

Печень

DOI: 10.16931/1995-5464.2017132-39

Свободнорадикальное окисление как патогенетический фактор повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки после предельно допустимой резекции печени в раннем послеоперационном периоде*Барская Л.О.¹, Храмых Т.П.¹, Полуэктов В.Л.¹,
Заводиленко К.В.¹, Ермолаев П.А.¹, Михеенко И.Л.²*¹ ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, Российская Федерация² Новосибирский научно-исследовательский институт им. академика Е.Н. Мешалкина; 630055, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, Российская Федерация**Цель.** Оценка повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки в ранние сроки после расширенной гемигепатэктомии.**Материал и методы.** Эксперимент выполнен на 100 белых беспородных крысах-самцах. 80 из них под эфирным наркозом выполняли расширенную гемигепатэктомию, 20 животных — группа контроля. Через 12 ч, 1, 3 и 7 сут после операции забирали желудок и двенадцатиперстную кишку для регистрации хемилюминесценции гомогенатов, а также для гистологического исследования.**Результаты.** Через 12 ч в желудке светосумма и “быстрая” вспышка возрастали в 2,5 и 1,5 раза соответственно, “медленная” вспышка уменьшалась в 2 раза. В двенадцатиперстной кишке наблюдали рост всех параметров. В течение 3 сут в гомогенатах обоих органов “быстрая” вспышка достоверно уменьшалась на фоне увеличения светосуммы и “медленной” вспышки. К 7-м суткам в желудке и двенадцатиперстной кишке была повышена светосумма, кроме того, в двенадцатиперстной кишке увеличивалась “медленная” вспышка. Структурные изменения отмечали через 12 ч в виде эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, к 7-м суткам на первый план выходили репаративные изменения.**Заключение.** К 12 ч после расширенной гемигепатэктомии в желудке и двенадцатиперстной кишке происходит резкая активация реакций с участием свободных радикалов, при этом в желудке уже отмечали угнетение ферментов антиоксидантной системы. К этому времени структурные изменения в желудке носили необратимый характер и представляли собой язвенные дефекты. Исходя из этого, началом критического периода острого повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки является этот срок.**Ключевые слова:** печень, двенадцатиперстная кишка, гемигепатэктомия, резекция, свободнорадикальное окисление, повреждение, язва.**Free-Radical Oxidation as a Pathogenetic Factor of Stomach and Duodenal Injury in Early Postoperative Period after Maximally Permissible Liver Resection***Barskaya L.O.¹, Khramykh T.P.¹, Poluektov V.L.¹,
Zavodilenko K.V.¹, Yermolaev P.A.¹, Mikheenko I.L.²*¹ Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin's str., Omsk, 644099, Russian Federation² Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology; 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation**Aim.** Assessment of stomach and duodenal injury early after extended hemihepatectomy.**Material and Methods.** The experiment was performed on 100 white mongrel male rats. 80 of them underwent advanced hemihepatectomy, 20 animals consisted of control group. After 12 hours, 1, 3 and 7 days after surgery stomach and duodenum were histologically analyzed to detect chemiluminescent homogenates.**Results.** After 12 hours light sum and “fast” flash in the stomach were increased by 2.5 and 1.5 times, respectively, “slow” flash was decreased by 2 times. Growth of all parameters was observed in duodenum. There were significant decrease of “fast” flash and increase of light sum and “slow” flash in homogenates during 3 postoperative days. By the 7th day light sum was increased in stomach and duodenum, besides the duodenum increased “slow” flash. Structural changes were

visualized after 12 hours in the form of erosions and ulcers of the stomach and duodenum. In 7 days reparative changes were predominant.

Conclusion. In 12 hours after hemihepatectomy rapid activation of free-radical oxidation was observed in stomach and duodenum. Herewith inhibition of antioxidant enzymes have been already showed in stomach. Structural changes in the stomach (ulcers) have already been irreversible by this time. So, this period is critical for acute stomach and duodenal injury.

Key words: liver, duodenum, hemihepatectomy, resection, free radical oxidation, injury, ulcer.

● Введение

Резекция печени является основным методом хирургического лечения пациентов с новообразованиями печени и внепеченочных желчных протоков. Объем резекции зависит не столько от размера новообразования, сколько от синтопии с крупными сосудами [1, 2]. Поэтому нередко необходима обширная и даже предельно возможная по объему резекция, вплоть до расширенной гемигепатэктомии, при которой удаляемая часть органа составляет до 80% объема [3, 4]. Конечно, такая операция дает возможность радикального излечения при многих заболеваниях и позволяет продлить жизнь больных. При этом предельно допустимые резекции печени остаются рискованным шагом ввиду неизбежного развития тяжелых специфических и неспецифических осложнений. Самым грозным специфическим осложнением расширенной гемигепатэктомии является острая печеночная недостаточность. Она связана как с неадекватной потребностям организма функцией культи печени вследствие значительного уменьшения численности функционирующих гепатоцитов, так и с нарушением ее кровоснабжения на фоне смешанной гипоксии, связанной с массивной интраоперационной кровопотерей [5, 6]. Одним из неспецифических осложнений операции, развивающимся, по данным литературы, в 1–1,4% наблюдений, является желудочно-кишечное кровотечение, связанное с формированием мно-

жественных язв слизистой оболочки желудка и верхнего отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК) [7]. Такая, на первый взгляд, малая частота не отражает истинную частоту формирования эрозий и язв желудка и ДПК, поскольку включает только осложненные кровотечениями наблюдения. Кроме того, язвы этих органов могут сформироваться и в позднем послеоперационном периоде за пределами стационара, что затрудняет установление причинно-следственных связей с перенесенной операцией. Одни авторы связывают развитие этого осложнения с интра- и послеоперационным стрессом, активирующим симпатoadреналовую систему, что приводит к централизации кровообращения и локальной ишемии [8–10]; другие – с ранним формированием острой портальной гипертензии [11].

По данным патологоанатомических исследований острые эрозии слизистой пищеварительного тракта выявляют у 20–26% умерших после различных операций на органах брюшной полости и порядка 50% после операций на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны [12]. Острые язвы и острые эрозии выявляют с равной частотой. Солитарные язвы обнаруживают у 43% больных, они с одинаковой частотой локализируются в желудке и ДПК, множественные (57%) чаще являются дуоденальными [13].

Кровотечение из острых эрозий и язв желудка и ДПК после предельно допустимых резекций печени, несмотря на явно умеренную частоту,

Барская Любовь Олеговна – ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ОмГМУ. **Храмых Татьяна Петровна** – доктор мед. наук, заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ОмГМУ. **Полуэктов Владимир Леонидович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии ОмГМУ. **Заводиленко Константин Владимирович** – канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии ОмГМУ. **Ермолаев Павел Александрович** – аспирант кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ОмГМУ. **Михеенко Игорь Леонидович** – клинический ординатор Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина.

Для корреспонденции: Барская Любовь Олеговна – 644074, г. Омск, ул. Дмитриева, д. 17, кв. 98, Российская Федерация. Тел.: 8-951-416-35-68. E-mail: barsik492@yandex.ru

Barskaya Lyubov Olegovna – Assistant at the Chair of Topographic Anatomy and Operative Surgery, OSMU. **Khramykh Tat'yana Petrovna** – Doct. of Med. Sci., Head of the Chair of Topographic Anatomy and Operative Surgery, OSMU. **Poluektov Vladimir Leonidovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Surgery with the Course of Urology, OSMU. **Zavodilenko Konstantin Vladimirovich** – Cand. of Med. Sci., Assistant of the Chair of Pathological Anatomy, OSMU. **Yermolaev Pavel Aleksanrovich** – Postgraduate Student at the Chair of Topographical Anatomy and Operative Surgery, OSMU. **Mikheenko Igor Leonidovich** – Resident of Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology.

For correspondence: Barskaya Lyubov Olegovna – Apt. 98, Dmitrieva str., Omsk, 644074, Russian Federation. Phone: +7-951-416-35-68. E-mail: barsik492@yandex.ru

являются большой проблемой, поскольку часто не удается остановить их эндоскопическими методами. Это обусловлено не только общим тяжелым состоянием пациента в раннем послеоперационном периоде, но, возможно в большей мере, особенностями этих кровотечений. Это массивные венозные кровотечения, пик которых, по данным литературы, совпадает с пиком степени острой портальной гипертензии, т.е. с 1-х по 3-и сутки после операции [13]. Острая портальная гипертензия после предельных резекций печени усугубляет гипоксию органов брюшной полости. В литературе встречаются разрозненные данные о формировании эндотоксемии на фоне острой печеночной недостаточности, оказывающей повреждающее действие на внутренние органы, в частности на желудочно-кишечный тракт [14, 15]. Есть отдельные данные об эффектах перекисного окисления липидов клеточных мембран на фоне массивной кровопотери, которая закономерна при операциях такого объема [16–18]. В целом, единой концепции патогенеза повреждения желудка и ДПК после расширенной гемигепатэктомии в литературе не существует.

Цель исследования — оценка повреждения желудка и ДПК после расширенной гемигепатэктомии с определением сроков его формирования. **Задачи исследования:** оценить процессы свободнорадикального окисления тканей желудка и ДПК в раннем послеоперационном периоде после расширенной гемигепатэктомии; оценить структурные изменения в желудке и ДПК в раннем послеоперационном периоде после расширенной гемигепатэктомии.

● Материал и методы

Опыты проводили с учетом положений, рекомендованных Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанных ВОЗ, в которых детально изложена информация об использовании лабораторных животных в экспериментальных исследованиях, и согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации [19].

Исследование выполнено на 100 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г, выращенных и содержавшихся в одинаковых условиях. В эксперимент брали животных после 12 ч голода при свободном доступе к воде. Резекцию печени выполняли разработанным способом, согласно которому удаляемая часть органа составляла 80%, что эквивалентно объему предельно допустимой резекции печени у человека. По формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. [20] рассчитывали объем выборки — минимально доста-

точное число экспериментальных животных для обеспечения достоверности выводов исследования (10 крыс).

Животных наркотизировали диэтиловым эфиром, 80 из них выполняли резекцию печени. Контрольную группу составили 20 наркотизированных крыс. Через 6 и 12 ч, а также через 1, 3 и 7 сут после операции забирали желудок и ДПК. Исследовали хемилюминесценцию гомогенатов органов по методу Р.Р. Фархутдинова [21] на хемилюминометре “Флюорат 02-3М”. Этим методом определяли скорость реакций с участием свободных радикалов, а именно регистрировали интенсивность свечения, пропорциональную скорости в результате этих реакций. Совокупный показатель свечения за установленное время исследования получил название “светосумма”. “Быстрая” вспышка свечения напрямую отражает активность реакций с участием свободных радикалов (с момента добавления активатора хемилюминесценции). При уменьшении концентрации активатора (Fe^{2+}) регистрировали “медленную” вспышку свечения (спонтанная светимость) [9]. Проводили гистологическое исследование органов с фиксацией 10% нейтральным формалином, заливкой в парафин и последующей окраской срезов гематоксилином и эозином. Результаты обработали с применением программы Statistica 6,0. Достоверность различий определяли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Критическим считали уровень $p < 0,05$.

● Результаты

Через 6 ч послеоперационного периода достоверных изменений в тканях желудка и ДПК не было. Динамика процессов свободнорадикального окисления тканей желудка и ДПК отражена в таблице. Уже через 12 ч после операции светосумма в гомогенате желудка возрастала в 2,5 раза, “быстрая” вспышка — в 1,5 раза, а “медленная” вспышка — в 2 раза в сравнении с контролем. В ДПК в это время наблюдали аналогичные изменения светосуммы и “быстрой” вспышки, а также увеличение спонтанной светимости в 1,5 раза. Далее к 3-м суткам в желудке и ДПК светосумма и спонтанная светимость увеличивались, а “быстрая” вспышка достоверно уменьшалась относительно контроля. На 7-е сутки после операции в гомогенатах обоих органов достоверно увеличивалась светосумма с одновременным увеличением “медленной” вспышки в ДПК.

Гистологическая картина желудка и ДПК представлена на рис. 1–6. Уже через 12 ч после операции в желудке наблюдали формирование острой язвы: слизистый и подслизистый слои были разрушены, фибринозно-лейкоцитарный инфильтрат прикрывал дно язвы, образованное

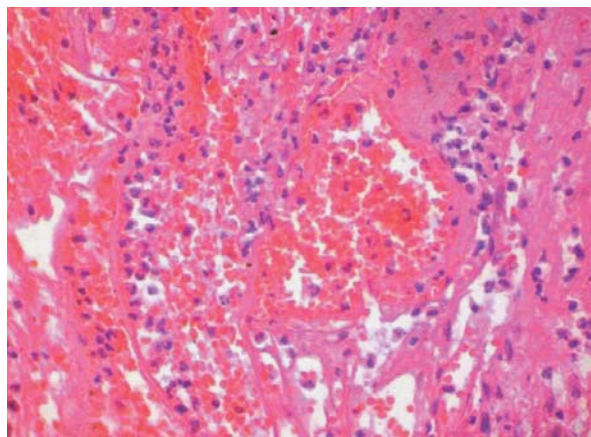


Рис. 1. Микрофото. Желудок крысы через сутки после предельно допустимой резекции печени. Дно острой язвы желудка. Фибриноидный некроз, кровоизлияния, некроз стенки сосуда. Здесь и далее — окраска гематоксилином и эозином. $\times 600$.

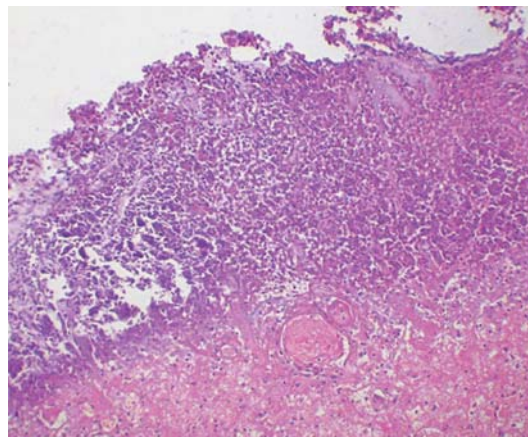


Рис. 2. Микрофото. Желудок крысы через 3 сут после предельно допустимой резекции печени. Дно острой язвы желудка. Глубокий фибриноидный некроз, покрытый наружным фибринозно-лейкоцитарным слоем, крупный аррозированный сосуд с тромбом. $\times 150$.

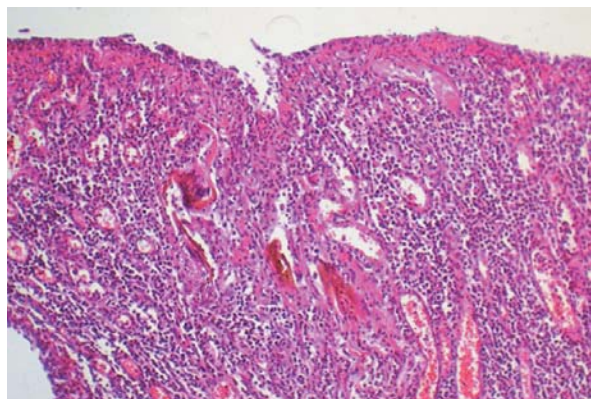


Рис. 3. Микрофото. Желудок крысы через 7 сут после предельно допустимой резекции печени. Заживающая острая язва желудка. Дно язвы образовано грануляционной тканью. $\times 150$.

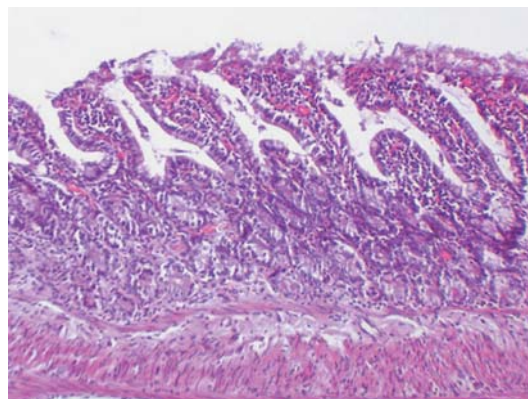


Рис. 4. Микрофото. Двенадцатиперстная кишка крысы через сутки после предельно допустимой резекции печени. Полнокровие слизистой оболочки, некроз и десквамация эпителия апикальной части ворсин ДПК. $\times 150$.

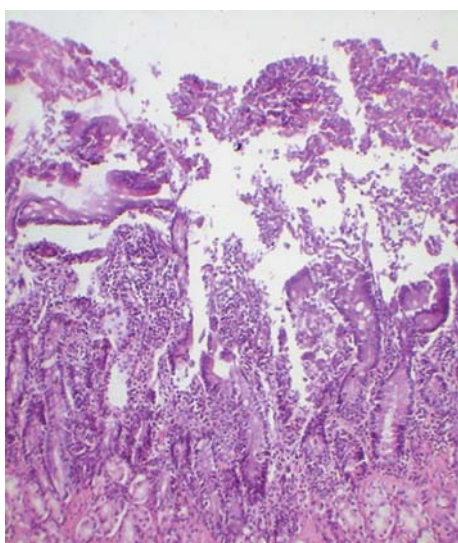


Рис. 5. Микрофото. Двенадцатиперстная кишка крысы через 3 сут после предельно допустимой резекции печени. Массивная десквамация эпителия и разрушение отдельных ворсин ДПК (формирование эрозий). $\times 150$.

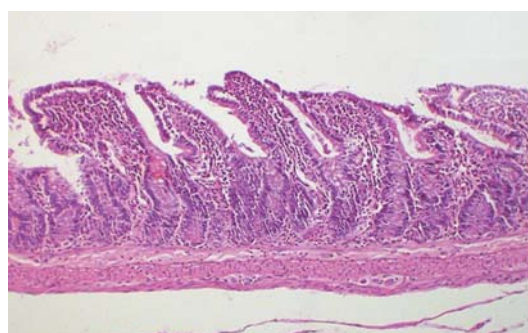


Рис. 6. Микрофото. Двенадцатиперстная кишка крысы через 7 сут после предельно допустимой резекции печени. Эпителизация ворсин ДПК морфологически незрелым эпителием. $\times 150$.

Параметры хемилюминесценции тканей желудка и ДПК после предельно допустимой резекции печени у крыс, Ме [LQ;HQ]

Параметр	Время после операции	Значение	
		желудок	ДПК
Светосумма	Контрольная группа	1,54 [0,88; 1,64]	1,30 [1,17; 1,36]
Вспышка		0,54 [0,41; 1,17]	0,45 [0,34; 0,57]
Спонтанная светимость		0,73 [0,50; 1,07]	0,32 [0,21; 0,45]
Светосумма	12 ч	3,53 [2,88; 3,61]*	4,32 [3,89; 4,74]*
Вспышка		0,77 [0,81; 0,95]*	1,79 [1,59; 1,97]*
Спонтанная светимость		0,25 [0,22; 0,29]*	0,98 [0,77; 1,12]*
Светосумма	1-е сутки	3,91 [3,78; 4,21]*	3,82 [3,69; 4,14]*
Вспышка		1,31 [2,91; 1,45]*	0,77 [0,69; 1,17]*
Спонтанная светимость		1,25 [1,12; 1,49]*	0,58 [0,47; 0,82]*
Светосумма	3-и сутки	2,81 [2,78; 3,11]*	2,79 [2,69; 2,94]*
Вспышка		0,31 [0,27; 0,45]*	0,47 [0,39; 0,67]*
Спонтанная светимость		0,55 [0,32; 0,89]	1,07 [0,86; 1,18]*
Светосумма	7-е сутки	1,93 [1,88; 2,21]*	1,64 [1,49; 1,74]*
Вспышка		0,47 [0,31; 0,95]	0,49 [0,34; 0,77]
Спонтанная светимость		0,65 [0,42; 0,79]	0,98 [0,78; 1,06]*

Примечание: * — достоверное различие величины в сравнении с контрольными значениями ($p \leq 0,05$); светосумму измеряли в у.е. × мин, вспышку и спонтанную светимость — в у.е.

мышечным слоем. Далее в течение 3 сут в желудке выявляли острые язвы, на дне которых отмечали глубокий фибриноидный некроз, прикрытый наружным фибринозно-лейкоцитарным слоем, и крупные аррозированные сосуды с фибриноидным некрозом в стенке и тромбозом. К 7-м суткам были видны признаки заживающей язвы, дно которой образовано грануляционной тканью. В гистологических препаратах ДПК к первым суткам послеоперационного периода выявляли дисциркуляторные расстройства различной степени выраженности: полнокровие, стаз, сладж-феномен, участки мелких диапедезных кровоизлияний в слизистую оболочку. Отмечали дистрофию кишечного эпителия, а также его некроз и слущивание на вершинах ворсин. К 3-м суткам после операции на фоне дисциркуляторных изменений усиливались признаки повреждения эпителия, отмечали десквамацию покровного эпителия на всем протяжении отдельных ворсин. Наряду с этим были обнаружены признаки регенераторных изменений в криптах. В это же время обнаруживали поверхностные эрозии слизистой оболочки с некрозом и полным отрывом ворсин. На 7-е сутки на фоне уменьшения выраженности дисциркуляторных изменений на первый план выходили признаки репаративной регенерации покровного эпителия кишечных ворсин.

● Обсуждение

Необходимость больших резекций печени несомненна. Это связано отчасти с развитием диагностических методов, вследствие чего выявление широкого круга заболеваний печени и внепеченочных желчных протоков закономерно учащается. Предельно допустимая резекция

печени является операцией выбора при некоторых показаниях к трансплантации органа и позволяет дожить до ожидаемой пересадки, поскольку центры трансплантации расположены лишь в центральных городах. Помимо того, существует постоянный дефицит донорских органов [22]. Неизбежные осложнения таких операций не позволяют считать их рутинными даже в специализированных центрах.

Активация симпатoadренальной системы и централизация кровообращения в результате операционной травмы и неизбежной массивной кровопотери приводят к закономерной ишемии органов брюшной полости и, в частности, желудка и ДПК [23–25]. Кроме того, особенности кровоснабжения разных органов и их различные функции обуславливают и различную резистентность органов к ишемии. В связи с этим проксимальные отделы кишечника и желудок чувствительны к гипоксии [26, 27]. Уменьшение перфузии стенки этих органов может привести к деструкции слизистой оболочки в ранние сроки послеоперационного периода [28].

В результате ишемии-реперфузии непарных органов брюшной полости значительно усиливается превалирование прооксидантной системы и одновременно недостаточность ферментов антиоксидантной защиты. Усиление генерации активных форм кислорода и перекисного окисления липидов приводит к окислительному стрессу и развитию патологических процессов в этих органах [29, 30]. Основным антиоксидантным ферментом слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта является супероксиддисмутаза. В этих условиях в слизистой оболочке тонкой кишки возрастает активность в большей степени ксантиноксидазы и в меньшей степени

альдегидоксидазы и аминоксидазы, под влиянием которых увеличивается образование активных форм кислорода в эпителиальных и эндотелиальных клетках [31]. Активные формы кислорода вызывают образование хемотаксических факторов, обуславливающих миграцию лейкоцитов в подслизистый слой желудка и кишечника, которые в свою очередь генерируют активные формы кислорода, повреждающие клетки и эндотелий сосудов микроциркуляторного русла [32]. Реперфузия ранее ишемизированного желудка и ДПК приводит к генерации свободных токсичных радикалов кислорода в результате взаимодействия молекулярного кислорода с гипоксантином и ксантином, возникающих в процессе деградации пуринов [33–35]. Активация перекисного окисления липидов становится неуправляемой.

Полученные данные полностью укладываются в сценарий типового патологического процесса — шока. Действительно, предельно допустимую резекцию печени можно расценить как травму с массивной кровопотерей. Уже спустя 6 ч после операции в ДПК наблюдается резкий всплеск реакций с участием активных радикалов, а в желудке на фоне усиления свечения выявляли депрессию ферментов антиоксидантной системы. Это может свидетельствовать о том, что к 12 ч началось истощение ферментов антиоксидантной системы в стенке желудка, в то время как в ДПК антиоксидантная защита адекватна агрессии свободных радикалов. К 1-м суткам на фоне усиления свечения в тканях обоих органов в ДПК наблюдалось снижение “быстрой” вспышки, что может говорить о подавлении окислительного эффекта в ее стенке. В желудке в это же время была усилена “медленная” вспышка, что, по всей видимости, свидетельствует о реализации второй линии защиты (например, с участием универсального внеклеточного ингибитора окисления с супероксиддисмутазной активностью церулоплазмينا), которая реализовалась с момента начала реперфузии. Далее к 3-м суткам в желудке и ДПК регистрировали уменьшение “быстрой” вспышки на фоне усиления светосуммы и “медленной” вспышки, что наглядно демонстрирует превалирование в стенке ферментов антиоксидантной системы. К 7-м суткам в целом отмечали приближение показателей к исходным значениям, что может свидетельствовать о возвращении баланса между ферментами антиоксидантной системы и активностью свободных радикалов.

Полученные гистологические результаты подтверждают выявленные биофизические изменения. Через 12 ч после операции в желудке уже сформировались острые язвы до мышечного слоя, а к 7-м суткам происходило рубцевание. В гистологических препаратах ДПК пик изме-

нений приходился на 3-и сутки: отмечали десквамацию покровного эпителия на всем протяжении отдельных ворсин, выявляли поверхностные эрозии слизистой оболочки с некрозом и полным отрывом ворсин. К 7-м суткам послеоперационного периода превалировали репаративные изменения ворсин и крипт, однако новый эпителий был еще морфологически незрелым. Следует подчеркнуть, что морфологические изменения в ДПК после предельно допустимой резекции печени были обратимыми — происходила эпителизация, в то время как в желудке язвенные дефекты замещались соединительнотканым рубцом.

Расхождение с данными литературы, в которых критическим обозначен период с 1-х по 3-и сутки, можно объяснить тем, что эти данные, вероятно, были получены при регистрации осложнившихся кровотечением эрозий и язв.

● Заключение

К 12 ч после предельно допустимой резекции печени в желудке и ДПК происходит резкая активизация реакций с участием свободных радикалов, при этом в желудке уже выявлено угнетение ферментов антиоксидантной системы. С этого времени структурные изменения в желудке носят необратимый характер и представляют собой язвенные дефекты с последующим рубцеванием. Морфологические изменения в ДПК являются обратимыми.

● Список литературы

1. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени. М.: Миклош, 2003. 156 с.
2. Hardy J. Liver surgery: the past 2000 years. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1990; 60 (10): 811–817.
3. Que F.G., Nagomey D.M. Resection of “recurrent” colorectal metastases to the liver. *Brit. J. Surg.* 1994; 81 (2): 255–258.
4. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х. Эхинококкоз: современный взгляд на состояние проблемы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2006; 11 (1): 111–117.
5. Wendel W. Beitrage zur Chiryrge der Leber. *Arch. Clin. Chir.* 1911; 95: 887.
6. Welch C.S. A Note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant. Bull.* 1955; 2: 54.
7. Чардаров Н.К., Багмет Н.Н., Полищук Л.О., Шатверян Г.А., Скипенко О.Г. Факторы риска развития билиарных осложнений после резекций печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15 (3): 76–83.
8. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. 368 с.
9. Yang J.C., Wang Z.W., Li C.L., Lin J.H., Liu X.J., Ji Q.X. Multiple organ injury at early stage of intestinal and hepatic ischemia-reperfusion in rats. *Di. Yi. Jun. Xue. Xue. Bac.* 2004; 24 (2): 198–200.
10. Sato T., Yasui A., Kondo S., Kato M., Kameoka N., Nimura Y. Changes in liver blood flow after hepatectomy in conscious dogs. *Surg. Today.* 1996; 26 (9): 688–693.

11. Kahn D., van Hoorn-Hickman R., Terblanche J. Liver blood flow after partial hepatectomy the pig. *J. Res.* 1984; 37 (4): 290–294.
12. Курбонов Х.Х., Старков Ю.Г. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после операций на органах гепатопанкреатобилиарной зоны. *Хирургия.* 2007; 10: 73–77.
13. Хохоля В.П., Тарасов А.А., Кононенко И.Н. О факторах риска образования острых эрозий и язв органов пищеварения у хирургических больных. *Клиническая хирургия.* 1987; 8: 29–32.
14. Барская Л.О., Храмых Т.П., Полуэктов В.Л., Заводиленко К.В., Подойников М.В., Михеенко И.Л., Полуэктов В.В. Некоторые патогенетические факторы острого повреждения желудка после расширенной гемигепатэктомии. *Сибирский медицинский журнал.* 2012; 8: 54–57.
15. Храмых Т.П., Долгих В.Т. К вопросу эндотоксемии при геморрагической гипотензии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2009; 1: 28–30.
16. Takasu A., Pruedcher S., Tisherman S.A., Stezoski S.W., Stezoski J., Safar P. Effects of increased oxygen breathing in a volume controlled hemorrhagic shock outcome model in rats. *Resuscitation.* 2000; 45 (3): 209–220.
17. Долгих В.Т., Разгонов Ф.И., Шикунова Л.Г. Активация процессов липопероксидации при острой смертельной кровопотере и повреждение сердца. *Общая реаниматология.* 2006; 5–6: 50–54.
18. Джурко Б.И., Крылов М.И. О соотношении различных механизмов адаптации системы кровообращения к гиповолемии в онтогенезе. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2000; 1: 13–15.
19. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Основные принципы. Ланамалогия. 1993; 1: 29.
20. López-Jiménez F., Paniagua D., Lamas G.A. 1998. La interpretación de los ensayos clínicos negativos. *Revista de Investigacion Clinica.* 1998; 50 (5): 435–440.
21. Фархутдинов Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа, 1998. 90 с.
22. Starzl T.E., Marchioro T.L., Von Kaulla K.N., Hermann G., Brittan R.S., Waddell W.R. Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery, Gynecology, and Obstetrics.* 1963; 117: 659–676.
23. Hanna S.S., Pagliarello G., Ing A. Liver blood flow after major hepatic resection. *Canadian J. Surg.* 1988; 31 (5): 363–367.
24. Baue A.E. Multiple organ failure – the discrepancy between our scientific knowledge and understanding and the management our patients. *Arch. Surg.* 2000; 385 (7): 441–453.
25. Baue A.E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullet? *Arch. Surg.* 1997; 132 (7): 703–707.
26. Grotz M.R., Deitch E.A., Ding J., Xu D., Huard Q., Regel G. Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure. *Ann. Surg.* 1999; 229 (4): 478–486.
27. Austen W.G. Jr., Kobzik L., Carroll M.C., Hetchman H.B., Moore F.D. The role of complement and natural antibody in intestinal ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2003; 16 (1): 1–8.
28. Khanna A., Rossman J.E., Fung H.L., Caty M.J. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia-reperfusion. *J. Surg. Res.* 2001; 99 (1): 114–117.
29. Therond P., Bonnefont-Rousselot D., David-Spraul A., Conti M., Legrand A. Biomarkers of oxidation stress: an analytical approach. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2000; 3 (5): 373–384.
30. Чернов В.Н., Мизиев И.А., Белик Б.М. Прогнозирование и профилактика возникновения острых язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у хирургических больных. *Вестник хирургии.* 1999; 2: 12–15.
31. Коваленко Н.Я., Мациевский Д.Д., Архипенко Ю.В. Органоспецифические особенности кровоснабжения печени, почек и мозга при острой кровопотере у крыс с различной устойчивостью к циркуляторной гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2001; 2: 20–22.
32. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии; Под ред. Гальперина Э.И., Дюжевой Т.Г. М.: Видар-М, 2011. 536 с.
33. Straub R.H., Wiest R., Strauch U.G., Harle P., Scholmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut.* 2006; 55 (11): 1640–1649.
34. Xu J., Liu L. The role of calcium desensitization in vascular hyporeactivity and its regulation after hemorrhagic shock in the rat. *Shock.* 2005; 23 (6): 576–581.
35. Lund N., de Asla R.J., Cladis F., Papadakis P.J., Thorborg P.A. Dopexamine hydrochloride in septic shock: effects on oxygen delivery and oxygenation of gut, liver, and muscle. *J. Trauma.* 1995; 38 (5): 767–775.

References

1. Vishnevsky V.A., Kubyshkin V.A., Chzhao A.V., Ikramov R.Z. *Operacii na pecheni* [Liver surgery]. Moscow: Miklosh, 2003. 156 p. (In Russian)
2. Hardy J. Liver surgery: the past 2000 years. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1990; 60 (10): 811–817.
3. Que F.G., Nagomey D.M. Resection of “recurrent” colorectal metastases to the liver. *Brit. J. Surg.* 1994; 81 (2): 255–258.
4. Vetshev P.S., Musayev G.Kh. Echinococcosis: modern look at the state of the problem. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2006; 11 (1): 111–117. (In Russian)
5. Wendel W. Beitrage zur Chiryrge der Leber. *Arch. Clin. Chir.* 1911; 95: 887.
6. Welch C.S. A Note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant. Bull.* 1955; 2: 54.
7. Chardarov N.K., Bagmet N.N., Polishchuk L.O., Shatveryan G.A., Skipenko O.G. Risk factors for biliary complications after liver resection. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2010; 15 (3): 76–83. (In Russian)
8. Bilenko M.V. *Ishemicheskoe i reperfusionnoe povrejdienie organov (molekulyarnye mehanizmy, puti preduprezhdeniya i lecheniya)* [Ischemic and reperfusion damage of organs (molecular mechanisms, prevention and treatment)]. Moscow: Medicine, 1989. 368 p. (In Russian)
9. Yang J.C., Wang Z.W., Li C.L., Lin J.H., Liu X.J., Ji Q.X. Multiple organ injury at early stage of intestinal and hepatic ischemia-reperfusion in rats. *Di. Yi. Jun. Xue. Xue. Bac.* 2004; 24 (2): 198–200.
10. Sato T., Yasui A., Kondo S., Kato M., Kameoka N., Nimura Y. Changes in liver blood flow after hepatectomy in conscious dogs. *Surg. Today.* 1996; 26 (9): 688–693.
11. Kahn D., van Hoorn-Hickman R., Terblanche J. Liver blood flow after partial hepatectomy the pig. *J. Res.* 1984; 37 (4): 290–294.

12. Kurbonov Kh.Kh., Starkov Yu.G. Bleeding from the upper gastrointestinal tract after hepatopancreatobiliary surgery. *Khirurgiya*. 2007; 10: 73–77. (In Russian)
13. Khokholya V.P., Tarasov A.A., Kononenko I.N. About the risk factors of acute erosions and ulcers of the digestive system in surgical patients. *Klinicheskaya khirurgiya*. 1987; 8: 29–32. (In Russian)
14. Barskaya L.O., Khramykh T.P., Poluektov V.L., Zavodilenko K.V., Podoynikov M.V., Mikheenko I.L., Poluektov V.V. Some pathogenetic factors of acute gastric damage after extended hemihepatectomy. *Sibirskiy medicinskiy jurnal*. 2012; 8: 54–57. (In Russian)
15. Khramykh T.P., Dolgikh V.T. By the issue of endotoxemia in hemorrhagic hypotension. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2009; 1: 28–30. (In Russian)
16. Takasu A., Pruedcher S., Tisherman S.A., Stezoski S.W., Stezoski J., Safar P. Effects of increased oxygen breathing in a volume controlled hemorrhagic shock outcome model in rats. *Resuscitation*. 2000; 45 (3): 209–220.
17. Dolgikh V.T., Razgonov F.I., Shikunova L.G. Lipid peroxidation activation in acute fatal blood loss and cardiac injury. *Obshchaya reanimatologiya*. 2006; 5–6: 50–54. (In Russian)
18. Dzhurko B.I., Krylov M.I. About the relation of various circulatory system adaptations to hypovolemia in ontogenesis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2000; 1: 13–15. (In Russian)
19. *Mejdunarodnye rekomendacii po provedeniyu medicobiologicheskikh issledovaniy s ispolzovaniemivotnyh. Osnovnye principy* [The international recommendations for biomedical researches using animals. Basic principles]. *Lanimalogiya*. 1993; 1: 29. (In Russian)
20. López-Jiménez F., Paniagua D., Lamas G.A. 1998. La interpretación de los ensayos clínicos negativos. *Revista de Investigacion Clinica*. 1998; 50 (5): 435–440.
21. Farkhutdinov R.R. *Hemilyuminescentnye metody issledovaniya svobodnoradikalnogo okisleniya v biologii i medicine* [Chemiluminescent methods for studying of free-radical oxidation in biology and medicine]. Ufa, 1998. 90 p. (In Russian)
22. Starzl T.E., Marchioro T.L., Von Kaulla K.N., Hermann G., Brittan R.S., Waddell W.R. Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery, Gynecology, and Obstetrics*. 1963; 117: 659–676.
23. Hanna S.S., Pagliarello G., Ing A. Liver blood flow after major hepatic resection. *Canadian J. Surg.* 1988; 31 (5): 363–367.
24. Baue A.E. Multiple organ failure – the discrepancy between our scientific knowledge and understanding and the management of our patients. *Arch. Surg.* 2000; 385 (7): 441–453.
25. Baue A.E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullet? *Arch. Surg.* 1997; 132 (7): 703–707.
26. Grotz M.R., Deitch E.A., Ding J., Xu D., Huard Q., Regel G. Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure. *Ann. Surg.* 1999; 229 (4): 478–486.
27. Austen W.G. Jr., Kobzik L., Carroll M.C., Hetchman H.B., Moore F.D. The role of complement and natural antibody in intestinal ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2003; 16 (1): 1–8.
28. Khanna A., Rossman J.E., Fung H.L., Caty M.J. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia-reperfusion. *J. Surg. Res.* 2001; 99 (1): 114–117.
29. Therond P., Bonnefont-Rousselot D., David-Spraul A., Conti M., Legrand A. Biomarkers of oxidation stress: an analytical approach. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2000; 3 (5): 373–384.
30. Chernov V.N., Miziev I.A., Belik B.M. Prediction and prevention of acute ulcers and erosions of the stomach and duodenum in surgical patients. *Vestnik khirurgii*. 1999; 2: 12–15. (In Russian)
31. Kovalenko N.Ya., Matsiyevsky D.D., Arkhipenko Yu.V. Organ-specific features of liver, kidney and brain blood supply in acute hemorrhage in rats with different resistance to circulatory hypoxia. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2001; 2: 20–22. (In Russian)
32. *Lektsii po gepatobiliarnoy khirurgii* [Lectures on hepatobiliary surgery]. Ed. Gal'perin E.I., Dyuzheva T.G. Moscow: Vidar-M, 2011. 536 p.
33. Straub R.H., Wiest R., Strauch U.G., Harle P., Scholmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut*. 2006; 55 (11): 1640–1649.
34. Xu J., Liu L. The role of calcium desensitization in vascular hyporeactivity and its regulation after hemorrhagic shock in the rat. *Shock*. 2005; 23 (6): 576–581.
35. Lund N., de Asla R.J., Cladis F., Papadakos P.J., Thorborg P.A. Dopexamine hydrochloride in septic shock: effects on oxygen delivery and oxygenation of gut, liver, and muscle. *J. Trauma*. 1995; 38 (5): 767–775.

Статья поступила в редакцию журнала 17.06.2016.

Received 17 June 2016.