГМС – гигантских мигрирующих сокращений.
- наличие – отсутствие спастической активности.

В острых опытах проводили исследование кишечного транзита. Крысам *per os* вводили маркер Evans Blue («ICN Biomedicals Inc.») в количестве 0,1 мл (50 мг вещества растворяли в 1 мл 0,9% NaCl). Через 20 минут крыс усыпляли летальной дозой уретана. На вскрытии выделяли тонкую кишку (от пилоруса до слепой кишки), измеряли длину всей кишки и расстояние, которое прошел маркер за 20 минут. Индекс транзита - ИТ (выраженный в процентах), определяли как отношение расстояния, пройденного маркером к общей длине кишки, умноженное на 100 (B.Y. De Winter и соавт., 1999). В сериях с введением прокинетики сначала осуществляли введение препарата, через 40 минут вводили маркер Evans Blue, через 20 минут крыс усыпляли летальной дозой наркотического средства и проводили измерения ИТ по вышеуказанной методике.

Все данные в окончательном варианте представляли как медиану и перцентили – Me (25;75)% и для статистического анализа использовали непараметрические критерии. В электрофизиологических экспериментах для выявления достоверности действия препарата до и после воздействия в 1-й и 2-й час применяли непараметрический критерий – ранговый дисперсионный анализ по Фридману (Friedman –ANOVA). При анализе данных транзита по кишечнику до- и после введения препаратов был выбран непараметрический критерий Манна-Уитни. При исследовании динамики изменений параметров электрической активности и индекса транзита в послеоперационном периоде проводилось сравнение фоновых значений на каждые сутки после операции с нормальными значениями. В этом случае использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Характеристика моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки в норме и влияние прокинетиических препаратов различного механизма действия на ее организацию

В норме в желудке, ДПК и тощей кишке крыс происходит постоянная спонтанная генерация медленных волн (МВ), что создает условия для сократительной деятельности различных отделов ЖКТ. В экспериментах установлено, что для желудка частота МВ составляла 0,077 (0,072; 0,080) Гц, для ДПК - 0,64 (0,60; 0,67) Гц и для тощей кишки 0,53 (0,49; 0,54) Гц. При этом для изучаемых отделов тонкой кишки был характерен понижающийся проксимо-дистальный градиент частот. Известно, что именно спайковая электрическая активность связана с сократительной деятельностью гладких мышц ЖКТ (S.K. Sarna, 2006). Процент МВ со спайковой активностью является характеристикой количества сокращений за время наблюдения. В среднем в течение часа регистрации электрической активности этот показатель составил для желудка - 12,0 (9,8; 12,2)%, ДПК - 40,5 (38,9; 42,4)% и тощей кишки - 44,0 (42,1; 46,4)%.

В норме в межпищеварительном периоде электрическая активность тонкой кишки характеризуется выраженной ритмичностью с чередованием периодов покоя и активности и наличием ММК, который представляет собой мигрирующий фронт спайковой электрической активности, возникающий в ДПК и распространяющийся в тощую кишку. Период ММК в ДПК составлял 700 (620; 810) сек, и в тощей кишке 710 (680; 770) сек. В экспериментах установлено, что ММК состоял из трех фаз: покоя (фаза I) – МВ без пиковых потенциалов, нерегулярной активности (фаза II) – пиковые потенциалы возникали не на каждой МВ и регулярной ритмической активности (фаза III) – группы пиковых потенциалов возникали на каждой МВ. Основные параметры ММК представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Параметры ММК тонкой кишки крыс в норме

Параметры ММК	Отделы тонкой кишки	
	ДПК	Тощая кишка
фаза I – покоя, %	37,3 (35; 41,5)	35,6 (31,5; 40,1)
фаза II - нерегулярная активность, %	37,4 (36,8; 45)	43 (35; 44,1)
фаза III - регулярная активность %	22,9 (20; 25,2)	23,1 (21,1; 24,9)
Длительность фазы III, сек	175 (150; 180)	170 (160; 180)
Время распространения фазы III от ДПК к тощей кишке, сек	410 (320; 490)	

Антродуоденальная координация является важным показателем нормальной эвакуаторной деятельности, для которой характерна согласованная работа желудка и ДПК. В проведенных экспериментальных исследованиях установлено, что в межпищеварительном периоде в фазу нерегулярной активности на

ЭМГ ДПК перед началом регулярной фазы пиковые потенциалы возникали не хаотично, а формировались в группы пачек. Частота групп пачек соответствовала частоте желудка. Проведенный спектральный анализ этих интервалов ЭМГ желудка и ДПК показал, что на спектрограммах желудка наблюдался основной пик, представляющий частоту желудка – 0,074 (0,072; 0,092) Гц, что соответствовало его периоду МВ 13,1 (12,5; 13,9) сек. На спектрограммах ДПК наблюдались два пика – 0,68 (0,58; 0,70) Гц, характерный для основной частоты МВ ДПК и второй пик – 0,074 (0,072; 0,092) Гц, характерный для МВ желудка. Таким образом, на ЭМГ ДПК присутствовало два ритма – основной базальный ритм ДПК с периодом МВ 1,48 (1,47; 1,69) сек и модулирующий ритм с периодом МВ желудка 13,1 (12,5; 13,9) сек. Таким образом, сокращения двух органов – желудка и ДПК, работающих на различных частотах координировались посредством возникновения на ЭМГ ДПК желудочного ритма. Такая организация электрической активности желудка и ДПК – антродуоденальная координация – наблюдалась в течение 17 (15; 18)% времени от продолжительности нерегулярной активности в ДПК.

В экспериментах установлено, что введение прокинетических препаратов в межпищеварительном периоде в норме изменяет организацию электрической активности желудка, ДПК и тощей кишки, что проявляется в изменениях спайковой активности, антродуоденальной координации, соотношения фаз ММК, а также времени распространения фазы III ММК в изучаемых отделах тонкой кишки. Кроме того, введение прокинетиков в различной степени изменяет скорость и характер эвакуации содержимого по кишечнику. Данные об изменении основных параметров моторно-эвакуаторной функции ЖКТ под влиянием прокинетиков представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, неостигмин, кальция пантотенат, метоклопрамид, цизаприд, домперидон и пропранолол приводили к ускорению кишечного транзита, в то время как L-NAME и тримебутин не изменяли его. Анализ изменений параметров электрической активности органов ЖКТ после введения прокинетиков показал, что повышение спайковой активности в различных отделах ЖКТ не играет решающей роли в усилении кишечного транзита, т.к. препараты, ускоряющие транзит в различной степени влияют на спайковую активность. Усиление антродуоденальной координации также не влияет на ускорение транзита по кишечнику. Это объясняется противоположным влиянием на антродуоденальную координацию прокинетиков, вызывающих ускорение транзита.

Наиболее значимым фактором в усилении транзита по кишечнику является уменьшение времени распространения фазы III ММК. Этот показатель снижался при введении всех прокинетиков, которые вызывали ускорение транзита по кишечнику. При этом характер перемещения содержимого отличался. Так, наблюдалось значительное снижение времени распространения фазы III ММК при введении неостигмина (220 (210; 300) сек, $p < 0,01$) и кальция пантотената (235 (180; 300) сек, $p < 0,01$), что приводило к неравномерному перемещению содержимого с появлением «пробросов» (рис. 1).

Таблица 3.

Влияние прокинетики на различные параметры моторно-эвакуаторной функции ЖКТ в норме

Прокинетики	Спайковая активность			Антро-дуоденальная координация	Время распространения фазы III ММК	ИТ
	Желудок	ДПК	Тощая кишка			
неостигмин	↑	↑	↑	↓	↓↓	↑
кальция пантотенат	↑	↑	↑	↓	↓↓	↑
цизаприд	↓	↓	↑	↑	↓	↑
метоклопрамид	↓	0	0	↑	↓	↑
домперидон	↑	↑	0	↑	↓	↑
пропранолол	↑	↓	↓	↑	↓	↑
L-NAME	↑	↑	↑	↓	0	0
тримебутин	↑	↓	↓	↑	0	0

Примечание: 0 – значение параметра статистически значимо не изменилось, ↑ или ↓ - значения параметра статистически значимо соответственно повышено или понижено.

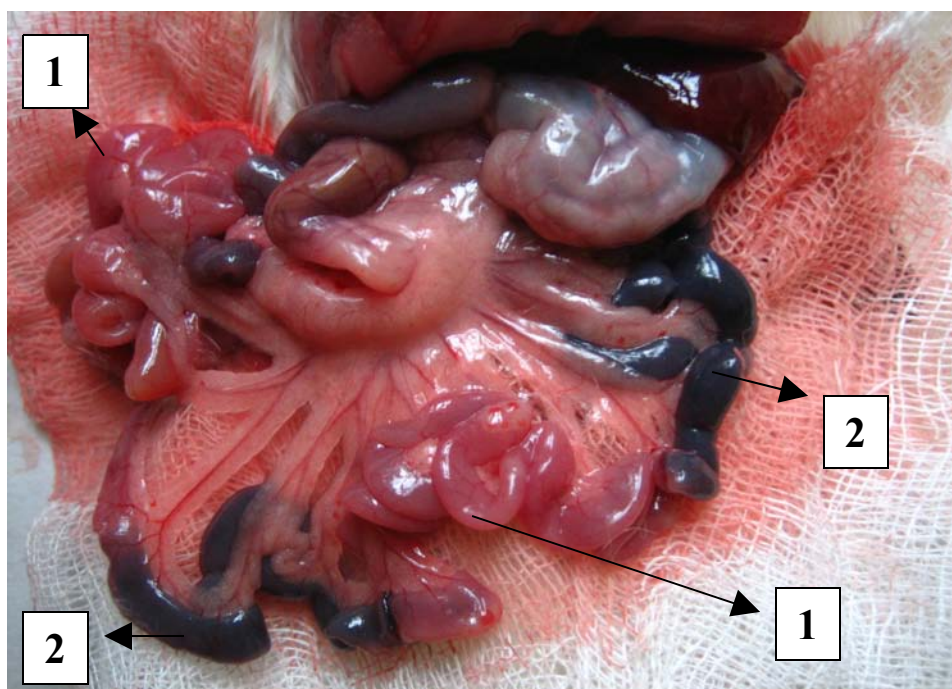


Рис.1. Характер транзита по кишечнику после введения неостигмина - неравномерное перемещение маркера с наличием «пробросов».

- 1- сегмент тонкой кишки без маркера
- 2- сегмент тонкой кишки, заполненный маркером

Метоклопрамид, цизаприд, домперидон и пропранолол приводили к небольшому, но достоверному уменьшению времени миграции фазы III и ускорению транзита, сопровождающимся равномерным перемещением содержимого по кишечнику. Введение L-NAME и тримебутина не вызывало статистически значимых изменений времени распространения фазы III ММК и не влияло на транзит по кишечнику.

Таким образом, в межпищеварительном периоде в норме ускорение транзита кишечного содержимого происходит за счет уменьшения времени распространения фазы III ММК, что достигается воздействием на различные механизмы – β -адренергические (пропранолол), холинергические (неостигмин, кальция пантотенат), серотонинергические (цизаприд, метоклопрамид), допаминергические (домперидон, метоклопрамид). Блокада неадренергических нехолинергических нервных (NANC) путей - (L-NAME) и активация опиатных рецепторов (тримебутин) не влияла на время распространения фазы III ММК и не приводила к ускорению транзита по кишечнику.

Механизмы моторно-эвакуаторных нарушений желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция после абдоминальных вмешательств

У животных, благополучно перенесших оперативное вмешательство с имплантацией трех пар электродов и зонда в тощую кишку была исследована динамика изменений электрической активности желудка, ДПК и тощей кишки в послеоперационном периоде (1-6 сутки).

В первые сутки после операции на ЭМГ всех исследуемых отделов ЖКТ отмечалось снижение процента МВ со спайковой активностью во всех отделах ЖКТ и уменьшение показателя антродуоденальной координации. На ЭМГ желудка помимо основной частоты регистрировались единичные эпизоды тахикардии. Электрическая активность ДПК и тощей кишки была представлена фазами покоя и нерегулярной активности. Причем продолжительность нерегулярной активности превышала продолжительность покоя в обоих отделах. Фазы III не наблюдалось ни в ДПК, ни в тощей кишке (рис.2).

На вторые сутки после операции на ЭМГ желудка эпизоды тахикардии отсутствовали. Показатель антродуоденальной координации был снижен по сравнению с нормой. Процент МВ со спайковой активностью в желудке и ДПК оставался сниженным, в то время как в тощей кишке - 40,4 (40,0; 42,6)%, $p > 0,05$ этот показатель соответствовал норме. Продолжительность времени нерегулярной активности в ДПК оставалась высокой, а продолжительность времени покоя была снижена относительно нормы. На ЭМГ тощей кишки появлялась фаза III – регулярной активности, однако ее длительность была снижена относительно нормы – 140 (120; 150) сек, $p < 0,05$. Хотя на ЭМГ тощей кишки присутствовали все фазы ММК, однако их последовательность была нарушена.

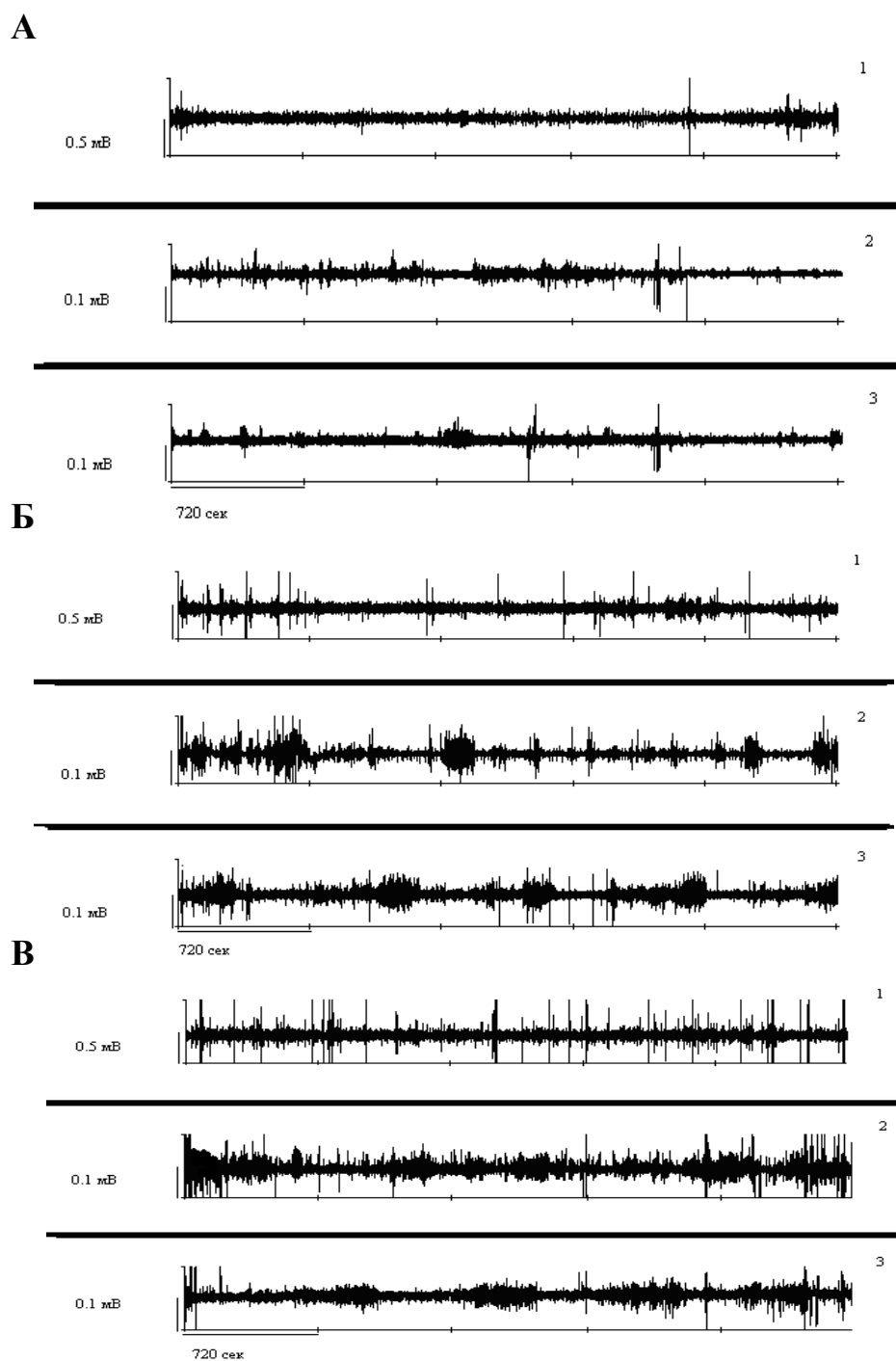


Рис. 2. Динамика восстановления электрической активности желудка (1), ДПК (2) и тощей кишки (3) после абдоминальных вмешательств.

А - 1 сутки после операции; Б - 3 сутки после операции; В - 5 сутки после операции.

К третьим суткам после операции процент МВ со спайковой активностью в желудке повышался, но не достигал нормальных значений - 7,5 (6,0; 7,9)%, $p < 0,01$, в то время как в ДПК этот показатель соответствовал норме - 38,9 (36,0; 39,8)%, $p > 0,05$. Показатель антродуоденальной координации повышался, но был снижен по сравнению с нормой и составлял 12 (9; 14)%, $p < 0,05$. Обращало внимание присутствие на ДПК и тощей кишке всех фаз ММК. Однако, соотношения в длительности фаз и их очередности в ДПК было нарушено, в то время как в тощей кишке не отличалось от нормы. Процент времени регулярной активности в ДПК был снижен за счет снижения длительности фазы III, которая составляла 90 (75; 110) сек, $p < 0,001$. В тощей кишке длительность фазы III не отличалась от нормальных значений и составляла 165 (150; 190) сек, $p > 0,05$. Следует отметить, что не каждая фаза III распространялись из ДПК в тощую кишку. Возможно, такая несинхронизованная работа ДПК и тощей кишки была связана с различной длительностью фазы III в этих отделах ЖКТ.

К четвертым суткам после операции процент МВ со спайковой активностью в желудке и показатель антродуоденальной координации оставались ниже нормы. В ДПК продолжительность фаз миоэлектрического комплекса соответствовала норме, однако их последовательность была нарушена. У некоторых животных встречалась укороченная фаза III длительностью 80 (70;100) сек, а также сдвоенная фаза III – т.е. в течение 70-80 сек наблюдались регулярные пачки пиковых потенциалов, затем 3-4 периода МВ без пиковых потенциалов, и затем снова в течение 70-80 сек регистрировались регулярные пачки пиковых потенциалов. В тощей кишке параметры миоэлектрического комплекса и соотношения его фаз соответствовали норме. При миграции фазы III из ДПК в тощую кишку время ее распространения также не отличалось от нормы и составляло 380 (310; 400) сек, $p > 0,05$. Так же как и на 3 сутки не каждая фаза III в тощей кишке мигрировала из ДПК.

На пятые сутки происходила нормализация спайковой активности желудка, процент МВ со спайковой активностью не отличался от здоровых животных - 10,1 (9,4; 10,3)%, $p > 0,05$. Также наблюдалось восстановление антродуоденальной координации, процент которой составлял 15 (13; 18)%, $p > 0,05$.

К пятым, а у некоторых животных к шестым суткам происходила нормализация временных соотношений между фазами ММК в ДПК и синхронизация его с тощей кишкой. Время распространения ММК от ДПК к тощей кишке соответствовало норме.

Таким образом, восстановление электрической активности желудка и тонкой кишки проходило через ряд последовательных стадий, начиная от появления единичных пиковых потенциалов, пачек пиковых потенциалов, сначала слабой, затем сильной интенсивности, формирования фазы III в отделах тонкой кишки, сначала хаотичной, а затем все более стабильной, и в конце концов восстановления ММК, распространяющегося от ДПК к тощей кишке. Появление стабильного ММК и восстановление антродуоденальной координации на пятые сутки после операции свидетельствовало о нормализации координиро-

ванного распространения сокращений. Необходимо отметить, что нормализация сокращений происходила по направлению от дистальных отделов ЖКТ к проксимальным, т.е. сначала восстанавливалась спайковая электрическая активность тощей кишки, затем ДПК и в последнюю очередь желудка. При этом восстановление сократительной способности желудка совпадало по времени с нормализацией антродуоденальной координации и распространяющегося ММК от ДПК к тощей кишке.

При исследовании динамики транзита по кишечнику в первые сутки после операции выявлено, что индекс транзита (ИТ) был достоверно снижен по сравнению с нормой и составлял 23,1 (22,3; 26,9)%, $p < 0,05$. Маркер постепенно заполнял кишку, «пробросов» маркера не наблюдалось. На вторые сутки после операции транзит по кишечнику восстанавливался, ИТ достоверно не отличался от нормы – 33,6 (30,0; 34,2), $p > 0,05$. При осмотре органов брюшной полости не было обнаружено каких либо выраженных изменений.

Сопоставление динамики восстановления электрической активности ЖКТ и транзита кишечного содержимого у животных с благоприятным течением послеоперационного периода позволило выявить, что несмотря на значительные нарушения электрической активности желудка, ДПК и тощей кишки, нормализация эвакуаторной функции кишечника происходит уже на 2 сутки после операции. В связи с тем, что в эти сроки происходит восстановление процента МВ со спайковой активностью в тощей кишке и появление фазы III ММК в этом участке ЖКТ как основного маркера пропульсивной активности можно полагать, что нормальное обеспечение продвижения содержимого на 2 сутки после операции осуществляется, главным образом, за счет моторной функции тощей кишки. Более ранняя нормализация некоторых параметров моторики тощей кишки по сравнению с гастродуоденальной зоной, свидетельствует о большей автоматии тощей кишки по сравнению с желудком и ДПК. Таким образом, при благоприятном течении послеоперационного периода достаточно быстро происходит нормализация сократительной способности тощей кишки и восстановление эвакуаторной деятельности тонкого кишечника, однако нормализация ММК, отражающей координированность работы исследуемых отделов ЖКТ, происходит в более поздние сроки.

В связи с тем, что уже со вторых суток начиналось восстановление ММК в тощей кишке, то с целью выявления механизмов, лежащих в блокаде ММК был проведен анализ действия прокинетиков, воздействующих на различные рецепторы желудка и тонкой кишки в первые сутки. Различные препараты стимулировали различные фазы (II и/или III) миоэлектрического комплекса тонкой кишки, что выражалось в усилении либо непропульсивной, либо пропульсивной перистальтики. Так, активация возбуждающих холинергических влияний путем введения неостигмина и кальция пантотената приводила в основном к стимуляции фазы II. Активация серотониновых рецепторов путем введения цизаприда также приводила к стимуляции фазы II, однако в отличие от прозерина и кальция пантотената наблюдались короткие распространяющиеся всплески спайковой активности от ДПК к тощей кишке. Обладая двойным стимулирую-

щим действием на моторику ЖКТ, т.е. подавляя тормозные и усиливая возбуждающие влияния, метоклопрамид вызывал усиление фазы II в ДПК, а в тощей кишке наблюдалась появление фазы III. Блокада различных ингибиторных путей с помощью домперидона, пропранолола, L-NAME и тримебутина вызывала появление фазы III регулярной ритмической активности как в ДПК, так и в тощей кишке. При этом наиболее ярко такая стимуляция проявлялась при блокаде NANC путей, когда введение L-NAME, вызывало появление ММК, распространяющегося от ДПК к тощей кишке уже в 1 сутки после операции (рис.3).

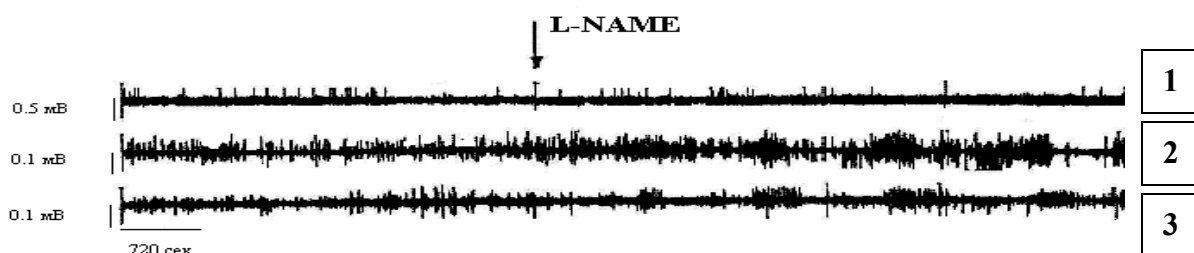


Рис.3. Изменения электрической активности желудка (1), двенадцатиперстной (2) и тощей кишки (3) при введении в тощую кишку L-NAME в первые сутки после операции. Стрелкой показан момент введения препарата.

Таким образом, после абдоминальных вмешательств в блокаде фазы III ММК в ДПК и тощей кишке ведущую роль играет усиление тормозной импульсации (т.е. адренергических, допаминергических и NANC путей), и активация модулирующих энкефалинергических влияний. Основной вклад в подавление распространения ММК по тонкой кишке вносит усиление импульсации NANC путей, главным медиатором которой служит NO.

Как видно из таблицы 4, все препараты приводят к нормализации транзита по кишечнику в первые сутки после операции. Анализ изменений различных параметров моторной функции при введении прокинетики позволил выявить за счет каких изменений в организации моторной активности происходит нормализация транзита по кишечнику. Все препараты в различной степени влияли на интенсивность спайковой активности в различных отделах ЖКТ и антроуденальную координацию. Усиление кишечного транзита до нормальных значений под действием различных прокинетики происходило за счет определенной организации моторной функции тонкой кишки. Неостигмин и кальция приводили к нормализации транзита кишечного содержимого за счет появления редких гигантских мигрирующих сокращений (ГМС), сопровождающихся как правило, значительными «пробросами» инертного маркера. Цизаприд вызывал усиление транзита за счет стимуляции нерегулярной активности с особым образом организованными распространяющимися сокращениями. Метоклопрамид приводил к усилению транзита кишечного содержимого за счет стимуляции фазы III тощей кишки. Введение домперидона, пропранолола, L-NAME и тримебутина вызывало усиление транзита кишечного содержимого за счет стимуляции фазы III как в ДПК, так и в тощей кишке.

Анализ эффективности прокинетиков в нормализации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ позволил дать обоснование их применения в раннем послеоперационном периоде (табл.4).

Введение неостигмина и кальция пантотената в ранние сроки после операции приводило к восстановлению транзита по кишечнику в первые сутки, однако, при их применении не выявлялось ускорение сроков нормализации антродуоденальной координации и распространения ММК из ДПК в тощую кишку. Кроме того, введение этих препаратов вызывало спастическую активность тонкой кишки и ГМС.

Таблица 4.

Эффективность применения прокинетиков для коррекции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ после абдоминальных вмешательств

Прокинетики	Сроки нормализации транзита по кишечнику, сутки п/о	Наличие -отсутствие ГМС	Наличие -отсутствие спастических сокращений	Сроки нормализации антродуоденальной координации, сутки п/о	Сроки нормализации ММК, сутки п/о
контроль	2	-	-	5	5-6
неостигмин	1	+	+	5	5-6
кальция пантотенат	1	+	+	5	5-6
цизаприд	1	-	+/-	3	3
метоклопрамид	1	-	+	3	4
домперидон	1	-	-	2	4
пропранолол	1	-	-	3	4
L-NAME	1	-	-	5	3
тримебутин	1	-	-	3	4

Введение цизаприда и метоклопрамида, несмотря на появление спастической активности, приводило к нормализации транзита и способствовало более раннему восстановлению антродуоденальной координации (3 сутки) с появлением распространяющегося ММК на 3 и 4 сутки после операции соответственно. Введение домперидона, пропранолола и тримебутина способствовало более раннему восстановлению транзита по кишечнику, антродуоденальной координации (2-3 сутки) и появлению распространяющегося ММК на 4 сутки после операции. Применение L-NAME оказалось эффективным в ускорении сроков нормализации транзита по кишечнику, в появлении ММК на 3 сутки, но не влияло на сроки восстановления антродуоденальной координации.

Механизмы моторно-эвакуаторных нарушений желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии

У животных, благополучно перенесших оперативное вмешательство с имплантацией трех пар электродов и зонда в тощую кишку, а также интраоперационным введением в бедренную вену 200 мкг/кг раствора липополисахарида E.coli, была исследована динамика изменений электрической активности желудка, ДПК и тощей кишки в послеоперационном периоде (1-8 сутки).

В первые сутки после операции в фоновых записях отмечалось снижение процента МВ со спайковой активностью во всех отделах ЖКТ и уменьшение показателя антродуоденальной координации. На ЭМГ желудка помимо основной частоты регистрировались периоды тахикардии, процент которых составил 25 (20; 27)%. Электрическая активность ДПК и тощей кишки была представлена фазами покоя и нерегулярной активности. Фаза III - регулярной активности отсутствовала. Продолжительность нерегулярной активности превышала продолжительность покоя в обоих отделах. На ЭМГ ДПК, так и на ЭМГ тощей кишки возникали длительные разряды пиковых потенциалов превышающих в 1,5-2 раза период МВ - спастическая активность.

На вторые и третьи сутки после операции отмечались сниженные показатели спайковой активности во всех отделах ЖКТ. При этом на ЭМГ желудка число эпизодов тахикардии на вторые сутки сокращалось и составляло 12 (10;14)%, а к третьим суткам их не наблюдалось. Показатель антродуоденальной координации был значительно ниже нормы. На ЭМГ ДПК и тощей кишки преобладала нерегулярная активность. Фаза III регулярной активности отсутствовала в обоих отделах тонкой кишки. Основной характерной особенностью в эти сроки явилось появление на ЭМГ ДПК и тощей кишки пачек высокоамплитудных пиковых потенциалов, превышающих по амплитуде обычные пиковые потенциалы в 2-4 раза. Период длительности пачек пиковых потенциалов составлял 3,5- 4 сек, т.е. превышал период МВ в 1,5 – 2 раза. В основном, такие высокоамплитудные пачки пиковых потенциалов возникали одновременно на ДПК и тощей кишке (спастическая активность). Однако, наблюдались и распространяющиеся высокоамплитудные пачки пиковых потенциалов - ГМС, количество которых в течение часа составляло от 2 до 4 (рис. 4). У одних животных такая активность занимала до 20% времени регистрации электрической активности, у других – такой режим активности регистрировался практически постоянно.

На четвертые сутки отмечались сниженные показатели спайковой активности в гастродуоденальной зоне, в то время как в тощей кишке процент МВ со спайковой активностью соответствовал норме - 43,6 (42,9; 44,5)%, $p > 0,05$. Показатель антродуоденальной координации был снижен до 9,0 (8,0; 12,0)%, $p < 0,05$. На ЭМГ ДПК и тощей кишки ГМС не отмечалось. Наблюдалось формирование ММК. В ДПК и тощей кишке присутствовали все фазы комплекса, однако их продолжительность и очередность была нарушена.

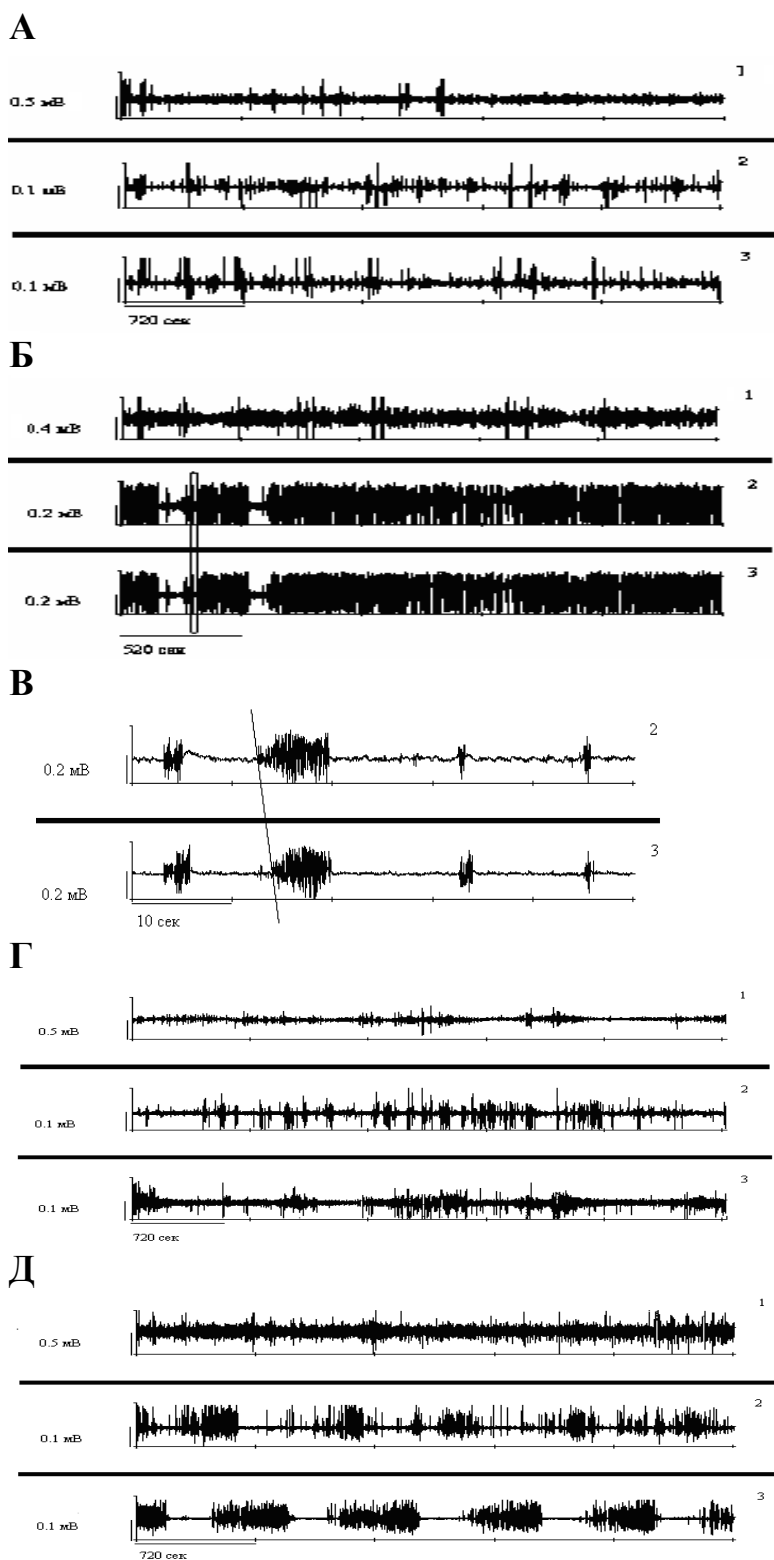


Рис. 4. Динамика электрической активности желудка, ДПК и тощей кишки после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии. А – 1 сутки; Б - 2 сутки; В - фрагмент записи 2 сутки, показывающий миграцию высокоамплитудных пиковых потенциалов от ДПК к тощей кишке и пачки пиковых потенциалов, возникающих одновременно на ДПК и тощей кишке; Г – 4 сутки; Д – 8 сутки. желудок - 1, ДПК – 2, тощая кишка – 3.

В основном генерация фазы III была независима в ДПК и тощей кишке. Однако, наблюдались единичные распространяющиеся фазы, при этом время их распространения не отличалось от нормальных значений - 330 (300; 370) сек, $p > 0,05$.

На шестые сутки процент МВ со спайковой активностью желудка по-прежнему был ниже нормы - 8,5 (7,6; 9,1)%, $p < 0,05$, в то время как в ДПК и тощей кишке не отличался от здоровых животных. Показатель антродуоденальной координации не соответствовал нормальным значениям и составлял 12 (11; 14)%, $p < 0,05$. В ДПК и тощей кишке наблюдались все фазы ММК. Однако, если в тощей кишке параметры фаз комплекса не отличались от нормальных значений, то в ДПК наблюдалось уменьшение процента времени регулярной активности со снижением длительности фаз III. При этом не все фазы III мигрировали из ДПК в тощую кишку. Время распространения мигрирующих фаз не отличалось от нормы.

К восьмым суткам процент МВ со спайковой активностью во всех исследуемых отделах ЖКТ соответствовал норме. Показатель антродуоденальной координации не отличался от нормальных значений и составлял 16,5 (15; 18)%, $p > 0,05$. Наблюдался ММК, распространяющийся от ДПК к тощей кишке. Его параметры соответствовали нормальным значениям.

При исследовании динамики транзита по кишечнику были получены следующие результаты (рис. 5). На первые сутки прохождение маркера по тонкой кишке было значительно замедлено, ИТ достоверно снижался. На вторые сутки, напротив, наблюдалось ускорение транзита, ИТ был достоверно выше нормы.

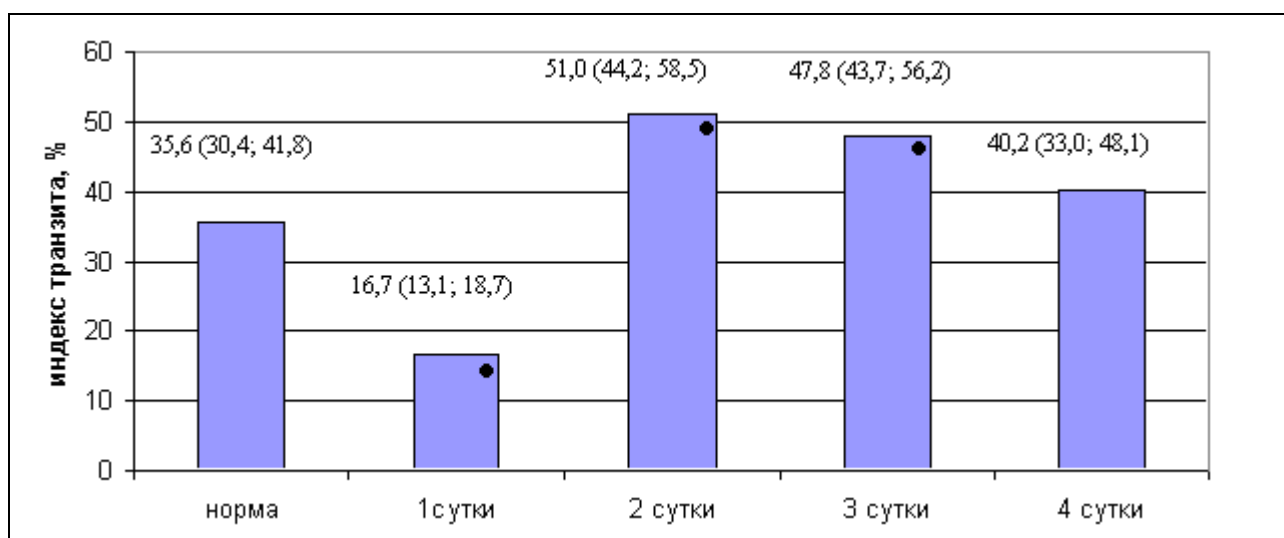


Рис. 5. Динамика восстановления транзита инертного маркера по кишечнику после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии.

● – достоверность отличий от нормы, $p < 0,05$.

При этом обнаружено увеличение расстояния, пройденного маркером по кишке с наличием «пробросов», т.е. пустых участков кишки, незаполненных маркером. Длина таких «пробросов» составляла 10-20 см. На третьи сутки повышенный транзит с наличием «пробросов» маркера сохранялся. На четвертые сутки значения ИТ не отличались от нормальных значений. При этом наблюдалось гомогенное заполнение маркером тонкой кишки без наличия «пробросов».

При оценке макроскопических изменений органов брюшной полости было обнаружено, что в первые сутки наблюдалось разной степени выраженности отечность и вздутие петель тонкой кишок с расширением их просветов и наличием газа, вздутие различных участков толстой кишки (особенно слепой). На вторые и третьи сутки вздутие отдельных петель кишок сохранялось и отмечалось инъецирование сосудов серозной оболочки и гиперемия брыжейки, выявлялись четко очерченные выпуклые пейеровы бляшки. К четвертым суткам какие-либо проявления воспалительной реакции практически отсутствовали.

Сопоставление данных электрической активности исследуемых отделов ЖКТ и транзита кишечного содержимого позволило выявить за счет каких изменений электрической активности наблюдается замедление или ускорение транзита. Так, в первые сутки после операции значительное подавление кишечного транзита связано во-первых, с наличием значительного процента тахикардий желудка, т.е. неспособности его генерировать нормальные сокращения; во-вторых, со значительным снижением антродуоденальной координации и отсутствием ММК, и, наконец, наличием в эти сроки спастических сокращений тонкой кишки, которые также не способствуют продвижению содержимого по кишечнику. На вторые и третьи сутки наблюдалось усиление транзита по кишечнику. Наблюдались «пробросы» маркера на значительные расстояния, что свидетельствовало о такой организации сократительной активности, при которой маркер практически мгновенно проходил определенный участок кишки. ММК отсутствовал, а электрическая активность ДПК и тощей кишки была представлена появлением ГМС. Необходимо отметить, что ГМС в норме встречаются 1-2 раза в сутки в подвздошной кишке и отсутствуют в верхних отделах тонкой кишки. В патологических условиях, например, при воспалении, частота ГМС резко увеличивается, при этом ГМС могут начинаться в ДПК и быстро распространяться вдоль всей тощей кишки в подвздошную (М.М. Shuster et al., 2002). Несмотря на сниженную электрическую активность желудка и антродуоденальную координацию, нормализация эвакуаторной функции кишечника наблюдалась на четвертые сутки после операции. Нормальный транзит по кишечнику в эти сроки обеспечивался за счет восстановления сократительной активности тонкой кишки и появления пропульсивных паттернов перистальтики в виде фазы III ММК в ДПК и тощей кишке.

В связи с тем, что в первые трое суток наблюдались значительные нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, с целью выявления механизмов, лежащих в основе блокады ММК и появления ГМС, а также нарушения транзита по кишечнику, был проведен анализ влияния прокинетиков в эти сроки.

В первые сутки прокинетики, действующие на подавление ингибиторных влияний, такие как домперидон, пропранолол и L-NAME, а также модулятор моторики тримебутин вызвали содружественное усиление интенсивности спайковой активности желудка, ДПК и тощей кишки. В то время как препараты, усиливающие возбуждающее действие, вызывали различную степень стимуляции исследуемых отделов ЖКТ. Так, неостигмин не влиял на гастродуоденальную зону, а усиливал спайковую активность только в тощей кишке (рис. 6). При этом кальция пантотенат повышал интенсивность спайковой активности в гастродуоденальной зоне и не влиял на тощую кишку.

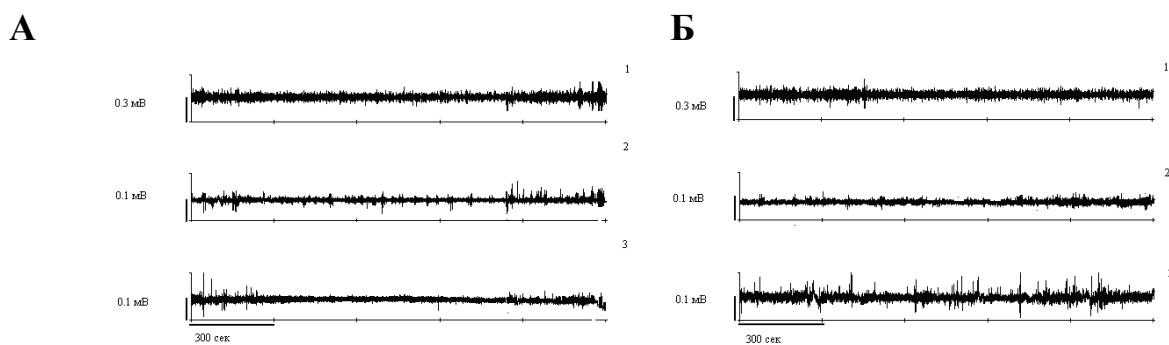


Рис. 6. Изменения электрической активности желудка (1), ДПК (2) и тощей кишки (3) до (А) и после (Б) введения неостигмина в первые сутки после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии.

Под влиянием цизаприда (5НТ-4-агониста) усиливалась активность гастродуоденальной зоны, но не реагировала тощая кишка, а при воздействии метоклопрамида (5НТ-4-агониста и Д-2-антагониста) усиливалась активность желудка и тощей кишки, и не стимулировалась ДПК. По-видимому, тощая кишка оказывается чувствительной к блокаде Д₂ рецепторов, ДПК – к стимуляции 5НТ-4 рецепторов, а желудок - к блокаде Д₂ рецепторов и к стимуляции 5НТ-4 рецепторов.

Что касается организации электрической активности ДПК и тощей кишки, введение неостигмина и кальция пантотената не вызывало фазу III ММК, введение цизаприда вызывало фазу III ММК только в ДПК, введение метоклопрамида, домперидона и пропранолола вызывало фазу III ММК только в тощей кишке, и лишь введение L-NAME вызывало появление фазы III ММК в двух отделах. Таким образом, за блокаду пропульсивной активности тонкой кишки в первые сутки после операции отвечают ингибиторные NANC пути.

При анализе изменений транзита по кишечнику под влиянием прокинетиков в первые сутки после операции было установлено, что введение кальция пантотената, цизаприда, домперидона, L-NAME и тримебутина приводило к нормализации транзита по кишечнику (рис.7а). Неостигмин и метоклопрамид усиливали транзит, но значения ИТ не достигали нормы. Пропранолол усиливал транзит значительно выше нормы.

Анализ данных показал, что общим для всех прокинетиков, вызывающих нормализацию транзита в первые сутки явилось усиление спайковой электрической активности в гастродуоденальной зоне в сочетании со стимуляцией мигрирующей фазы III из ДПК в тощую кишку и/или стимуляцией нерегулярной активности с особым образом организованными распространяющимися сокращениями.

Увеличение транзита по кишечнику выше нормы при введении пропранолола обеспечивалось за счет усиления спайковой электрической активности во всех отделах ЖКТ, появления укороченных фаз III в тощей кишке, а также за счет стимуляции нерегулярной активности с особым образом организованными распространяющимися сокращениями. Значительное усиление как сократительной активности, так и транзита под влиянием пропранолола свидетельствует о повышенной чувствительности β -адренорецепторов и активизации адренергической импульсации в желудке и тонкой кишке в первые сутки после операции.

Увеличение интенсивности спайковой активности только в тощей кишке и повышения времени нерегулярной активности без распространяющихся сокращений и без стимуляции фазы III под влиянием неостигмина и метоклопрамида оказывается недостаточным для нормализации транзита в эти сроки.

Важно подчеркнуть, что во всех группах животных, которым проводилось введение прокинетиков уже на вторые сутки после операции в фоновых записях наблюдали появление фазы III как в ДПК, так и тощей кишке. Однако, лишь единичные фазы III распространялись из ДПК в тощую кишку.

На вторые сутки после введения прокинетиков наблюдалась различная степень стимуляции интенсивности спайковой активности в исследуемых отделах ЖКТ. Изменение транзита по кишечнику под влиянием прокинетиков осуществлялось за счет различной организации электрической активности органов ЖКТ.

Введение неостигмина не влияло на интенсивность спайковой активности исследуемых отделов ЖКТ, но приводило к сильной спастической активности. Повышение транзита выше нормальных значений происходило за счет генерации ГМС. Известно, что нейротрансмиттером ГМС является ацетилхолин (М.М. Shuster et al., 2002). Поэтому, можно полагать, что быстрая пропульсия кишечного содержимого связана с повышенным содержанием ацетилхолина в нейроэффektorных соединениях. Повышение транзита выше нормы при введении цизаприда и метоклопрамида осуществлялось за счет снижения времени распространения фазы III. Такая реакция на активацию 5HT-4 рецепторов может быть связана с тем, что при эндотоксемии происходит повышенная секреция серотонина (R.C. Spiller, 2002), а эндогенный серотонин, по-видимому, повышает чувствительность серотониновых рецепторов к их стимуляции. Введение кальция пантотената, напротив, увеличивало время распространения фазы III, при этом значения индекса транзита не достигали нормальных значений. Нормализация транзита по кишечнику достигалась введением домперидона, пропранолола, L-NAME и тримебутина, что было связано с нормальной скоростью распространения фазы III из ДПК в тощую кишку.

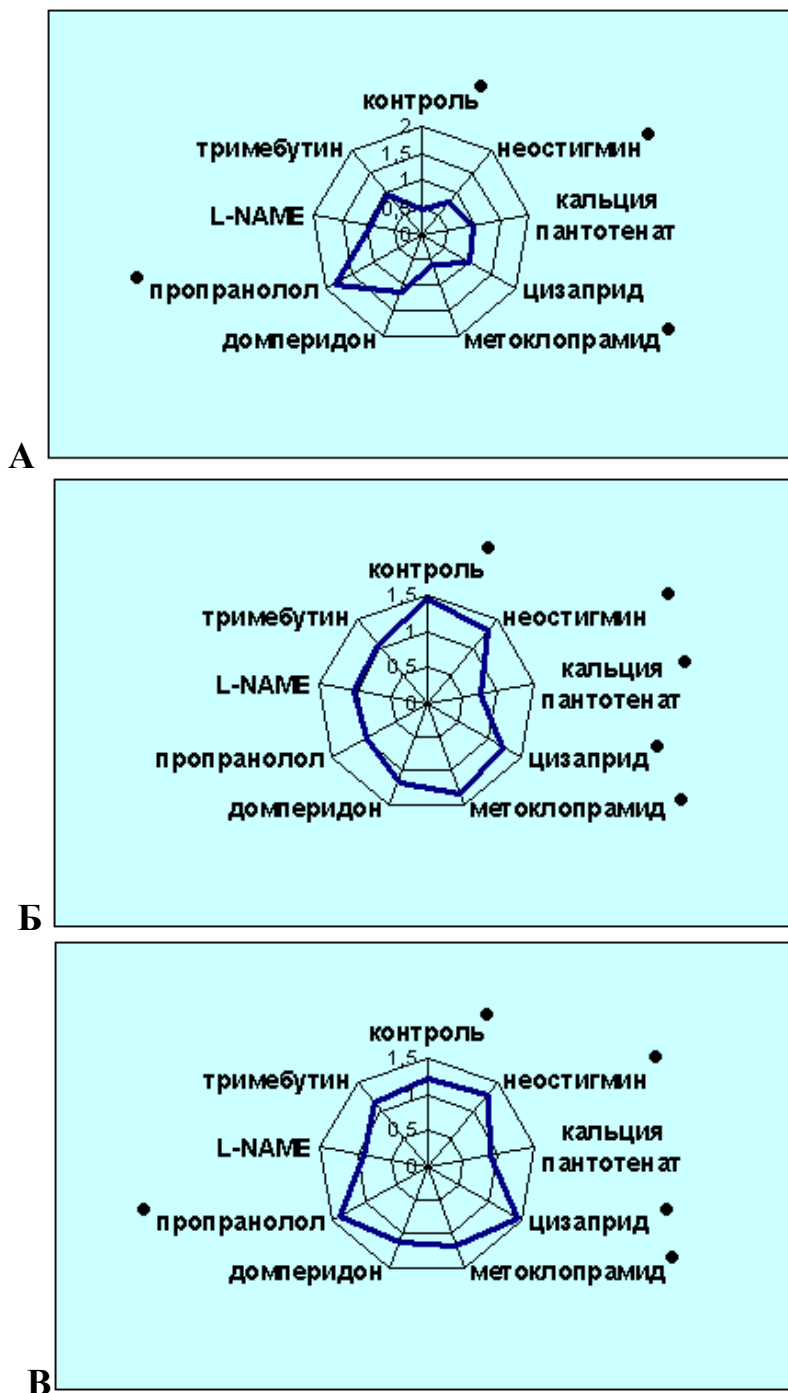


Рис. 7. Нормированные значения ИТ в контроле и под влиянием прокинетиков после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии (значения нормы приняты за 1).

А – первые сутки; Б – вторые сутки; В – третьи сутки.

● – достоверность отличий от нормы, $p < 0,05$.

Эти факты свидетельствуют о том, что усиление транзита по кишечнику выше нормы на вторые сутки после операции связано либо со снижением времени распространения фазы III, либо с появлением ГМС. При этом основную роль играет активация 5HT-4- серотониновых рецепторов и стимуляция холинергических возбуждающих влияний. В эти сроки только подавление ингибиторных влияний (β -адренергических, допаминергических и NANC путей), а также стимуляция опиатных рецепторов приводили к нормализации транзита по кишечнику (рис. 7б).

На третьи после операции введение неостигмина не влияло на интенсивность спайковой активности исследуемых отделов ЖКТ, но приводило к сильной спастической активности. Повышение транзита выше нормальных значений происходило за счет генерации ГМС. Повышение транзита выше нормы при введении цизаприда и метоклопрамида и пропранолола осуществлялось за счет снижения времени распространения фазы III. Интересно отметить, что цизаприд и метоклопрамид вызывали усиленную моторику ДПК. Кроме того, при введении цизаприда наблюдали единичные эпизоды спастической активности в тонкой кишке, а метоклопрамид приводил к значительной спастической активности. Необходимо отметить, у животных, которым проводилась стимуляция моторики пропранололом к третьим суткам наблюдалось значительное увеличение количества распространяющейся фазы III в ДПК и тощей кишке. При этом введение пропранолола в эти сроки приводило к еще большему увеличению регулярной активности. Нормализация транзита по кишечнику на третьи сутки после операции достигалась введением кальция пантотената, домперидона, L-NAME и тримебутина, что было связано с нормальной скоростью распространения фазы III из ДПК в тощую кишку (рис. 7в).

В целом, как видно из рисунка 7, только домперидон, L-NAME и тримебутин приводили к нормализации транзита во все исследуемые сроки после операции.

Анализ эффективности прокинетики в нормализации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ позволил дать обоснование применения прокинетики препаратов после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии (табл.5).

Итак, введение неостигмина в ранние сроки после операции в условиях эндотоксемии не влияет на интенсивность спайковой электрической активности гастродуоденальной зоны. Кроме того, его введение не вызывает усиления антродуоденальной координации и не нормализует распространение ММК из ДПК в тощую кишку, а также не способствует нормализации транзита по кишечнику. Более того, под влиянием неостигмина не только не происходит исчезновение патологических паттернов моторики, но напротив, неостигмин вызывает значительную спастическую активность и ГМС в тонкой кишке. Неостигмин не снижает гипермоторику ДПК и приводит к усиленной моторной активности тощей кишки на вторые и третьи сутки после операции.

Таблица 5.

Эффективность применения прокинетики для коррекции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии

Прокинетики	Наличие - отсутствие ГМС	Наличие -отсутствие спастических сокращений	Сроки нормализации антродуоденальной координации, сутки п/о	Сроки нормализации ММК, сутки п/о
контроль	+	+	8	8
неостигмин	+	+	8	8
кальция пантотенат	-	+	8	8
цизаприд	-	+/-	3	8
метоклопрамид	-	+	4	8
домперидон	-	-	2	4
пропранолол	-	+	4	8
L-NAME	-	-	8	5
тримебутин	-	-	3	4

Введение кальция пантотената эффективно лишь в первые сутки после операции, т.к. вызывает усиление моторики гастродуоденальной зоны, появление распространяющихся сокращений в тонкой кишке и нормализует транзит по кишечнику. Стимуляция кальцием пантотенатом на вторые и третьи сутки не является оптимальной, т.к. на вторые сутки усиление транзита по кишечнику оказывается недостаточным, а на третьи сутки несмотря на нормализацию транзита наблюдается значительная спастическая активность в тонкой кишке.

Введение цизаприда также эффективно лишь в первые сутки после операции, т.к. вызывает усиление моторики гастродуоденальной зоны и антродуоденальной координации, а также появление распространяющихся сокращений в тонкой кишке и нормализует транзит по кишечнику. Стимуляция цизапридом на вторые и третьи сутки приводит к усиленному транзиту по кишечнику, который сопровождается появлением гипермоторики в ДПК и спастической активности.

Введение метоклопрамида в ранние сроки после операции в условиях эндотоксемии не влияет на нормализацию транзита по кишечнику. При этом его введение в первые сутки не вызывает содружественного усиления интенсивности спайковой электрической активности гастродуоденальной зоны, что является важным в нормализации транзита в эти сроки. На вторые и третьи сутки при введении метоклопрамида наблюдается усиление транзита по кишечнику выше нормы, которое сопровождается появлением гипермоторики в ДПК. Кроме того, метоклопрамид вызывает значительную спастическую активность в тонкой кишке.

Введение домперидона в ранние сроки после операции в условиях эндотоксемии приводит к нормализации транзита по кишечнику на всех сроках после операции, вызывает нормализацию антродуоденальной координации уже на

вторые сутки и способствует ускорению восстановления координированной моторики, т.к. нормализует распространение ММК из ДПК в тощую кишку уже на четвертые сутки после операции.

Введение пропранолола в ранние сроки после операции в условиях эндотоксемии приводит к значительной стимуляции моторно-эвакуаторной активности органов ЖКТ. В первые сутки введение пропранолола усиливает транзит значительно выше нормы в связи с тем, что происходит усиление спайковой активности во всех исследуемых отделах ЖКТ, повышается антродуоденальная координация, и значительно увеличивается время активности тонкой кишки. Такая сильная стимуляция не является адекватной в первые сутки после операции. На вторые сутки введение пропранолола приводит к нормализации транзита по кишечнику, однако вызывает значительную спастическую активность в тонкой кишке. На третьи сутки под влиянием пропранолола происходит значительное усиление транзита по кишечнику, что сопровождается гипермоторикой ДПК и тощей кишки и уменьшением времени распространения фазы III. Кроме того, стимуляция пропранололом не укорачивает сроки восстановления ММК.

Введение L-NAME в ранние сроки после операции в условиях эндотоксемии приводит к нормализации транзита по кишечнику на всех сроках после операции. Кроме того, стимуляция L-NAME способствует ускорению сроков восстановления координированной моторики, т.к. нормализует распространение ММК из ДПК в тощую кишку на пятые сутки после операции. При этом, введение L-NAME не способствует нормализации электрической активности желудка и антродуоденальной координации. Однако, введение L-NAME возможно использовать в первые сутки после операции в связи с тем, что в эти сроки он вызывает усиление моторики всех исследуемых отделов ЖКТ и появление распространяющегося фронта регулярной активности из ДПК в тощую кишку, а также нормализует транзит по кишечнику.

Введение тримебутина в ранние сроки после операции в условиях эндотоксемии приводит к нормализации транзита по кишечнику на всех сроках после операции, вызывает нормализацию антродуоденальной координации уже на третьи сутки и нормализует распространение ММК из ДПК в тощую кишку уже на четвертые сутки после операции.

Особенности нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки при развитии послеоперационного перитонита

После абдоминальных вмешательств из 69 животных с установкой зонда и вживлением электродов погибло 11 в различные сроки (1-6 сутки) от развившегося и прогрессирующего перитонита, что составило 15,9% летальных исходов. После абдоминальных вмешательств в сочетании с введением ЛПС E.coli из 109 крыс с установкой зонда и вживлением электродов умерло 59 на 1-3 сутки, что составило 54,1% летальных исходов. При этом 23 крысы умерли в течение 24 часов после операции от молниеносного перитонита. Оставшиеся 36 животных погибли в течение 2-3 суток после операции от развившегося перито-

нита. Таким образом, проведение лапаротомии в сочетании с введением эндотоксина приводит к более быстрому развитию патологического процесса и большему числу летальных исходов.

Анализ моторно-эвакуаторной активности ЖКТ при развитии послеоперационного перитонита позволил выявить особенности нарушений в изучаемых отделах ЖКТ. Обнаружено, что по мере нарастания патологического процесса происходило снижение спайковой электрической активности ЖКТ по направлению от проксимальных отделов к дистальным, увеличение эпизодов тахикардий желудка, уменьшение показателя антродуоденальной координации, появление значительного количества эпизодов спастической активности (рис. 8) и единичных ГМС без генерации ММК, а также прогрессирующее замедление транзита содержимого по кишечнику.

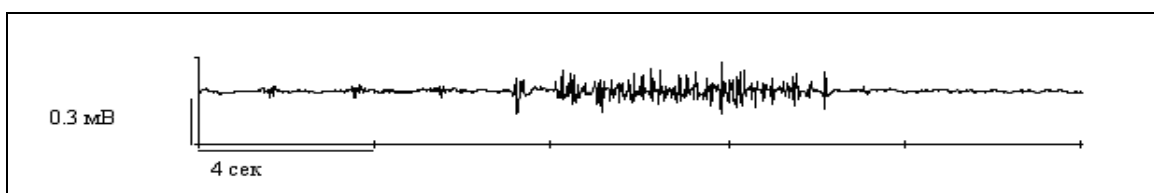


Рис. 8. Спастическая активность на ЭМГ тощей кишки в виде серии пиковых потенциалов продолжительностью 6-10 сек при послеоперационном перитоните.

Кроме того, выявлены особенности электрической активности, не наблюдавшиеся у животных с благоприятным течением послеоперационного периода. Так, в ДПК и в меньшей степени в тощей кишке обнаружено появление эпизодов тахикардий с частотой 1,23-1,85 Гц (рис. 9).

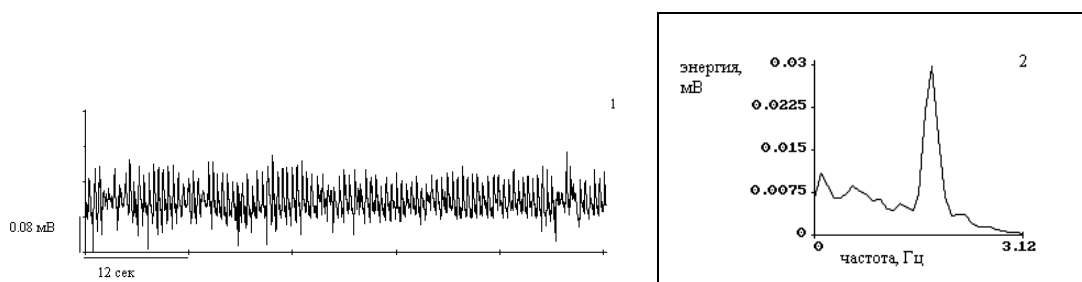


Рис. 9. Феномен тахикардии на ДПК при послеоперационном перитоните.

- 1- электрическая активность ДПК;
- 2- энергетический спектр, показывающий пик на основной частоте равный 1,75 Гц.

У большинства животных отмечали снижение значений медианы частоты МВ в ДПК до уровня тощей кишки и регистрировали феномен «сцепления» частот, т. е. одинаковую частоту на ДПК и тощей кишке при непостоянном сдвиге фаз между ними (рис. 10).

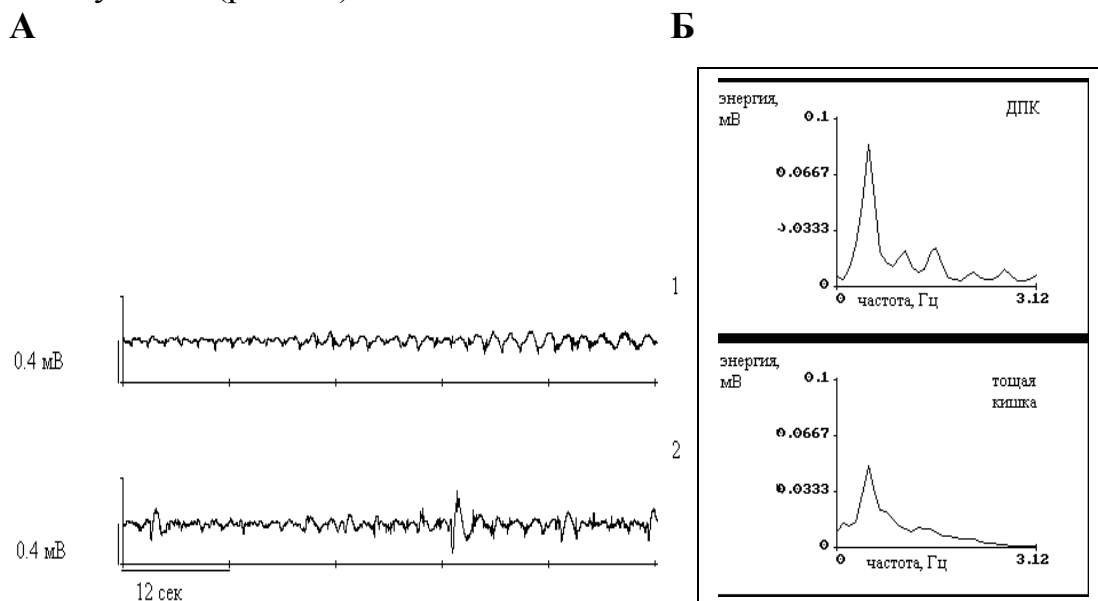


Рис. 10. Феномен «сцепления» частот на ЭМГ ДПК и тощей кишки.

А – Электрическая активность ДПК (1) и тощей кишки (2);

Б - Энергетические спектры ЭМГ ДПК и тощей кишки, показывающие основные пики на одинаковой частоте равной 0,49 Гц.

Хорошо известно, что в тонкой кишке универсальным феноменом является наличие проксимо-дистального градиента частот МВ, т.е. способности проксимального участка кишечника сокращаться быстрее дистального, что является важным для организации нормального транзита кишечного содержимого в аборальном направлении (D. Kumar, S. Gustavsson, 1988). Поэтому, можно полагать, что в замедлении транзита по кишечнику определенную роль играет феномен «сцепления» частот ДПК и тощей кишки. Равенство частот ДПК и тощей кишки может создавать идеальные условия для организации перистальтики при условии одинакового сдвига фаз между МВ ДПК и тощей кишки (V.A. Vasiliev et al., 1987), и в таком случае два отдела ЖКТ работали бы в режиме жесткой синхронизации. Однако, в наших экспериментах при равенстве частот ДПК и тощей кишки, сдвиг фаз МВ в основном был непостоянным, т.е. наблюдался режим ассинхронизации, что свидетельствовало о невозможности распространения сокращений. Кроме того, снижение частоты МВ в ДПК свидетельствует о том, что этот отдел снижает свою максимально возможную частоту сокращений. При этом известно, что МВ тесно связаны с клеточным метаболизмом (А.Ю. Цибулевский А.Ю., А.П. Эттингер, 1991). Таким образом, по нашим данным ДПК оказывается более чувствительной к метаболическим нарушениям, чем тощая кишка, в которой нормальная частота МВ сохранялась практически до терминального состояния.

ВЫВОДЫ

1. В норме в межпищеварительном периоде основными показателями согласованной работы желудка, ДПК и тощей кишки являются антродуоденальная координация и ММК. Механизмом антродуоденальной координации является синхронизация электрической активности ДПК и желудка, выражающаяся в появлении пачек пиковых потенциалов на ЭМГ ДПК модулированных по частоте желудка. Наличие фазы III ММК, распространяющейся из ДПК в тощую кишку обеспечивает нормальную пропульсивную перистальтику и активное перемещение содержимого по кишечнику.
2. В норме в межпищеварительном периоде введение прокинетики различного механизма действия изменяет организацию моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ. Наиболее значимым фактором в усилении транзита по кишечнику является снижение времени распространения фазы III ММК из ДПК в тощую кишку, что достигается при введении неостигмина, кальция пантотената, цизаприда, метоклопрамида, домперидона и пропранолола. Блокада NANC путей (L-NAME), как и активация опиатных рецепторов (тримебутин) не оказывают влияния на время распространения фазы III и изменение транзита по кишечнику.
3. Нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ после абдоминальных вмешательств проявляются угнетением электрической активности желудка, ДПК и тощей кишки, снижением антродуоденальной координации, отсутствием фазы III ММК и наличием нерегулярной спайковой активности в тонкой кишке, что сопровождается снижением транзита содержимого по кишечнику.
4. После абдоминальных вмешательств в блокаде фазы III ММК тонкой кишки ведущую роль играют усиление тормозной импульсации и активация ноцицептивных путей. Основным вклад в подавление распространения ММК по тонкой кишке вносит усиление неадренергической нехолинергической импульсации, главным медиатором которой служит NO.
5. Нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии проявляются не только угнетением электрической активности желудка, ДПК и тощей кишки, снижением антродуоденальной координации, но и более длительным (до 3-х суток) отсутствием фазы III ММК в тонкой кишке, появлением значительной спастической активности и гигантских мигрирующих сокращений, что сопровождается фазовыми изменениями транзита содержимого по кишечнику. Появление гигантских мигрирующих сокращений определяется активацией холинергических нервных влияний.
6. Проведение абдоминальных вмешательств в сочетании с введением эндотоксина существенно удлиняет сроки восстановления моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки в послеоперационном периоде. Однако, вне зависимости от наличия или отсутствия эндотоксемии при благоприятном течении послеоперационного периода выявлены общие закономерности нормализации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ: восстановление электрической активно-

сти желудка происходит позднее, чем ДПК и тощей кишки; нормализация антродуоденальной координации и распространения ММК из ДПК в тощую кишку выявляется в более поздние сроки, чем транзита содержимого по кишечнику.

7. Проведение абдоминальных вмешательств в сочетании с введением эндотоксина при осложненном течении послеоперационного периода приводит к более быстрому развитию послеоперационного перитонита и большему числу летальных исходов. При развитии и прогрессировании послеоперационного перитонита выявлены общие закономерности нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ: сначала происходит снижение спайковой электрической активности желудка, затем ДПК и в последнюю очередь тощей кишки. Значительные изменения в организации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ связаны с блокадой ММК, значительным снижением транзита содержимого по кишечнику, с появлением спастической активности и гигантских мигрирующих сокращений в тонкой кишке, а также с нарушением генерации медленных волн в гастродуоденальной зоне при сохранении нормальной частоты медленных волн в тощей кишке.

8. После абдоминальных вмешательств стимуляция моторно-эвакуаторной функции с помощью исследуемых прокинетики различного механизма действия способствует ускорению восстановления транзита по кишечнику. Цизаприд, метоклопрамид, домперидон, пропранолол и тримебутин оказываются эффективными в восстановлении как антродуоденальной координации, так и ММК. L-NAME является эффективным в ускорении сроков нормализации ММК, но не влияет на антродуоденальную координацию. Неостигмин и кальция пантотенат не способствуют ускорению сроков восстановления антродуоденальной координации и ММК тонкой кишки, а также вызывают появление спастической активности и гигантских мигрирующих сокращений в тонкой кишке.

9. После абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии при стимуляции неостигмином и кальция пантотенатом сохраняются значительная спастическая активность и гигантские мигрирующие сокращения в тонкой кишке, а при стимуляции цизапридом, домперидоном, L-NAME и тримебутином наблюдается их отсутствие. Эффективными в ускорении нормализации антродуоденальной координации оказываются цизаприд, метоклопрамид, домперидон, пропранолол и тримебутин, а в восстановлении ММК - домперидон, L-NAME и тримебутин. Только домперидон и тримебутин ускоряют сроки восстановления антродуоденальной координации, ММК и транзита содержимого по кишечнику.

10. Домперидон и тримебутин являются наиболее эффективными препаратами для стимуляции моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ после абдоминальных вмешательств вне зависимости от наличия или отсутствия эндотоксемии.

Практические рекомендации

1. Используемые в работе модели послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, в том числе при оперативных вмешательствах в сочетании с введением эндотоксина, позволяют получить данные о динамике развития моторно-эвакуаторных нарушений и оценить эффективность используемых в клинической практике прокинетики. Эти модели могут быть рекомендованы для использования в патофизиологических экспериментальных исследованиях.
2. Электрофизиологический мониторинг состояния желудка и тонкой кишки в ранние сроки после операций на органах брюшной полости позволяет диагностировать как благоприятное развитие послеоперационного периода, так и развитие осложнений.
3. Использование стимуляторов моторики различного механизма действия под контролем состояния моторно-эвакуаторной деятельности желудка и тонкой кишки позволяет получить достоверную информацию о механизмах нарушений моторной функции в ранние сроки после операций на органах брюшной полости и применять соответствующую патогенетическую коррекцию в клинике.
4. При выборе средств стимуляции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ после оперативных вмешательств необходимо учитывать наличие или отсутствие эндотоксемии.
5. В ранние сроки после оперативных вмешательств на органах брюшной полости стимуляцию моторно-эвакуаторной активности ЖКТ следует проводить, используя следующие прокинетики – цизаприд, метоклопрамид, домперидон, пропранолол и тримебутин. L-NAME является эффективным в стимуляции моторики тонкой кишки.
6. Наиболее эффективными препаратами для стимуляции моторно-эвакуаторной функции органов ЖКТ в раннем послеоперационном периоде в условиях эндотоксемии являются домперидон и тримебутин.
7. Использование неостигмина после оперативных вмешательств и в особенности в условиях эндотоксемии следует признать патогенетически необоснованным.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка двигательной активности органов желудочно-кишечного тракта / В.А. Васильев, Т.С. Попова, Н.С. Тропская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-1995.-№4.-С.48-54.
2. Возникновение минутных ритмов спайковой активности гладких мышц тонкой кишки при переходных процессах / Н.С. Тропская, В.А. Васильев, Т.С. Попова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-1996.-№1.-С.36-38.
3. Влияние мезодиэнцефальной модуляции на спайковую электрическую активность тонкой кишки крыс при массивной кровопотере / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Л.У. Шрамко, Л.Ф. Порядков, Е.В. Илюхина, В.А. Павлов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-1999.-№4.-С.377-379.
4. Влияние энтеральных растворов на электрическую активность тонкой кишки крыс в раннем постишемическом периоде / Т.Ш. Тамазашвили, Н.Г. Татишвили, Д. Бондаренко, Л.Ф. Порядков, А.В. Васильева, Н.С. Тропская // Georgian Medical News.-1999.-№6.-Р.8-11.
5. Новое в теории энтерального питания при перитоните / Т.С. Попова, Л.У. Шрамко, Д.Д. Меньшиков, Н.С. Тропская // Актуальные проблемы неотложной хирургии (перитонит, повреждения живота): Сб. науч. тр.-М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 1999.- (Труды ин-та, Т.125).-С.80-85.
6. Анализ базальных электрических ритмов при аутотрансплантации органов желудочно-кишечного тракта / Т.С. Попова, М.М. Абакумов, В.А. Васильев, Т.П. Пинчук, Н.С. Тропская // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2000.-№1.-С.46-51.
7. Влияние прокинетики на миоэлектрическую активность ЖКТ / Н.С. Тропская, Л.Г. Ли, В.А. Васильев, Н.Е. Кудряшова, А.И. Ишмухаметов, Т.С. Попова // Патофизиология органов и систем. Типовые физиологические процессы (экспериментальный и клинический аспект): Материалы II Рос. конгр. по патофизиологии, Москва, 9-12 октября 2000 г.-М., 2000.-С.136.
8. Влияние цизаприда на электрическую активность желудка и тонкой кишки при послеоперационном парезе у крыс / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Л.Г. Ли, Л.Ф. Порядков, И.А. Бетуганов, Т.С. Попова // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы IV Междунар. конгр., 1-3 нояб. 2000 г.- М., 2000.-С.80.
9. Влияние цизаприда на электрическую активность тонкой кишки при забрюшинной гематоме в эксперименте / И.А. Бетуганов, Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Л.Г. Ли, Л.Ф. Порядков, Т.С. Попова // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы IV Междунар. конгр., 1-3 нояб. 2000 г.- М., 2000.-С.7-8.
10. A new method for surgical treatment of the short bowel syndrome / T.Sh. Tamazashvili, T.S. Popova, G.P. Titova, G.A. Platonova, N.S. Tropuskaya, R. de Paz-Arias, J. González-Gallego, V.A. Vasiljev, J.M. Culebras // Nutr. Hosp.-2001.-Vol.XVI.- № 4.-Р.133-139.

11. Влияние энтеральных корригирующих растворов на электрическую активность тонкой кишки крыс в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Л.Ф. Порядков, Г.И. Соловьева // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 5-го междунар. конгресса, Москва, 24-26 окт.2001 г.-М., 2001.-С.80-81.
12. Современные аспекты энтерального питания в раннем послеоперационном периоде при острой кишечной непроходимости / Т.С. Попова, Л.У. Шрамко, Н.С. Тропская // Вопросы диагностики и лечения кишечной непроходимости: материалы городской научно-практ. конф.- М.: НИИ СП им.Н.В. Склифосовского, 2001.-(Труды ин-та, Т.143).-С.26-30.
13. Сравнительная оценка влияния фармакологических препаратов различного механизма действия на электрическую активность желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Л.Ф. Порядков, Г.И. Соловьева // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 5-го междунар. конгресса, Москва, 24-26 окт.2001 г.-М., 2001.-С.81-82.
14. Влияние метоклопрамида на электрическую активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде / Л.Г. Ли., Н.С. Тропская: [Материалы Восьмой Рос. гастроэнтерол. недели, 18-21 нояб. 2002 г., Москва] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2002.-№ 5.-Прил. № 17.-С.31.
15. Специфические нутриенты и прокинетики – новое в концепции раннего энтерального питания / Т.С. Попова, Н.С. Тропская, А.Ф. Порядков, Г.И. Соловьева // Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний: Материалы II науч.-практ. конф. Северо-Западного региона России, Санкт-Петербург, 24-25 апр. 2002 г.-СПб.,2002.-С.126-128.
16. Электрофизиологический мониторинг электрической активности органов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Л.Ф. Порядков, Т.С. Попова: [Материалы 8-ой Рос. гастроэнтерол. недели, 18-21 нояб. 2002 г., Москва] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2002.-№ 5.-Прил. № 17.-С.167.
17. Влияние оксигенированной воды, введенной энтерально, на электрическую активность тонкой кишки крыс в раннем послеоперационном периоде / А.Н. Милишников, Н.С. Тропская, Л.Ф. Порядков, Г.И. Соловьева, Г.И. Юсупова, Т.С. Попова // Вопросы питания.-2003.-№1.-С.6-9.
18. Влияние олифена на электрическую активность тонкой кишки при массивной кровопотере / Т.С. Попова, Н.С. Тропская, Л.Ф. Порядков, Г.И. Соловьева, Н.А. Иноземцева, Т.В. Федичкина, М.В. Столярова // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 7-го междунар. конгр., 22-24 окт. 2003 г.- М.,2003.-С.76-77.
19. Влияние серотонина адипината на электрическую активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Л.Ф. Порядков, М.В. Столярова, Н.А. Иноземцева, Т.С.

- Попова // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 7-го междунар. конгр., 22-24 окт. 2003 г.- М.,2003.-С.116.
20. К вопросу о нарушениях электрической активности желудка и тонкой кишки при развитии деструктивного панкреатита у крыс / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Л.Ф. Порядков, М.В. Столярова, Т.С. Попова : [Материалы 9-ой Рос. гастроэнтерол. недели, 20-23 окт. 2003 г., Москва] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2003.-№ 5.-Прил. № 21.-С.134.
 21. Нарушения электрической активности желудка и тонкой кишки при ранней механической послеоперационной непроходимости у крыс / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Л.Ф. Порядков, М.В. Столярова, Д.А. Дмитриев, Т.С. Попова // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 7-го междунар. конгр., 22-24 окт. 2003 г.- М.,2003.-С.115.
 22. Сравнение влияния прозерина и координакса на электрическую активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Л.Ф. Порядков, Т.С. Попова : [Материалы 9-ой Рос. гастроэнтерол. недели, 20-23 окт. 2003 г., Москва] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2003.-№ 5.-Прил. № 21.-С.47.
 23. Влияние L-NAME на электрическую активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Т.С. Попова : [материалы 10-ой Рос. гастроэнтерол. недели, 25-28 окт. 2004 г., Москва] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2004.-№ 5.-Прил. № 23.-С.123.
 24. Влияние малых доз эндотоксина на структуру и функцию тонкой кишки / Лысиков Ю.А., Тропская Н.С.,Соловьева Г.И, Попова Т.С. // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 8-го междунар. конгр., 13-15 октября 2004.-М., 2004.-С. 39.
 25. Метод измерения кишечного транзита / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 8-го Междунар. конгр., 13-15 окт. 2004 г.- М.,2004.-С.63.
 26. Нарушения электрической активности желудка и тонкой кишки при экспериментальной эндотоксемии / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 8-го Междунар. конгр., 13-15 окт. 2004 г.- М.,2004.-С.63.
 27. Роль адренергической блокады в коррекции нарушений электрической активности желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Н.А. Иноземцева, Т.С. Попова : [материалы 10-ой Рос. гастроэнтерол. недели, 25-28 окт. 2004 г., Москва] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2004.-№ 5.-Прил. № 23.-С.123.
 28. Анализ влияния фармакологических препаратов различного механизма действия на пропульсивную активность тонкой кишки / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2005.-№9.-С.247-249.

29. Влияние блокатора синтеза NO на электрическую активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2005.-№3.-С.270-273.
30. Механизм прокинетического действия эритромицина / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 9-го Междунар. конгр., 15-16 дек. 2005 г.- М.,2005.-С.92.
31. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева : [материалы 11-ой Рос. гастроэнтерол. недели, 10-12 окт. 2005 г., Москва] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2005.-№ 5.-Прил. № 26.-С.37.
32. Паттерны моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки под влиянием прозерина и серотонина / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 9-го Междунар. конгр., 15-16 дек. 2005 г.- М.,2005.-С.91.
33. Роль оксида азота при экспериментальной эндотоксемии / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева, Н.А. Иноземцева, Д.А. Дмитриев // Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний: материалы V межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. памяти А.Л. Костюченко, г. Санкт-Петербург, 7-8 апр. 2005 г.-СПб., 2005.-С.69-70.
34. Роль серотонина в восстановлении электрической активности желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде у крыс / Н.С. Тропская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2005.-№11.-С.511-514.
35. Современные подходы к восстановлению моторной функции желудочно-кишечного тракта / Н.С. Тропская // Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике) / А.С. Ермолов, Т.С. Попова, Г.В. Пахомова, Н.С. Утешев.-М.: МедЭкспертПресс, 2005.-Гл. 8.-С.247-278.
36. Фармакологическая коррекция пропульсивной активности тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева: [материалы 11-ой Рос. гастроэнтерол. недели, 10-12 окт. 2005 г., Москва] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2005.-№ 5.-Прил. № 26.-С.45.
37. Электрическая активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде, осложненным развитием перитонита / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева, Н.А. Иноземцева, Д.А. Дмитриев // Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний: материалы V межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. памяти А.Л. Костюченко, г. Санкт-Петербург, 7-8 апр. 2005 г.- СПб., 2005.-С.70-71.

38. Взаимоотношения скорости транзита и электрической активности желудка и тонкой кишки крыс/ Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Т.С. Попова : [материалы 12-ой Рос. гастроэнтерол. недели, г. Москва, 16-18 окт. 2006 г.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2006.-№ 5.-Прил. № 28.-С.114.
39. Влияние адренергической блокады на электрическую активность желудка и тонкой кишки при экспериментальной эндотоксемии / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева // Материалы VI съезда науч. о-ва гастроэнтерологов России, г. Москва, 1-3 февр. 2006 г.-М.: Анахарсис, 2006.-С.19.
40. Влияние кальция пантотената на электрическую активность желудка и тонкой кишки крыс в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Т.С. Попова : [материалы 12-ой Рос. гастроэнтерол. недели, г.Москва, 16-18 окт. 2006 г.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2006.-№ 5.-Прил. № 28.-С.114.
41. Возможные патогенетические механизмы нарушений пропульсивной активности тонкой кишки в ранние сроки после оперативных вмешательств на органах брюшной полости / Н.С. Тропская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2006.-№2.-С.64-67.
42. Применение компьютерных программ в оценке электрической активности органов желудочно-кишечного тракта / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева, Н.А. Иноземцева, М.С. Попов // Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний: материалы VI межрегион. науч.-практ. конф., г. Санкт-Петербург, 13-14 апр. 2006 г.-СПб., 2006.-С.79-80.
43. Фармакологическая коррекция пропульсивной активности тонкой кишки при экспериментальной эндотоксемии / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева // Материалы VI съезда науч. о-ва гастроэнтерологов России, г. Москва, 1-3 февр. 2006 г.-М.: Анахарсис, 2006.-С.19-20.
44. Effects of surgical stress and endotoxin on gastrointestinal myoelectric activity and transit / N. Tropskaya, T.Popova, G. Solov'eva: [7th World Congr. of Trauma, Shok, Inflammation and Sepsis (TSIS 2007), Munich, Germany, 13-17 mart 2007] // Inflammation Research.-2007.-Vol.56.-№ 3.-Suppl.2.-S.314.
45. Влияние тримебутина малеата на электрическую активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева Т.С. Попова : [материалы 13-ой Рос. гастроэнтерол. недели, г. Москва, 22-24 окт. 2007 г.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2007.-№ 5.-Прил. № 30.-С.131.
46. Морфологические изменения в тонкой кишке при экспериментальной эндотоксемии / Ю.А. Лысиков, Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева: [материалы 13-ой Рос. гастроэнтерол. недели, г. Москва, 22-24 окт. 2007 г.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2007.-№ 5.-Прил. № 30.-С.129.

47. Оценка эффективности применения синбиотиков при экспериментальной эндотоксемии / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева, Э.С. Токаев, А.С. Багдасарян // Материалы 7-го съезда науч. о-ва гастроэнтерологов России, г. Москва, 20-23 марта 2007 г.- (Эксперим. и клин. гастроэнтерология.-2007.- Прил. № 1).-С. 20-21.
48. Пищеварительный конвейер и кишечная недостаточность / Т.С. Попова, Ю.А. Лысиков, Н.С. Тропская // Вестник СПбМА им. И.И. Мечникова.-2007.-№2.-С.98-107.
49. Роль активации холинергических влияний в восстановлении электрической активности желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде у крыс / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Т.С. Попова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2007.-№2.-С.152-154.
50. Роль видового состава микрофлоры в нарушении транзита по кишечнику при экспериментальной эндотоксемии / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева, Э.С. Токаев, А.С. Багдасарян // Парентеральное и энтеральное питание: Материалы 11-го Междунар. конгр., 14-15 нояб. 2007г.-М.,2007.-С.86-87.
51. Механизмы действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта / Н.С. Тропская, Т.С. Попова // Clinical Gastroenterology and Hepatology = Клин.гастроэнтерол. и гепатол.: русс. изд.-2008.-№4.-С.294–297.
52. Некоторые аспекты регуляции моторной функции желудка и тонкой кишки / Н.С. Тропская, Т.С. Попова // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.-2008.-№4.-С.12-16.
53. Оптимизация выбора прокинетических препаратов для стимуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Т.С. Попова // Здоровье столицы-2008: прогр., тез. докл., каталог участников выставки VII Моск. ассамблеи, 18-19 дек. 2008 г.-М.: ГЕОС,2008.-С.191-192.
54. Способ диагностики органов желудочно-кишечного тракта по его электромиограммам и устройство для его осуществления / В.А. Васильев, Т.С. Попова, В.Е. Махоньков, А.Н. Сорокин, О.Л. Нотова, С.Д. Дрендель, Я.Б. Азаров, Ю.Н. Качалова, Н.С. Тропская // Патент РФ №2057483.- Бюл. №10.- 10.04.1996.
55. Способ мониторинга электрической активности желудочно-кишечного тракта в эксперименте / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева // Патент РФ №2317117.- Бюл. №5.- 20.02.2008.
56. Устройство для исследования электрической активности желудочно-кишечного тракта в хронических экспериментах на крысах / Н.С. Тропская, Т.С. Попова, Г.И. Соловьева, С.А. Сергеев // Патент РФ №2317000.- Бюл. №5.- 20.02.2008.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГМС – гигантские мигрирующие сокращения
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МВ – медленные волны
ММК – мигрирующий миоэлектрический комплекс
ЭМГ – электромиограмма
L-NAME - N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир
NO – оксид азота
NANC пути – неадренергические нехолинергические нервные пути

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии
www.gastroscan.ru/literature/