

**На правах рукописи**

Лысяков

Никита Михайлович

**ВЛИЯНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ГЕПАРИНОТЕРАПИИ НА  
ПРОЦЕСС ВНУТРИБРЮШНОГО СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ ПРИ  
ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА КИШЕЧНИКЕ**

14.01.17- ХИРУРГИЯ

**А в т о р е ф е р а т**

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саранск - 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Маркосьян Сергей Анатольевич**

Официальные оппоненты:

**Мохов Евгений Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии

**Чарышкин Алексей Леонидович** - доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», заведующий кафедрой факультетской хирургии

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_»\_\_\_\_\_ 2016 года в \_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава РФ (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9).

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

М.А. Бутов

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Все большую значимость в настоящее время как в детской, так и во взрослой абдоминальной хирургии приобретает проблема ишемического повреждения кишечника и развития послеоперационного спайкообразования при проведении различного рода вмешательств на органах брюшной полости (Восканян С.Э., Кызласов П.С., 2011; Филенко Б.П., Лазарев С.М., 2012; Баиров В.Г. и др., 2013; Кит О.И. и др., 2013; Liu Y. et al., 2010; Esposito A. J. et al., 2013).

Ишемия кишечника часто наблюдается при острых хирургических заболеваниях и повреждениях органов брюшной полости (Власов А.П. и др., 2006; Важенин А.В. и др., 2007; Воробей А.В. и др., 2008; Аксельров М.А. и др., 2010) с летальностью среди этой группы больных от 12,6 до 72% (Лызикив А.Н., 1993; Voltolini F. et al., 1996).

Многочисленными исследованиями установлено, что после резекции нежизнеспособной части кишечника главными причинами несостоятельности швов межкишечного анастомоза в ближайшем послеоперационном периоде являются отклонения метаболизма в стенке органа, коррелирующие со структурными и функциональными изменениями микроциркуляции в области соустья (Милюкова В.Е., Антипова Е.Ю., 2008; Маркосян С.А. и др., 2011).

На современном этапе изучения патогенеза острой ишемии кишечника основными действенными факторами рассматриваются: активация нейтрофилов периферической крови, процессов образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов, активация факторов агрегации тромбоцитов и энергетического метаболизма в клетках (Kalia N. et al., 2003; Sizova H. et al., 2006; Li Y.-Sh. et al., 2010).

Механическое повреждение брюшины является одним из основополагающих факторов в формировании спаечного процесса (Абдуллин У. М., 2000; Агзамов Ф. М., 2000). Однако более часто сращения в брюшной полости образуются тогда, когда действие механической травмы отягощается воздействием других факторов (Писарева И.В. и др., 2005; Чекмазов И.А., 2008).

Повреждение брюшины, кровотечение в брюшную полость, наличие внутрибрюшной инфекции и инородных тел, воздействие агрессивных химических веществ, внутрибрюшное введение антибиотиков, местная ишемия тканей являются этиологическими предпосылками образования спаек в брюшной полости (Липатов В.А. и др., 2003; Бурлев В.А. и др., 2009; Лазарев С.М., Филенко Б.П., 2009; Whang S.H. et al., 2011).

По поводу спаечной кишечной непроходимости выполняется 3,3% экстренных вмешательств от общего числа лапаротомных операций. Консервативное лечение спаечной болезни брюшины малоэффективно, а после вмешательств рецидивы данного заболевания составляют 32-71%. В 7-10%

случаев спаечный процесс в брюшной полости характеризуется злокачественностью, приводя к рецидивирующей кишечной непроходимости (Емельянов С.И., 1997; Седов В.М., Стрижелецкий В.В., 2002; Cirocchi R. et al., 2007; Saribeyoğlu K. et al., 2008).

Большое внимание в настоящее время как в России, так и за рубежом уделяется профилактике внутрибрюшного спайкообразования путем применения различных препаратов (Дубонос А.А., 2009; Турлай Д.М., 2010; Aysan E. et al., 2010; Chu D.I. et al., 2011; Brochhausen C. et al., 2012) и лапароскопического адгезиолизиса (Коновалов А.К., Сергеев А.В., 2003; Дуданов И.П., Соболев Б.Е., 2005; Хасанов А.Г. и др., 2008; Gungor V. et al., 2010).

Миниинвазивные технологии позволяют свести к минимуму хирургическую агрессию, значительно снижают риск образования новых внутриперитонеальных спаек, сокращают сроки восстановления пассажа по желудочно-кишечному тракту, дыхательной функции и реабилитации больных (Коршунов С.Н., 2008; Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., 2013; Fisher C., Doherty D., 2002).

Изыскание новых путей наиболее эффективной профилактики послеоперационного внутрибрюшного спайкообразования, бесспорно, представляет большой практический интерес не только для абдоминальной хирургии, но и всей хирургии в целом.

#### **Цель исследования**

Изучить влияние гепарина при различных путях его введения на процесс внутрибрюшного спайкообразования в условиях ишемического повреждения кишечника.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить некоторые показатели гомеостаза в ишемизированном участке тонкой кишки без анастомоза и с анастомозом, а также степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости без введения гепарина.

2. Исследовать некоторые показатели гомеостаза в ишемизированном участке тонкой кишки и выраженность внутрибрюшного спайкообразования после внутривенного введения гепарина в различных дозах.

3. Выявить характер течения ишемического повреждения, регенераторного процесса в ишемизированном участке тонкой кишки без анастомоза и с анастомозом, а также степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости после подкожного введения гепарина в различных дозах.

4. Выявить характер течения ишемического повреждения, регенераторного процесса в ишемизированном участке тонкой кишки без анастомоза и с анастомозом, а также степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости после интраоперационного паравазального введения гепарина в различных дозах.

#### **Научная новизна исследования**

1. Впервые проведен сравнительный анализ течения ишемического

повреждения, регенераторного процесса в тонкой кишке после окклюзии мезентериальных сосудов, формирования кишечных анастомозов при внутривенном, подкожном и паравазальном путях введения гепарина. Показано, что паравазальное введение препарата оказывает наилучший эффект в профилактике внутрибрюшного спайкообразования.

2. Предложен метод профилактики внутрибрюшного спайкообразования путем интраоперационного паравазального введения гепарина.

3. Дана количественная характеристика дозе гепарина в зависимости от пути введения препарата и степени ишемического повреждения тонкой кишки.

### **Практическая ценность работы**

Предложены доступные для клинической практики способы оценки эффективности проводимой гепаринизации при различных путях введения гепарина.

Доказано, что интраоперационное одномоментное паравазальное введение гепарина способствует значительному уменьшению выраженности степени внутрибрюшного спайкообразования, особенно при выполнении реконструктивно-восстановительных операций на кишечнике, сопровождающихся значительным нарушением кровоснабжения органа.

Установлено, что доза гепарина при различных путях его введения должна быть строго регламентирована в зависимости от степени повреждения кишечной стенки.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Внутривенное введение гепарина при ишемическом повреждении тонкой кишки приводит к достаточно быстрому и высокому нарастанию содержания препарата в патологическом очаге, о чем свидетельствует значительное угнетение свертывающей системы крови, приводящее к развитию геморрагических осложнений.

2. При подкожном введении гепарина происходит замедленное увеличение содержания препарата в исследуемом участке тонкой кишки, что предопределяет развитие более выраженного послеоперационного спайкообразования.

3. Интраоперационное паравазальное введение гепарина при ишемическом повреждении тонкой кишки способствует более быстрому увеличению его концентрации в ишемизированном участке тонкой кишки в отличие от подкожного применения препарата, что приводит к сравнительно меньшему повышению коагуляционных свойств крови и является определяющим фактором в развитии умеренного спаечного процесса в брюшной полости.

**Внедрение в практику.** Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы Центральной научно-исследовательской лаборатории медицинского института Мордовского государственного университета, включены в программу обучения студентов на кафедре факультетской хирургии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарева».

**Апробация работы.** Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на научной конференции «XXXIV Огаревские чтения» (Саранск, 2006), V Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2006), III региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 2006), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в хирургии и интенсивной терапии» (Саранск, 2010), III Межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2011), XI съезде хирургов Российской Федерации (Волгоград, 2011), IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской хирургии» (Москва, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской хирургии» (Воронеж, 2011).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 работы - в изданиях, перечень которых определен ВАК Минобрнауки России.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 122 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 226 отечественных и иностранных источников. Диссертация содержит 19 таблиц и 19 рисунков.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы исследования.** В основу работы положены результаты экспериментальных исследований. Для решения поставленных задач нами проведены хронические опыты на 106 беспородных половозрелых собаках. Животные содержались в виварии с соблюдением правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите животных (1997). Экспериментальные исследования проводились в соответствии с нравственными требованиями к работе с экспериментальными животными «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР №755 от 12.08.1987 г.), Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., «Об утверждении правил лабораторной практики» (приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г.) и одобрены локальным этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева».

С целью решения поставленных задач все животные были разделены на 7 групп. Первую группу (13 собак) образовали животные, которым не проводилось формирование кишечного анастомоза и гепаринотерапия, вторую (13 собак) – животные, которым накладывался кишечный анастомоз без проведения гепаринотерапии, третью (20 собак) – животные, которым

производилось внутривенное введение гепарина в дозах 200 или 100 ЕД/кг массы тела, четвертую (10 собак) – животные, которым не проводилось формирование кишечного анастомоза, а гепарин вводился подкожно в дозе 200 ЕД/кг массы тела, , пятую (20 собак) – животные, которым формировался кишечный анастомоз, а гепарин вводился подкожно в дозах 100 или 200 ЕД/кг массы тела, шестую (10 собак) – животные, которым не проводилось формирование кишечного анастомоза, а гепарин вводился паравазально в дозе 200 ЕД/кг массы тела, седьмую (20 собак) – животные, которым формировался кишечный анастомоз, а гепарин вводился паравазально в дозах 100 или 200 ЕД/кг массы тела. Оперативные вмешательства выполняли под тиопентал-натриевым наркозом (40-45 мг/кг массы тела).

Во всех группах животных, отступя одну аркаду от илеоцекального угла, лигировались краевые мезентериальные сосуды органа таким образом, что из кровотока оказывались полностью исключенными одна аркада и часть последующей аркады верхних брыжеечных сосудов (модель операционной травмы с нарушенным кровоснабжением участка тонкой кишки вблизи от илеоцекального угла – критическая зона) (Маркосьян С.А., 2005). В 2 группах животных, где осуществлялось подкожное и паравазальное введение гепарина, в зоне ишемизированного участка органа дополнительно производилось формирование тонкокишечного анастомоза однорядным непрерывным швом по типу «конец в конец». После создания модели нарушенного кровоснабжения органа без анастомоза и с анастомозом в зависимости от цели эксперимента интраоперационно, однократно, внутривенно, подкожно или паравазально вводился гепарин в дозах 100 или 200 ЕД/кг массы тела в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Паравазальное введение гепарина производилось следующим образом. Полученный раствор, как описано выше, интраоперационно, медленно, струйно вводился в клетчатку сосудисто-нервного пучка одного из брыжеечных сосудов проксимальнее места операционной травмы с последующим лигированием места пункции. При этом создавалось «депо» препарата в паравазально-невральной клетчатке брыжейки кишечника, что поддерживало его оптимальную концентрацию в крови для инактивации тромбина и уменьшения проницаемости сосудистой стенки.

Из венозного сосуда, непосредственно прилежащего к ишемизированному участку тонкой кишки, через 25 минут после создания модели нарушенного кровоснабжения органа производился забор крови с последующим изучением ряда показателей гомеостаза. Выбор указанной временной точки определялся экспериментально с учетом фармакокинетики гепарина и возможности получения достоверных различий между изучаемыми показателями при различных путях введения препарата. После взятия крови из венозного сосуда последний перевязывался. Затем операционную рану послойно ушивали. В послеоперационном периоде какого-либо лечения животным не проводилось.

**Методы исследования.** В каждой группе животных исследовали нарушение микроциркуляции, коагуляционно-литические свойства крови, интенсивность перекисного окисления липидов и активность каталазы, функциональное состояние кишечных анастомозов в области ишемизированного участка тонкой кишки.

При исследовании состояния регионарного кровотока в ишемизированном участке тонкой кишки определяли транскапиллярный обмен по капиллярной фильтрации (способ Лендиса), вязкость цельной крови, скорость оседания эритроцитов по унифицированному микрометоду Панченкова (1972), коэффициент деформабельности эритроцитов (Моисеева О.М. и др., 1990). Изменение в системе свертывания крови оценивали по времени свертывания венозной крови методом Ли-Уайта (1913), протромбиновому времени и протромбиновому отношению, активности антитромбина III (Баркаган З.С., Момот А.П., 2001). Содержание малонового диальдегида определяли в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1988). Активность каталазы оценивали фотометрическим методом по способности перекисей образовывать с молибдатом аммония стойкий окрашенный комплекс (Королюк М.А. и др., 1988). Функциональное состояние межкишечных анастомозов изучали путем пневмопрессии и определения индекса стенозирования (Irvin T., 1977). Для сравнительной характеристики внутрибрюшного спайкообразования при различных путях введения гепарина использовали балльную систему, предложенную M.P. Diamond et al. (1997).

Сроки наблюдения за животными составили до 1 месяца. Через 7 суток после операции (за исключением случаев развития послеоперационных осложнений и летальных исходов) собакам производили релапаротомию с последующим исследованием послеоперационных изменений в брюшной полости. При этом обращали внимание на характер, распространенность и выраженность спаечного процесса, наличие экссудата в брюшной полости, особенности патоморфологических изменений в исследуемом участке кишечника. Затем резецировали ишемизированный участок тонкой кишки с целью оценки функциональных показателей и макроскопического его изучения. Непрерывность кишечной трубки восстанавливали путем анастомозирования отрезков органа по типу «конец в конец».

Формирование базы данных и статистические расчеты осуществлялись с использованием пакета прикладных программ “Microsoft Excel”, “ANOVA” для “Windows”. Оценку достоверности различий для нормально распределенных признаков проводили с использованием критерия t-Стьюдента. Результаты считали достоверными при  $p \leq 0,05$ . Вычисления и построение диаграмм производили на CPU Intel Core i5-3470 3.2GHz с использованием электронной таблицы “Microsoft Excel”. Работу выполняли в текстовом редакторе “Microsoft Word”.



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении показателей гемомикроциркуляции в ишемизированном участке тонкой кишки у животных первой группы, которым гепарин не вводился, наблюдалось увеличение капиллярного фильтрата в 4,12 раза ( $p=0,007$ ). Определялось повышение вязкости венозной крови на 24,17% ( $p=0,0012$ ), уменьшение скорости оседания эритроцитов на 26,1% ( $p=0,011$ ). Что касается коэффициента деформабельности эритроцитов, то достоверных различий между контрольными и опытными значениями нами зарегистрировано не было. Значительное нарушение микроциркуляции в исследуемом участке тонкой кишки приводило к резкому нарушению липидной пероксидации и каталитической активности. Наблюдалось возрастание уровня малонового диальдегида в плазме венозной крови на 34,52% ( $p=0,0016$ ), активности каталазы на 26,81% ( $p=0,0084$ ). При оценке показателей свертывающей системы крови в исследуемом участке органа регистрировалось незначительное их изменение. Так время свертывания венозной крови увеличивалось лишь на 4,39% ( $p=0,576$ ). Протромбиновое время и протромбиновое отношение практически не отличалось от контрольных данных. Вместе с тем, возрастала антисвертывающая способность венозной крови, о чем свидетельствовало достоверное нарастание активности антитромбина III – на 19,35 % ( $p=0,032$ ) (табл. 1). При проведении релапаротомии через 7 суток после операции в брюшной полости в подавляющем большинстве случаев был обнаружен значительный спаечный процесс. Последний был представлен множественными спайками, в основном непрозрачными с большим количеством мелких визуализируемых сосудов, между париетальной брюшиной, кишечными петлями, особенно в области ишемизированного участка органа, и большим сальником, покрывающим исследуемый участок тонкой кишки. Распространенность спаечного процесса составила  $2,8 \pm 0,21$  баллов, плотность спаек –  $2,2 \pm 0,21$  баллов.

**Таблица 1**

**Изменение коагуляционных показателей крови в ишемизированном участке тонкой кишки без применения гепаринотерапии через 25 минут после лигирования брыжеечных сосудов (M±m)**

Показатель	Исходные данные, n=10	Опытные данные, 25 минут, n=10
Время свертывания по Ли-Уайту, с.	$294,0 \pm 19,9$	$307,5 \pm 12,1$ $p=0,576$
Протромбиновое время, с.	$15,3 \pm 0,7$	$15,4 \pm 0,8$ $p=0,927$
Протромбиновое отношение, усл. ед.	$0,8 \pm 0,03$	$0,8 \pm 0,02$
Активность антитромбина III, %	$45,0 \pm 3,7$	$55,8 \pm 2,1$ $p=0,032$

Примечание: p – показатель достоверности отличий по отношению к исходным данным

В следующей серии экспериментов после лигирования брыжеечных сосудов тонкой кишки производилось формирование анастомоза в области ишемизированного участка органа. При изучении показателей гомеостаза нами выявлены аналогичные изменения, как и у собак с моделью нарушенного кровоснабжения органа, которым кишечный анастомоз не формировался. После проведения релапаротомии через 7 суток после операции у животных этой группы в брюшной полости в подавляющем большинстве случаев был обнаружен массивный спаечный процесс, распространяющийся более чем на половину брюшной полости. Количество баллов равнялось  $3,1 \pm 0,25$  с плотностью  $2,6 \pm 0,17$  баллов. При макроскопической оценке определялись большей частью непрозрачные с множественными грубыми визуализируемыми сосудами спайки (количество баллов составило  $3,6 \pm 0,17$ ). Заживление кишечных анастомозов у 7 собак протекало по типу вторичного натяжения и сопровождалось выраженной воспалительной реакцией по линии швов. В 4 случаях тестом пневмопрессии была выявлена их несостоятельность. В остальных наблюдениях механическая прочность соустьев равнялась  $11,28 \pm 2,41$  кПа. Индекс стенозирования составил  $50,83 \pm 4,62\%$ .

Таким образом, проведенные исследования показали, что у животных в условиях ишемического повреждения тонкой кишки происходило значительное нарушение гемомикроциркуляции, свидетельством чему было выраженное увеличение капиллярного фильтрации и вязкости крови. Вместе с этим наблюдалась умеренная активизация антисвертывающей системы крови без значительного изменения ее коагуляционных свойств. Это обстоятельство объяснялось быстрым нарастанием активности антитромбина III с одновременным ингибированием образования тромбина. Только в 3 случаях в исследуемом участке тонкой кишки отмечалось значительное возрастание коагуляционных свойств крови, результатом чего явился тромбоз брыжеечных сосудов органа и гибель животных. В большинстве же наблюдений продолжительность времени свёртывания крови существенно не изменялась, что говорило о достаточном функционировании внутриорганного коллатерального кровотока и повышении содержания эндогенного гепарина в кровеносных сосудах тонкой кишки. При проведении релапаротомии у всех животных первой группы отмечался выраженный спаечный процесс, особенно в области ишемизированного участка органа. Дополнительное формирование кишечного соустья в условиях местной ишемии тканей значительно усугубляло его заживление. Регенерация анастомоза сопровождалась выраженной воспалительной реакцией и образованием массивного спаечного процесса, особенно в области исследуемого участка тонкой кишки.

В следующей серии экспериментов после моделирования регионарной ишемии на тонкой кишке в центральную вену передней лапы медленно, струйно вводился раствор гепарина в дозе 200 ЕД/кг или в дозе 100 ЕД/кг массы тела в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Внутривенное струйное введение гепарина в дозе 200 ЕД/кг массы тела приводило к незначительному

нарушению регионарного кровотока в области ишемизации. Все изучаемые показатели гемомикроциркуляции и метаболизма не имели достоверных различий с исходными данными. Свертывание венозной крови (in vitro) в течение 24 часов после ее забора не отмечалось ни в одном случае, что, очевидно, было связано с чрезмерно высоким содержанием гепарина в брыжеечных сосудах ишемизированного участка тонкой кишки. Вместе с тем наблюдалось увеличение протромбинового времени на 46,39% ( $p=0,0002$ ), протромбинового отношения – на 46,67% ( $p=0,0004$ ), активности антитромбина III – на 35,9 % ( $p=0,002$ ). В раннем послеоперационном периоде погибло 6 собак. Летальный исход был обусловлен развитием внутрибрюшного кровотечения. При проведении релапаротомии через 7 суток после операции у выживших животных в брюшной полости отмечался выраженный спаечный процесс. Уменьшение дозы гепарина до 100 ЕД/кг массы тела способствовало более гладкому течению послеоперационного периода без летальных исходов. В 2 случаях диагностировалась гематома в области хирургического вмешательства. При интраоперационной регистрации показателей, характеризующих гемомикроциркуляторные свойства крови и состояние метаболических процессов в ишемизированном участке тонкой кишки, достоверных различий по отношению с таковыми у негепаринизированных животных установлено не было. Изучение коагуляционных показателей крови выявило меньшую продолжительность времени ее свертывания и протромбинового времени. Указанные показатели повышались соответственно в 2,1 раза ( $p=0,0011$ ) и на 29,46% ( $p=0,034$ ). Активность антитромбина III возростала только на 29,82% ( $p=0,0094$ ) (табл.2). При проведении релапаротомии у большинства животных в брюшной полости отмечался геморрагический выпот и выраженный спаечный процесс. Распространенность спаек оценивалась в  $2,75 \pm 0,29$  баллов, плотность – в  $2,5 \pm 0,33$  балла.

**Таблица 2**

**Изменение коагуляционных показателей крови в ишемизированном участке тонкой кишки после внутривенного введения гепарина в дозе 100 ЕД/кг массы тела через 25 минут после лигирования брыжеечных сосудов (M+m)**

Показатель	Исходные данные, n=10	Опытные данные, 25 минут, n=10
Время свёртывания по Ли-Уайту, с.	$245,0 \pm 36,8$	$510,0 \pm 42,2$ $p=0,0011$
Протромбиновое время, с.	$15,8 \pm 1,1$	$22,4 \pm 2,4$ $p=0,034$
Протромбиновое отношение, усл. ед.	$0,8 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,0$ $p=0,253$
Активность антитромбина III, %	$52,0 \pm 2,0$	$74,1 \pm 6,4$ $p=0,0094$

Примечание: p – показатель достоверности отличий по отношению к исходным данным

В следующей серии экспериментов гепарин вводился подкожно в

переднюю брюшную стенку животного. При указанном пути введения препарата в дозе 200 ЕД/кг массы тела регионарный кровоток и реологические свойства крови в области ишемизации были нарушены меньше по сравнению с таковым у негепаринизированных животных. Капиллярный фильтрат увеличивался в 3,35 раза ( $p=0,002$ ). Вязкость крови повышалась на 22,22% ( $p=0,0178$ ). Отмечалось уменьшение скорости оседания эритроцитов на 29,14% ( $p=0,0069$ ). При исследовании процессов перекисного окисления липидов и активности каталазы зафиксировано умеренное их изменение. Уровень малонового диальдегида в плазме венозной крови повышался на 34,95% ( $p=0,0028$ ), активность каталазы возрастала на 27,29% ( $p=0,0436$ ). Характеризуя коагуляционную активность крови, было обнаружено незначительное ее изменение. Время свертывания венозной крови увеличивалось в 1,5 раза ( $p=0,0003$ ). Протромбиновое время и протромбиновое отношение возрастало соответственно на 17,4% ( $p=0,1$ ) и 22,2% ( $p=0,02$ ). Активность антитромбина III повышалась на 19,6% ( $p=0,022$ ) (табл. 3). В 4 случаях после введения гепарина в переднюю брюшную стенку отмечалось длительное кровотечение из лапаротомной раны. После проведения релапаротомии через 7 суток после операции у большинства животных в брюшной полости был обнаружен умеренный спаечный процесс. Спайки в основном представляли собой непрозрачные бессосудистые образования, легко разрушающиеся при механическом давлении (количество баллов уменьшалось на 42,4% ( $p=0,0003$  по отношению к аналогичному показателю у негепаринизированных животных). Распространенность послеоперационных спаек снижалась на 28,57% ( $p=0,016$ ), а их плотность - на 31,8% ( $p=0,032$ ). Спаечный процесс был представлен множественными плоскостными спайками, особенно в области ишемизированного участка тонкой кишки.

**Таблица 3**

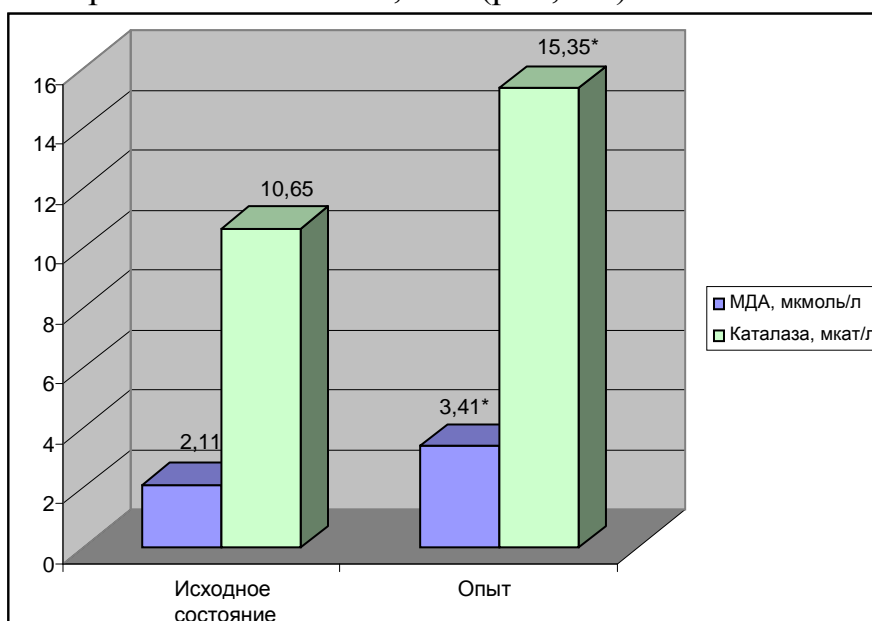
**Изменение коагуляционных показателей крови в ишемизированном участке тонкой кишки после подкожного введения гепарина в дозе 200 ЕД/кг массы тела через 25 минут после лигирования брыжеечных сосудов (M+m)**

Показатель	Исходные данные, n=10	Опытные данные, 25 минут, n=10
Время свёртывания по Ли-Уайту, с.	248,0 ± 18,3	374,0 ± 12,4 $p=0,0003$
Протромбиновое время, с.	13,3 ± 0,3	16,1 ± 1,5 $p=0,1$
Протромбиновое отношение, усл. ед.	0,7±0,01	0,9±0,07 $p=0,02$
Активность антитромбина III, %	45,0 ± 3,0	56,0 ± 2,6 $p=0,022$

Примечание: p – показатель достоверности отличий по отношению к исходным данным

В следующей серии опытов создание модели нарушенного кровоснабжения тонкой кишки дополнялось формированием межкишечного

соустья в этом участке. Морфофункциональное состояние ишемизированного участка органа с анастомозом оценивалось в случае отсутствия введения гепарина (контрольная группа) и при подкожном его введении в дозах 100 или 200 ЕД/кг массы тела в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия (опытные группы). У животных, которым гепарин вводился подкожно в дозе 100 Ед/кг массы тела, изменения всех исследуемых показателей венозной крови в ишемизированном участке тонкой кишки с анастомозом были недостоверными ( $p > 0,05$ ). В раннем послеоперационном периоде у 2 животных тестом пневмопрессии была диагностирована несостоятельность швов кишечного соустья. Увеличение дозы вводимого препарата до 200 Ед/кг массы тела приводило к повышению капиллярного фильтрации в 3,5 раз ( $p = 0,0074$ ), вязкости венозной крови на 24,57% ( $p = 0,0031$ ). Вместе с тем наблюдалось уменьшение скорости оседания эритроцитов на 21,06% ( $p = 0,0147$ ). При изучении коэффициента деформабельности эритроцитов достоверных различий между исходными и опытными данными нами отмечено не было. В оттекающей от органа плазме венозной крови наблюдалось значительное повышение активности перекисного окисления липидов. Содержание малонового диальдегида увеличивалось на 38,12% ( $p = 0,0002$ ). Активность каталазы возрастала на 30,62% ( $p = 0,0057$ ) (рис. 1). Подкожное введение гепарина в дозе 200 ЕД/кг массы тела приводило к умеренному изменению коагуляционных показателей крови. Время свертывания венозной крови увеличивалось на 33,5% ( $p = 0,0002$ ). Протромбиновое время и протромбиновое отношение не имели достоверных различий с контрольными данными. Вместе с тем наблюдалось повышение активности антитромбина III – на 19,74% ( $p = 0,014$ ).



**Рис. 1. Изменение уровня малонового диальдегида и активности каталазы в плазме венозной крови ишемизированного участка тонкой кишки с анастомозом после подкожного введения гепарина в дозе 200 ЕД/кг массы тела**

Примечание: \* - достоверность отличий по отношению к норме при  $p = 0,0002$  для МДА и  $p = 0,0057$  для каталазы

У 2 животных после проведения релапаротомии в брюшной полости был обнаружен умеренный спаечный процесс. В остальных наблюдениях нами были выявлены множественные плоскостные спайки между петлями тонкой кишки, особенно в ишемизированном участке органа с анастомозом. Распространенность, тип и плотность спаечного процесса уменьшались соответственно на 19,35% ( $p=0,0478$  по отношению к контрольной группе), 33,33% ( $p=0,0011$  по отношению к контрольной группе) и 23,08% ( $p=0,038$  по отношению к контрольной группе). Только у 1 собаки спустя 3 суток после оперативного вмешательства была диагностирована несостоятельность швов кишечного соустья. Через 7 суток после операции кишечные анастомозы выдерживали давление в  $23,6 \pm 3,46$  кПа ( $p=0,017$  по отношению к контрольной группе). Индекс стенозирования равнялся  $47,6 \pm 2,85\%$  ( $p=0,5665$  по отношению к контрольной группе).

Полученные данные экспериментальных исследований позволяют констатировать, что при подкожном пути введения гепарина гемомикроциркуляторные расстройства в области ишемизированного участка тонкой кишки были не столь выраженными в отличие от животных, которым не проводилась интраоперационная гепаринотерапия. Об этом свидетельствовало достоверно меньшее увеличение капиллярного фильтрата, вязкости крови и снижение скорости оседания эритроцитов. Аналогичная ситуация наблюдалась и при изучении антиокислительной способности крови. При исследовании коагуляционной активности венозной крови нами установлено умеренное увеличение времени ее свертывания, не столь бурное нарастание активности антитромбина III, обусловленное, на наш взгляд, умеренным увеличением содержания гепарина в исследуемом участке тонкой кишки.

Подкожное, однократное, интраоперационное введение гепарина в дозе 100 Ед/кг массы тела существенно не влияло как на динамику изменений всего спектра изучаемых показателей, так и на морфологические и функциональные характеристики ишемизированного участка тонкой кишки с анастомозом по сравнению с животными контрольной группы. Только увеличение дозы вводимого препарата до 200 Ед/кг массы тела обуславливало достоверное увеличение времени свертывания венозной крови в отличие от животных, которым гепарин вводился в дозе 100 Ед/кг массы тела. Повышение антикоагуляционных свойств крови в исследуемом участке тонкой кишки, в конечном счете, предопределило гладкое течение послеоперационного периода без развития тромбоза брыжеечных сосудов и спаечной кишечной непроходимости.

В группе животных, где гепарин вводился паравазально в дозе 200 ЕД/кг массы тела в области исследуемого участка тонкой кишки были выявлены незначительные дисциркуляторные изменения. Наблюдалось только достоверное изменение капиллярного фильтрата, который увеличивался в 2,27 раз ( $p=0,0443$ ). Остальные изучаемые показатели не имели значимых различий с исходными данными. Характеризуя состояние перекисного окисления

липидов и антиоксидантную защиту крови, нами отмечено повышение уровня малонового диальдегида на 30,82% ( $p=0,0207$ ), ферментативной активности каталазы на 28,25% ( $p=0,048$ ). При оценке состояния свертывающей системы крови отмечалось незначительное изменение протромбинового времени и протромбинового отношения, так что разница между исходными и опытными данными была недостоверной. В тоже время, происходило увеличение времени свертывания венозной крови в 1,9 раза ( $p=0,0002$ ). Активность антитромбина III также возрастала на 23,2% ( $p=0,009$ ), что, очевидно, было связано с диффузией экзогенного гепарина из паравазальной клетчатки брыжейки тонкой кишки в сосудистое русло (табл. 4). При патоморфологическом исследовании изменений, происходящих в брюшной полости через 7 суток после операции, было выявлено наличие умеренного спаечного процесса, который был представлен единичными спайками за исключением области ишемизированного участка тонкой кишки. Распространенность спаечного процесса у большинства собак уменьшалась на 53,57% относительно животных, которым гепарин не вводился ( $p=0,0003$ ). Спайки, в основном, представляли собой рыхлые, непрозрачные бессосудистые сращения, которые легко разъединялись тупым путем (количество баллов оказалось снижено на 48,48% ( $p=0,0001$ )). Плотность спаечного процесса падала на 45,45% ( $p=0,003$ ). У большинства собак процесс локализовался в зоне выключенного из кровоснабжения фрагмента органа, к которому были припаяны петли тонкой кишки и большой сальник.

**Таблица 4**

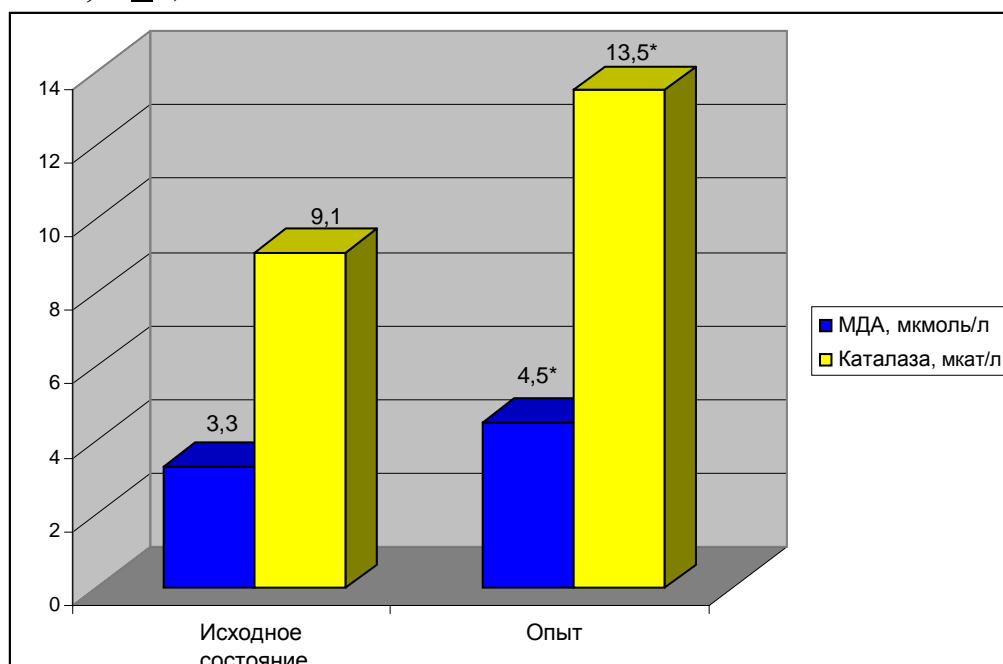
**Изменение коагуляционных показателей крови в ишемизированном участке тонкой кишки после паравазального введения гепарина в дозе 200 ЕД/кг массы тела через 25 минут после лигирования брыжеечных сосудов (M±m)**

Показатель	Исходные данные, n=10	Опытные данные, 25 минут, n=10
Время свёртывания по Ли-Уайту, с.	243,0 ± 28,9	456,0 ± 22,2 $p=0,0002$
Протромбиновое время, с.	16,0 ± 0,1	16,6 ± 0,5 $p=0,27$
Протромбиновое отношение, усл. ед.	0,8±0,03	0,8±0,01
Активность антитромбина III, %	50,0 ± 3,0	65,1 ± 3,4 $p=0,009$

Примечание: p – показатель достоверности отличий по отношению к исходным данным

В опытах с паравазальным введением гепарина, где кроме лигирования мезентериальных сосудов накладывался межкишечный анастомоз дозы вводимого препарата составили 200 или 100 ЕД/кг массы тела в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Введение гепарина в околосоудистую клетчатку брыжейки тонкой кишки в дозе 200 Ед/кг массы тела приводило к возникновению значительного кровотечения по линии швов. В первые 3 суток после операции у 4 животных была диагностирована несостоятельность швов

тонкокишечного анастомоза, причем у 2 из них возник разлитой перитонит. При сравнении показателей, характеризующих гемомикроциркуляторные, метаболические и коагуляционные свойства крови в ишемизированном участке тонкой кишки с анастомозом и без анастомоза, каких-либо значимых различий нами обнаружено не было. Уменьшение дозы вводимого гепарина до 100 Ед/кг массы тела не приводило к возникновению кровотечения по линии швов. В раннем послеоперационном периоде несостоятельность швов кишечного соустья была зафиксирована лишь в 1 случае. Тромбоз брыжеечных сосудов не наблюдалось. При оценке изменений транскапиллярного обмена в ишемизированном участке тонкой кишки определялось незначительное его нарушение с умеренным повышением всех регистрируемых показателей. Возрастание уровня малонового диальдегида на 26,67% ( $p=0,0251$ ) и каталитической активности – на 32,59% ( $p=0,0196$ ) свидетельствовало о значительной активизации антиоксидантной защиты в области ишемизированного участка тонкой кишки с анастомозом (рис. 2). При регистрации коагуляционных показателей крови отмечалось незначительное изменение протромбинового времени и протромбинового отношения, так что разница между исходными и опытными данными была недостоверной. В тоже время, происходило увеличение времени свертывания венозной крови в 1,4 раза ( $p=0,003$ ). Активность антитромбина III повышалась на 20,8% ( $p=0,037$ ). При повторном вскрытии брюшной полости через 7 суток после операции в исследуемом участке тонкой кишки с анастомозом наблюдался значительный спаечный процесс, выраженная воспалительная реакция и кровоизлияния в стенку тонкой кишки. Распространенность адгезии снижалась на 41,94% ( $p=0,006$ ), плотность спаек - на 46,15% ( $p=0,0006$ ). Тромбоз брыжеечных сосудов ни в одном случае обнаружено не было. Физическая герметичность анастомоза составила  $32,18 \pm 3,12$  кПа ( $p=0,045$ ). Индекс стенозирования не превышал  $43,08 \pm 3,94\%$ .





**Рис. 2. Изменение уровня малонового диальдегида и активности каталазы в плазме венозной крови ишемизированного участка тонкой кишки с анастомозом после паравазального введения гепарина в дозе 100 ЕД/кг массы тела**

Примечание: \* - достоверность отличий по отношению к норме при  $p=0,0251$  для МДА и  $p=0,0196$  для каталазы

Проведенными исследованиями установлено, что после интраоперационного паравазального введения раствора гепарина наблюдались меньшие нарушения реологии и метаболизма крови в ишемизированном участке тонкой кишки по сравнению с таковыми после подкожного введения препарата. В значительно большей степени нами отмечено уменьшение коагуляционных свойств крови, свидетельством чему было увеличение времени ее свертывания и активности антитромбина III. Это, в конечном счете, явилось определяющим фактором в сравнительно меньшем развитии спаечного процесса в брюшной полости и области исследуемого участка органа.

Изучение репаративной регенерации тонкокишечного анастомоза в области ишемизированного участка органа после паравазального введения гепарина в дозе 200 Ед/кг массы тела показало, что у всех без исключения животных отмечалось кровотечение по линии швов кишечного соустья и частое развитие послеоперационных осложнений в виде его несостоятельности и разлитого перитонита, что, по-видимому, объяснялось образованием непрочной фибриновой склейки между анастомозируемыми отрезками тонкой кишки. Уменьшение дозы препарата до 100 Ед/кг массы тела не приводило к выраженному расстройству микроциркуляции и активизации свободнорадикальных процессов в области ишемизированного участка тонкой кишки с анастомозом, столь значительному повышению антикоагуляционной активности крови (кровотечения из области анастомозируемых отрезков кишки нами диагностировано не было). По этой причине репаративные возможности тканей в ишемизированном участке тонкой кишки с анастомозом оказались выше, свидетельством чему явилось меньшее число послеоперационных осложнений. Несостоятельность швов тонкокишечного анастомоза развилась только в одном наблюдении. Тромбоза брыжеечных сосудов нами отмечено не было.

Результаты, полученные при сопоставлении изменений показателей индуцированных спаек в брюшной полости после лигирования брыжеечных сосудов тонкой кишки без использования гепарина и при различных путях введения препарата выглядели следующим образом (табл. 5). Из приведенной таблицы видно, что при внутривенном пути введения гепарина распространенность спаечного процесса и плотность спаек достоверно не отличались от таковых, как и в случае без применения указанного препарата, что, по-видимому объяснялось развитием внутрибрюшного кровотечения с последующей активизацией процессов свертывания крови. Спайки представляли в основном непрозрачные бессосудистые образования. Подкожное введение гепарина на 28,57% ( $p=0,016$ ) уменьшало

распространенность спаечного процесса по сравнению с аналогичным показателем в случае, когда препарат не применялся. Тип спаек и их плотность имели достоверные отличия от таковых только у животных контрольной группы. При введении изучаемого препарата в околосоудистую клетчатку брыжейки тонкой кишки происходило достоверное уменьшение распространенности спаечного процесса по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе животных и в группах, где применяли внутривенное и подкожное введение гепарина соответственно на 53,57% ( $p=0,0003$ ), 52,73% ( $p_1=0,0018$ ) и 35% ( $p_2=0,0158$ ). Также имелись достоверно значимые различия в плотности спаечного процесса с животными, у которых гепарин не применялся или осуществлялось его внутривенное введение.

**Таблица 5**

**Изменение показателей индуцированных спаек в брюшной полости после перевязки брыжеечных сосудов тонкой кишки без применения гепарина и при различных путях его введения (доза вводимого препарата при внутривенном пути введения 100 ЕД/кг массы тела, при подкожном и паравазальном путях введения 200 ЕД/кг массы тела) (M±m)**

Характеристика послеоперационных спаек (баллы)	Без гепарина (контрольные данные), n=10	При внутривенном введении, n=10	При подкожном введении, n=10	При паравазальном введении, n=10
Распространенность	2,8±0,21	2,75±0,29 $p=0,892$	2,0 ± 0,17 $p=0,016$ $p_1=0,0525$	1,3 ± 0,16 $p=0,0003$ $p_1=0,0018$ $p_2=0,0158$
Тип	3,3±0,16	2,25±0,29 $p=0,0114$	1,9 ± 0,19 $p=0,0003$ $p_1=0,339$	1,7 ± 0,2 $p=0,0001$ $p_1=0,153$ $p_2=0,487$
Плотность	2,2±0,21	2,1±0,33 $p=0,804$	1,5±0,18 $p=0,032$ $p_1=0,144$	1,2±0,14 $p=0,003$ $p_1=0,033$ $p_2=0,221$

Примечание: p – показатель достоверности отличий по отношению к контрольным данным;  $p_1$  - показатель достоверности отличий по отношению к внутривенному пути введения гепарина;  $p_2$  - показатель достоверности отличий по отношению к подкожному пути введения гепарина

Анализ характера спаечного процесса в брюшной полости у животных, которым кроме перевязки брыжеечных сосудов дополнительно производилось формирование тонкокишечного анастомоза, показал достоверное уменьшение распространенности спаечного процесса при подкожном и паравазальном путях введения гепарина относительно негепаринизированных животных соответственно на 19,35% ( $p=0,0478$ ) и 35,48% ( $p=0,0044$ ) (табл. 6). В свою

очередь нами отмечено статистически значимое различие распространенности внутрибрюшного спайкообразования после подкожного введения гепарина в дозе 200 ЕД/кг массы тела и паравазального введения препарата в дозе 100 ЕД/кг массы тела. В последнем случае указанный показатель снижался на 20% ( $p_1=0,0165$ ). При оценке типа спаек и плотности спаечного процесса достоверно значимые различия выявлялись только при сравнении этих показателей у негепаринизированных животных и у собак, которым применялось подкожное и паравазальное введение гепарина. В первом случае разница между указанными показателями составила соответственно 33,33% ( $p=0,0011$ ) и 36,11% ( $p=0,0002$ ), во втором – соответственно 23,08% ( $p=0,038$ ) и 30,77% ( $p=0,0075$ ).

**Таблица 6**

**Изменение показателей индуцированных спаек в брюшной полости после перевязки брыжеечных сосудов тонкой кишки и формирования кишечного анастомоза без применения гепарина и при различных путях его введения (доза вводимого препарата при подкожном пути введения 200 ЕД/кг массы тела, при паравазальном пути введения 100 ЕД/кг массы тела) (M±m)**

Характеристика послеоперационных спаек (баллы)	Без гепарина (контрольные данные), n=10	При подкожном введении, n=10	При паравазальном введении, n=10
Распространенность	3,1±0,25	2,5 ± 0,08 $p=0,0478$	2,0 ± 0,15 $p=0,0044$ $p_1=0,0165$
Тип	3,6±0,17	2,4 ± 0,19 $p=0,0011$	2,3 ± 0,14 $p=0,0002$ $p_1=0,682$
Плотность	2,6±0,17	2,0±0,18 $p=0,038$	1,8±0,16 $p=0,0075$ $p_1=0,428$

Примечание: p – показатель достоверности отличий по отношению к контрольным данным;  $p_1$  - показатель достоверности отличий по отношению к подкожному пути введения гепарина

Таким образом, резюмируя проделанную работу, представляется возможным сделать заключение о существенном различии в течении регенераторного процесса при ишемическом повреждении и степени выраженности спаечного процесса при различных путях введения гепарина. Внутривенный струйный путь введения препарата способствует быстрому и выраженному снижению коагуляционных свойств крови, что приводит к развитию серьезных геморрагических осложнений, угрожающих жизни. Подкожный путь введения гепарина нивелирует недостаток внутривенного введения препарата за счет более медленного его накопления в патологическом

очаге, но вместе с тем не предотвращает развитие значительного внутрибрюшного спайкообразования, особенно в ишемизированном участке тонкой кишки. Интраоперационное паравазальное введение гепарина с одной стороны способствует сравнительно быстрому нарастанию содержания препарата в патологическом очаге, с другой – не вызывает развития значительной гипокоагуляции. Это обстоятельство, на наш взгляд, является определяющим в степени выраженности внутрибрюшного спайкообразования. Поэтому применение разработанного нами способа профилактики спаек брюшной полости открывает реальные возможности для более широкого его использования, в том числе при проведении объемных хирургических вмешательств на органах пищеварительного тракта.

## **ВЫВОДЫ**

1. В условиях ишемического повреждения тонкой кишки с анастомозом и без анастомоза выраженные микроциркуляторно-метаболические нарушения с гиперкоагуляцией крови приводят к частому развитию послеоперационных осложнений и массивному внутрибрюшному спайкообразованию. Незначительные изменения коагуляционных свойств крови является прогностически благоприятным фактором в течении регенераторного процесса.

2. При внутривенном струйном введении гепарина в дозе 200 ЕД/кг массы тела вследствие быстрого и высокого нарастания препарата в области ишемизации происходит умеренное нарушение локального кровотока и выраженное уменьшение времени свертывания крови, что обуславливает развитие внутрибрюшного кровотечения. Уменьшение количества вводимого препарата до 100 ЕД/кг массы тела способствует более гладкому течению послеоперационного периода, однако не предотвращает развития геморрагических осложнений.

3. Подкожное однократное введение гепарина в дозах 100 или 200 ЕД/кг массы тела не оказывает достаточно быстрого влияния на предупреждение развития спаек в брюшной полости и области ишемизированного участка тонкой кишки без анастомоза и с анастомозом в силу замедленного накопления препарата в патологическом очаге.

4. Меньшие нарушения гемоциркуляции и большее повышение антикоагуляционных свойств крови после интраоперационного одномоментного введения гепарина в дозе 200 ЕД/кг массы тела в клетчатку сосудисто-нервного пучка брыжейки тонкой кишки обуславливаются сравнительно быстрым повышением концентрации препарата в ишемизированном участке тонкой кишки, что предупреждает развитие послеоперационных осложнений и способствует эффективной профилактике спаечного процесса в брюшной полости.

5. Интраоперационное введение гепарина в дозе 200 ЕД/кг массы тела в клетчатку сосудисто-нервного пучка брыжейки тонкой кишки приводит к

возникновению кровотечения по линии швов тонкокишечного анастомоза, вследствие значительного повышения антикоагуляционной активности крови, и частому развитию послеоперационных осложнений в виде несостоятельности швов соустья и разлитого перитонита. При уменьшении дозы вводимого гепарина до 100 Ед/кг массы тела кровотечения в области анастомозируемых отрезков тонкой кишки не наступает, что объясняется не столь резким повышением содержания препарата в области кишечного анастомоза.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

С целью профилактики внутрибрюшного спайкообразования и развития тромбоза мезентериальных сосудов при проведении хирургических вмешательств на кишечнике показано проведение интраоперационной паравазальной гепаринизации. Доза вводимого гепарина должна быть строго регламентирована в зависимости от характера травмы и степени выраженности ишемических нарушений. При оперативном вмешательстве без формирования тонкокишечного анастомоза количество вводимого препарата должно составлять 200 ЕД/кг массы тела, с созданием кишечного соустья - 100 ЕД/кг массы тела. Указанная доза вводится однократно в 2,0 мл 0,9% раствора NaCl медленно струйно в околосоудистую клетчатку брыжейки тонкой кишки проксимальнее места операционной травмы органа.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Изменение некоторых показателей свертывания крови при ишемическом повреждении тонкой кишки в эксперименте [Текст] / С.А. Маркосьян [и др.] // XXXIV Огаревские чтения. Часть 2. Естественные и технические науки. - Саранск, 2006. - С. 85-86. – (Соавт.: А.В. Герасименко, Л.П. Рубинов, **Н.М. Лысяков**).

2. Маркосьян, С.А. Новый метод профилактики внутрибрюшного спайкообразования [Текст] / С.А. Маркосьян, Н.М. Лысяков // Современные хирургические технологии. Сборник научных трудов, посвященный 65-летию кафедры общей хирургии. – Красноярск, 2006. - С.653-658.

3. Маркосьян, С.А. Экспериментальная апробация нового способа профилактики внутрибрюшного спайкообразования на модели тонкой кишки [Текст] / С.А. Маркосьян, Н.М. Лысяков // V Российский конгресс. Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. - Москва, 2006. - С.379-380.

4. Маркосьян, С.А. Экспериментальная оценка эффективности использования гепаринотерапии при ишемическом повреждении тонкой кишки [Текст] / С.А. Маркосьян, Н.М. Лысяков // Успехи современного естествознания. - 2006. - №2. - С. 51-52.

**5. Экспериментальная оценка эффективности проведения нового способа профилактики спайкообразования в хирургии тонкого кишечника**

**[Текст] / С.А. Маркосьян [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2006. - Приложение. Том LXXXVII. - С. 40-41. – (Соавт.: Н.М. Лысяков, А.В. Герасименко, Л.П. Рубинов).**

6. Изменение некоторых показателей коагуляционно–литической системы крови в ишемизированном участке тонкой кишки при внутривенном введении гепарина в эксперименте [Текст] / С.А. Маркосьян [и др.] // Естественно - научные исследования: теория, методы, практика. Выпуск VII. - Саранск, 2009. - С. 142-144. – (Соавт.: Н.М. Лысяков, В.Б. Чертюк, О.В. Пашуткина, М.А. Белкин, Д.Ю. Агибалов).

7. Изменение некоторых показателей коагуляционно-литической системы крови в ишемизированном участке тонкой кишки при подкожном введении гепарина в эксперименте [Текст] / С.А. Маркосьян [и др.] // Новые технологии в хирургии и интенсивной терапии. - Саранск, 2010. - С. 326-328. – (Соавт.: А.В. Герасименко, Н.М. Лысяков, Н.А. Окунев, Л.П. Рубинов).

8. Изменение показателей гемомикроциркуляции и перекисидации липидов в ишемизированном участке тонкой кишки с анастомозом при проведении интраоперационной гепаринотерапии [Текст] / С.А. Маркосьян [и др.] // III Межрегиональная научная конференция. Актуальные проблемы медицинской науки и образования. - Пенза, 2011. - С. 169-170. – (Соавт.: Н.М. Лысяков, Д.Ю. Агибалов, Т.Н. Гульняшкина).

9. Изменение показателей свертывающей системы крови в ишемизированном участке тонкой кишки с анастомозом при проведении интраоперационной гепаринотерапии [Текст] / С.А. Маркосьян [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, 2011. Приложение. IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской хирургии». - Москва, 2011. - С. 59-59. – (Соавт.: Н.М. Лысяков, Д.Ю. Агибалов, Т.Н. Гульняшкина, Н.А. Окунев, А.В. Герасименко, А.Б. Кемаев).

10. Экспериментальная оценка способа профилактики несостоятельности швов межкишечного анастомоза в условиях нарушенного кровоснабжения тонкой кишки [Текст] / С.А. Маркосьян [и др.] // XI съезд хирургов Российской Федерации. - Волгоград, 2011. - С. 223-224. – (Соавт.: Н.М. Лысяков, Д.Ю. Агибалов, А.В. Герасименко, Н.А. Окунев).

**11. Изменение некоторых показателей коагуляционно-литической системы крови в ишемизированном участке тонкой кишки при внутривенном, подкожном и интраоперационном паравазальном путях введения гепарина в эксперименте [Текст] / С.А. Маркосьян [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2012. - Том V. - № 2. - С. 314-318. – (Соавт.: Н.М. Лысяков, Д.Ю. Агибалов, Т.Н. Гульняшкина).**

**12. Маркосьян, С.А. Экспериментальная оценка изменений некоторых показателей коагуляционно-литической системы крови в ишемизированном участке тонкой кишки с анастомозом при**

**интраоперационном паравазальном пути введения гепарина [Текст] / С.А. Маркосян, Н.М. Лысяков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2012. - Том V. - № 4. - С. 690-693.**

**13. Изменение некоторых показателей коагуляционно-литической системы крови в ишемизированном участке тонкой кишки с анастомозом при подкожном интраоперационном введении гепарина в эксперименте [Текст] / С.А. Маркосян [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - Том 156. - № 12. - С. 712-714. – (Соавт.: Н.М. Лысяков, М.А. Исмаиль Элаваль, К.И. Иркова, И.В. Мартьянов).**

14. Effect of intraoperative heparin administration on some indices of the blood coagulatory-lytic system in the ischemic region of the small intestine with anastomosis [Text] / S.A. Markos'yan [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2014. - Vol. 156. - Issue 6. - P. 753-755. – (Co-auth.: N.M. Lysyakov, M.A. Ismail Alawal, K.I. Irkova, I.V. Martyanov).

15. Лысяков, Н.М. Влияние внутривенного введения гепарина в различных дозах на процесс спайкообразования в ишемизированном участке тонкой кишки [Текст] / Н.М. Лысяков, С.А. Маркосян // Научный альманах. – 2016. - №2-3 (16). - С.111-114.

16. Лысяков, Н.М. Влияние интраоперационной гепаринотерапии на состояние коагуляционно-литической системы крови в ишемизированном участке тонкой кишки с анастомозом при паравазальном введении гепарина в различных дозах [Текст] / Н.М. Лысяков, С.А. Маркосян // Научный альманах. – 2016. - №2-3 (16). - С.115-118.