

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 616.37-002-036.11-089-085.277-092.9

МАСЮКЕВИЧ
Алексей Игоревич

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ОСТРОГО НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Гродно 2025

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:

Гарелик Пётр Васильевич,

заслуженный деятель науки Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты:

Ращинский Сергей Маркович,

доктор медицинских наук, доцент, заведующий хирургическим отделением № 3 учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска

Шулейко Анатолий Чеславович,

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии и эндоскопии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

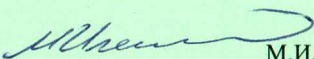
Оппонирующая организация: государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Защита состоится 14 ноября 2025 года в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80. Тел./факс: (0152) 44-68-06; e-mail: mailbox@grsmu.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 10 октября 2025 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.17.01,
кандидат медицинских наук, доцент



М.И.Милешко

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий острый панкреатит (ОП) остается актуальной проблемой экстренной абдоминальной хирургии ввиду роста частоты распространенности и наличия множества осложнений. Установлено, что глобальная заболеваемость ОП – 34 случая на 100000 населения в год, при этом смертность составляет 1,6 случаев на 100000 населения в год [Xiao A. Y. et al., 2016, с. 45; Паршин Д. С. и соавт., 2023, с. 131]. В структуре неотложных хирургических заболеваний ОП занимает третье место, уступая только острому аппендициту и острому холециститу [Савин Д. В. и соавт., 2022].

В 70–80% случаев ОП наблюдаются легкая и неосложненная формы, в то время как у 20–30% пациентов определяется острый некротизирующий панкреатит (ОНП) с сопутствующим развитием неконтролируемого иммунного ответа, а также осложнений в виде панкреатогенного и инфекционно-токсического шока, пареза желудочно-кишечного тракта, энтеральной недостаточности, тяжелого абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности [Petrov M. S. et Yadav D., 2019, с. 180; Руммо О. О., 2012, с. 6]. Инфицирование некротического очага при ОП наблюдается в 30–50% случаев, что оказывает существенное влияние на прогрессирование воспалительного процесса и последующую летальность, составляющую, по разным данным, от 30 до 90% [Werge M. et al., 2016, с. 700].

Лечение ОП консервативным путем оказывается эффективным до 85% случаев. При осложненных некротизирующих формах используется спектр оперативных вмешательств от пункционно-дренирующих методик до некрэксеквестрэктомии в случае недостаточного эффекта от консервативного лечения [Jain S. et al., 2020, с. 615; Кондратенко Г. Г. и соавт., 2012]. Однако, несмотря на постоянное совершенствование подходов к терапии осложненных форм ОП, уровень летальности остается высоким. Следовательно, необходима разработка новых методов лечения данного заболевания [Цеймах Е. А. и соавт., 2018, с. 20].

Одним из провоспалительных цитокинов, влияющих на развитие ОП, является интерлейкин-6 (IL-6). IL-6 через растворимую форму своего рецептора запускает каскад реакций, что способствует синтезу белков острой фазы, активации воспалительных и пролиферативных процессов, приводящих к некрозу поджелудочной железы вследствие активации панкреатических ферментов [Scheller J. et al., 2014, с. 2]. Исходя из этого, имеется потребность в ингибировании IL-6 с целью прерывания вышеуказанного каскада реакций. Один из препаратов, наиболее эффективно ингибирующих IL-6, – тоцилизумаб, который характеризуется высоким уровнем безопасности, хорошей эффективностью и переносимостью. На сегодняшний день данный препарат

активно используется в ревматологической практике; успешно применялся при лечении COVID-19 [Sheppard M. et al., 2017, с. 1972; Mastorino L. et al., 2022, с. 13].

Клинические и экспериментальные исследования применения тоцилизумаба при ОНП, сопровождающиеся полным описанием лабораторных и патоморфологических изменений, в литературе отсутствуют. В связи с этим тема диссертационного исследования представляет актуальность и практическую значимость.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ кафедры общей хирургии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (УО «ГрГМУ») «Отдаленные результаты применения современных диагностических и лечебных технологий у хирургических пациентов» (срок исполнения: 2020-2024 гг.) и соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156), п. 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства» по направлению «Диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи».

Цель и задачи исследования

Цель исследования: экспериментальное обоснование применения тоцилизумаба в комплексном лечении острого некротизирующего панкреатита.

Задачи исследования:

1. Разработать экспериментальную модель острого некротизирующего панкреатита у крыс, характеризующуюся технической простотой исполнения, абсолютной воспроизводимостью и позволяющую оценивать характер лабораторных и патоморфологических изменений в разные сроки наблюдения.
2. Оценить патоморфологическую реакцию поджелудочной железы и окружающей ее клетчатки при моделируемом остром некротизирующем панкреатите с выделением четырех категорий изменений, наиболее характерных для некротизирующего панкреатита, и соответствующих индексов категорий.
3. Определить влияние комплексного консервативного лечения острого некротизирующего панкреатита у крыс путем оценки лабораторных и патоморфологических изменений и летальности животных в разные сроки эксперимента.
4. Разработать методику лечения экспериментального острого некротизирующего панкреатита с включением в комплексную терапию тоцилизумаба.

Объект и предмет исследования

Объект исследования: 108 половозрелых самок крыс линии «Вистар» массой $273 \pm 22,9$ граммов.

Предмет исследования: результаты гематологических, биохимических, серологических исследований крови, показатели летальности, результаты патоморфологического исследования поджелудочной железы и околопанкреатической клетчатки.

Научная новизна

Разработана экспериментальная модель острого некротизирующего панкреатита, отличающаяся от известных максимальным приближением к клинической практике и позволяющая оценивать эффективность различных методов лечения в ранние и отдаленные сроки развития заболевания.

Впервые разработан способ оценки патоморфологических изменений поджелудочной железы и окружающей ее клетчатки при моделируемом остром некротизирующем панкреатите с выделением четырех категорий изменений, наиболее характерных для некротизирующего панкреатита, и соответствующих индексов категорий.

Применение комплексной консервативной терапии нормализует лабораторные показатели при остром некротизирующем панкреатите, однако не оказывает значимого воздействия на патоморфологические изменения поджелудочной железы и летальность лабораторных животных.

Впервые предложена и обоснована методика эффективного лечения экспериментального острого некротизирующего панкреатита с включением в комплексную терапию тоцилизумаба, что дает основание для проведения клинических исследований по использованию данного метода у пациентов с некротизирующим панкреатитом в ферментативной фазе.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанная экспериментальная модель острого некротизирующего панкреатита у крыс отличается от известных максимальным приближением к клинической практике, характеризуется технической простотой исполнения, абсолютной воспроизводимостью и позволяет оценить характер лабораторных и патоморфологических изменений в разные сроки наблюдения.

2. Предложенный способ оценки патоморфологических изменений в поджелудочной железе и окружающей ее клетчатке при моделируемом остром некротизирующем панкреатите позволяет выделить четыре категории изменений, наиболее характерных для некротизирующего панкреатита, с соответствующими индексами категорий.

3. Применение комплексной консервативной терапии нормализует лабораторные показатели при остром некротизирующем панкреатите, однако не оказывает значимого воздействия на патоморфологические изменения поджелудочной железы и летальность лабораторных животных.

4. Включение тоцилизумаба в комплексную терапию экспериментального острого некротизирующего панкреатита способствует снижению гематологических, биохимических, серологических маркеров воспаления, редуцирует патоморфологические изменения в поджелудочной железе и околопанкреатической клетчатке, а также обеспечивает отсутствие летальности.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования, осуществлен выбор методов и объема исследований, сформулированы выносимые на защиту положения, основные научные результаты диссертации, практические рекомендации (личный вклад 85%). Соискателем самостоятельно проанализированы литературные источники по теме диссертации, проведен патентно-информационный поиск, разработан способ создания модели острого некротизирующего панкреатита у крыс, выполнены все оперативные вмешательства. При личном участии автора осуществлялись лабораторные, патоморфологические исследования и статистическая обработка полученных данных. Совместно с научным руководителем при консультативной помощи специалистов соответствующих областей осуществлены анализ и оценка полученных результатов.

Оперативные вмешательства проведены на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии УО «ГрГМУ», патоморфологическое исследование с последующей микроскопической оценкой изменений выполнено на базе кафедры патологической анатомии УО «ГрГМУ», гематологические, биохимические и серологические исследования проведены в научно-исследовательской лаборатории УО «ГрГМУ».

Автор выражает благодарность за оказанную помощь в проведении диссертационного исследования проректору по научной работе УО «ГрГМУ», канд. мед. наук, доценту М. Н. Курбату, а также сотрудникам УО «ГрГМУ»: заведующему кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии канд. мед. наук, доценту Ю. М. Киселевскому; старшему преподавателю кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Т. С. Гуше; научному сотруднику научно-исследовательской лаборатории В. Р. Шулика; доценту кафедры патологической анатомии Н. И. Прокопчику; старшему преподавателю кафедры медицинской физики А. В. Копыцкому.

По материалам диссертационной работы опубликованы статьи и тезисы в сборниках материалов конференций (личный вклад 85%). Вклад соискателя в выполнение диссертации – 80%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследований и основные положения диссертации представлены в виде докладов и презентаций, обсуждены на XVII съезде хирургов Республики Беларусь и научно-практической конференции «Хирургия Беларуси – состояние и развитие» (Могилев, 2023); IX Форуме молодежных научных обществ, посвященном 90-летию ВГМУ: «Современные научные исследования в разрезе истории» (Витебск, 2024); XI республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине – 2024» (Гродно, 2024); Итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2025); XX Международной (XXIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2025); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные и дискуссионные вопросы малоинвазивной хирургии» (Гродно, 2025).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликованы 32 печатные работы: 6 статей в рецензируемых научных журналах (4,83 авторского листа), 5 из них соответствуют пункту 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (4,11 авторского листа); статья в иностранном журнале (0,33 авторского листа); 20 публикаций в сборниках научных статей и 5 тезисов докладов (3,83 авторского листа). Получены решение о выдаче патента на изобретение – 1, уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение – 1, удостоверения на рационализаторское предложение – 2. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры общей хирургии, 1-й кафедры хирургических болезней, 2-й кафедры хирургических болезней, кафедры детской хирургии, кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, кафедры патологической физиологии имени Д. А. Маслакова УО «ГрГМУ».

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 124 страницах, содержит 23 таблицы, 11 рисунков. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, библиографического списка 205 использованных источников (23 русскоязычных и 182 иностранных) и списка публикаций соискателя, 4 приложений.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

В качестве экспериментальных животных использовались половозрелые самки крыс линии «Вистар» массой $273 \pm 22,9$ г в количестве 108 особей. Крыс в состоянии наркоза взвешивали, фиксировали на операционном столе и оперировали в стерильных условиях. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

Этапы экспериментального исследования одобрены комиссией по экспериментальной биомедицинской этике УО «ГрГМУ» (протокол № 1 от 10.01.2025) и выполнены в полном соответствии с положением «О Комиссии по экспериментальной биомедицинской этике» (№ 01-02/24 от 05.12.2022) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (от 18.03.1986).

Эксперимент осуществлялся в два этапа. На первом этапе 54 животным моделировался ОНП, с целью подбора оптимальной дозы использовали разные концентрации додецилсульфата натрия (ДСН). Техника моделирования была следующей. В асептических условиях под общим обезболиванием (внутримышечная инъекция кетамина в дозировке 20 мг/кг) после обработки операционного поля выполняли верхнесрединную лапаротомию. В рану выводились желудок, селезенка и желудочно-селезеночная часть поджелудочной железы. Одноразовым инсулиновым шприцем в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы трехкратно по 0,1 мл вводили раствор ДСН соответствующей концентрации. Введения в ткань органа выполнялись на равноудаленном расстоянии друг от друга. После инъекций органы погружались в брюшную полость. Затем выполнялись контроль гемостаза, послойное ушивание передней брюшной стенки отдельными узловыми швами, обработка раны 5% спиртовым раствором йода. В ходе данного этапа крысы были разделены на три группы по 18 животных: группа № 1 – выполнение лапаротомии без моделирования ОНП (реакция на хирургическое вмешательство), группа № 2 – моделирование ОНП с помощью 10% раствора ДСН, группа № 3 – моделирование ОНП с помощью 20% раствора ДСН.

Во время проведения второго этапа исследования при лечении ОНП изучалась эффективность комплексной стандартной медикаментозной терапии, а также комбинация стандартного лечения и тоцилизумаба. При этом моделирование ОНП выполнялось с применением 10% раствора ДСН, после чего были выделены еще три группы по 18 особей в каждой из них: группа № 4 – стандартная консервативная терапия в течение первых трех суток, группа № 5 – стандартное лечение в течение первых трех суток и однократное внутрибрюшинное введение тоцилизумаба 4 мг/кг через 6 часов

после моделирования ОНП, группа № 6 – стандартное лечение в течение первых трех суток и однократное внутривентральное введение тоцилизумаба 8 мг/кг через 6 часов после моделирования ОНП. Кроме того, на втором этапе исследования при сравнительном анализе в качестве контроля использована группа № 2 (консервативное лечение не проводилось).

Медикаментозная терапия проводилась в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с острым панкреатитом в стационарных условиях», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.11.2023 г. № 182. Дозировки были подобраны экспериментальным путем. Выбор дозировок тоцилизумаба (раствор во флаконе 2% – 4 мл) основан на инструкции по применению препарата Actemra, Chugai Pharma Manufacturing, Co. Ltd. (Япония).

После операции животные выводились из эксперимента через 24, 96 и 192 часа путем передозировки тиопентала натрия с последующим забором венозной крови для гематологических, биохимических и серологических исследований (4–5 мл с каждой особи), а также всей ткани поджелудочной железы с окружающей ее околопанкреатической клетчаткой для проведения патоморфологического исследования. У погибших крыс забор крови не производился, было выполнено только патоморфологическое исследование.

Общий анализ крови осуществлялся с помощью автоматического анализатора Sysmex XS-800i (Япония). После центрифугирования сыворотка крови крыс исследовалась на биохимическом автоматическом анализаторе Mindray BS-300 (Китай). Для проведения серологических исследований часть отцентрифугированной сыворотки объемом 0,5–1,0 мл отбиралась в пробирки типа Эппендорф с помощью дозатора и замораживалась при температуре -25 °С до момента проведения исследования. В день исследования сыворотка размораживалась в термостате при температуре +22 °С. Количественное определение уровня Rat IL-6 в сыворотке крови крыс проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Rat IL-6 ELISA Kit cat. № ER0042 (Китай). Количественное определение уровня IL-6 в сыворотке крови с построением калибровочной кривой выполнено на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия) при длине волны 450 нм.

Для проведения патоморфологического исследования были изготовлены микропрепараты поджелудочной железы и околопанкреатической клетчатки животных, после чего проводилась оценка микроскопических изменений в органе. С целью изготовления микропрепаратов для проведения патоморфологического исследования поджелудочная железа с околопанкреатической клетчаткой каждой крысы была фиксирована в 10% растворе нейтрального формалина, обезвожена 70% раствором спирта

и помещена в жидкий парафин. Из парафиновых блоков с помощью микротома изготавливались срезы толщиной 6 мкм, которые окрашивались гематоксилин-эозином. Полученные микропрепараты оценивались методом световой микроскопии при нескольких увеличениях ($\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$) с выполнением фотографирования. Анализ результатов осуществлялся по визуально-аналоговому принципу (ВАП).

Статистическая обработка полученных данных производилась в программе «Statistica 10» (серийный номер AXAR207F394425FA-Q). Нормальность распределений показателей проверялась критерием Шапиро–Уилка. Сравнение между группами выполнялось дисперсионным анализом ANOVA с предварительной проверкой гипотезы об отсутствии различий в дисперсиях (критерий Ливене). При статистически значимых различиях проводились попарные апостериорные сравнения средних по критерию Тьюки с коррекцией методом Холма–Бонферрони. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты собственных исследований

Экспериментальное моделирование острого некротизирующего панкреатита у крыс, максимально приближенное к клинической практике

Выполнение лапаротомии и введение 0,3 мл 10% раствора ДСН в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы (крысы группы № 2) достоверно позволяет получить ОНП средней степени тяжести.

Патоморфологическая картина соответствует клиническому течению некротизирующего панкреатита и включает все компоненты развивающегося патологического процесса: развитие распространенных некрозов в поджелудочной железе и околопанкреатической клетчатке, отек и полнокровие сосудов, единичные тромбозы, умеренную лейкоцитарную инфильтрацию, нарушение ацинарной структуры поджелудочной железы, которые постепенно сменяются демаркационным гнойным и продуктивным воспалением, а после грануляционной тканью с формированием участков фиброза, атрофии и мелких фокусов липоматоза, отграничивающих некротические очаги.

При проведении лабораторных исследований спустя 24 часа определялось статистически значимое ($p < 0,001$) повышение количества лейкоцитов в 2,46 раза, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (в 5,8 и 4,68 раза соответственно), уровней альфа-амилазы – в 4,64 раза, С-реактивного белка (СРБ) – в 10,3 раза, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 4,96 раза, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – в 3,71 раза, креатинина – в 1,88 раза. Через 96 часов отмечалось повышение количества лейкоцитов (в 2,34 раза, $p < 0,001$), палочкоядерных и сегментоядерных (в 5,19 и 3,96 раза соответственно; $p < 0,001$)

нейтрофилов, уровней креатинина (в 1,58 раза; $p < 0,01$), альфа-амилазы и СРБ (в 3,29 и 2,99 раза соответственно; $p < 0,001$). По истечении 192 часов выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение количества лейкоцитов в 1,95 раза, палочкоядерных нейтрофилов – в 5,98 раза, сегментоядерных нейтрофилов – в 2,11 раза, альфа-амилазы – в 1,94 раза, СРБ – в 3,49 раза ($p < 0,001$). Более того, на каждый из временных интервалов зафиксировано повышение уровней IL-6 – в 1,5 ($p < 0,01$), в 1,27 ($p < 0,001$) и в 1,13 раза ($p < 0,01$) соответственно.

Данной модели характерна низкая летальность, сопоставимая с летальностью в группе № 1 (выполнение лапаротомии без моделирования ОНП) – 16,67% против 0% при $p > 0,05$, что определяет возможность протекания патологического процесса длительное время.

Следовательно, указанный способ воспроизведения ОНП может быть использован для апробации новых лекарственных средств.

Способ оценки патоморфологических изменений при моделируемом остром некротизирующем панкреатите по визуально-аналоговому принципу

С целью анализа патогистологических данных нами разработана специальная таблица оценки патоморфологических изменений при моделируемом ОНП по ВАП. Характерные для ОНП изменения были разделены на четыре категории с соответствующими показателями: расстройства кровообращения (отек, полнокровие, тромбозы, кровоизлияния), некрозы (жировые, тканевые в поджелудочной железе, секвестрация), воспаление (демаркационное в клетчатке, демаркационное в поджелудочной железе, гнойное в клетчатке, гнойное в поджелудочной железе), репарация (продуктивное воспаление и грануляционная ткань, фиброз, атрофия, липоматоз). Первые три категории отнесены к повреждению поджелудочной железы, категория репарации характеризовала восстановительные процессы в органе. С целью повышения объективизации морфологических изменений и их математической обработки с последующим статистическим анализом нами предложено рассчитывать индекс категории. Каждый из показателей оценивался в баллах от 0 до 4 согласно таблице. После оценки патогистологических изменений у животных баллы показателей отдельной крысы внутри категории суммировались. Средние значения сумм трактовались как индекс категории – индекс расстройств кровообращения (ИРК), индекс некрозов (ИН), индекс воспаления (ИВ) и индекс репарации (ИР). Далее индексы категорий по отдельности сравнивались между исследуемыми группами крыс на контрольные сутки (таблица 1). Таким образом, данный способ позволил проводить статистическую обработку полученных показателей с целью определения тяжести ОНП и эффективности лечения данного заболевания известными и разрабатываемыми методами.

Таблица 1 – Визуально-аналоговый способ оценки патоморфологических показателей, характерных для ОНП

Категория	Показатель	Балл				
		0	1	2	3	4
Расстройства кровообращения	Отек	нет	до 25%	до 50%	субтотальный	тотальный
	Полнокровие	нет	очаговое	слабое	умеренное	выраженное всех сосудов
	Тромбозы	нет	в единичных сосудах	очаговые	множественные	распространенные
	Кровоизлияния	нет	мелко-очаговые	до 25%	до 50%	тотальное пропитывание железы кровью
Некрозы	Жировые	нет	мелко-очаговые в клетчатке	мелко-очаговые в клетчатке и железе	распространенные в клетчатке и очаговые в железе	тотальные в клетчатке и очаговые в железе
	Тканевые в поджелудочной железе	нет	мелко-очаговые	до 25%	до 50%	панкреонекроз (более 50%)
	Секвестрация	нет	очаговый красовой некроз	отграничение лейкоцитарным валом	отграничение фиброзной тканью	отторжение секвестра
Воспаление	Демаркационное в клетчатке	нет	очаговое	слабо-выраженное	умеренно выраженное	выраженное
	Демаркационное в поджелудочной железе	нет	очаговое	слабо-выраженное	умеренно выраженное	выраженное
	Гнойное в клетчатке	нет	мелко-очаговое	до 25%	до 50%	разлитое гнойное воспаление (более 50%)
	Гнойное в поджелудочной железе	нет	мелко-очаговое	до 25%	до 50%	диффузный гнойный панкреатит (более 50%)
Репарация	Продуктивное воспаление и грануляционная ткань	нет	очаговое продуктивное воспаление	распространенное продуктивное воспаление	появление грануляционной ткани	распространенная зрелая грануляционная ткань
	Фиброз	нет	мелко-очаговый	до 25%	до 50%	субтотальный
	Атрофия	нет	мелко-очаговый	до 25%	до 50%	распространение по всей железе
	Липоматоз	нет	единичные мелкие фокусы	распространенные мелкие фокусы	крупно-очаговые фокусы	обширные поля липоматоза

Применение комплексной консервативной терапии при экспериментальном остром некротизирующем панкреатите

Комплексное консервативное лечение ОНП крыс группы № 4 спустя 96 часов обусловило снижение количества лейкоцитов в 1,54 раза ($p<0,05$) и сегментоядерных нейтрофилов в 1,17 раза ($p<0,05$) в общем анализе крови. В биохимическом анализе крови через 24 часа отмечено снижение уровней альфа-амилазы в 1,36 раза ($p<0,01$), СРБ – в 1,33 раза ($p<0,05$). Спустя 96 часов доказательно снизились уровни креатинина (в 1,45 раза; $p<0,05$), альфа-амилазы (в 1,48 раза; $p<0,05$), СРБ (в 1,8 раза; $p<0,05$). После 192 часов ниже были уровни СРБ (в 1,74 раза; $p<0,05$) и креатинина (в 1,37 раза; $p<0,05$). При выполнении иммуноферментного исследования выявлено снижение IL-6 в 1,16 раза ($p<0,01$) через 96 часов. Вышеописанные изменения подтверждают благоприятное влияние комплексной интенсивной терапии на лабораторные показатели при ОНП в эксперименте.

Проведение консервативной терапии не оказало существенного положительного эффекта на патоморфологические изменения поджелудочной железы, что подтверждается наличием распространенных некрозов в поджелудочной железе с развитием сосудистых реакций и лейкоцитарной инфильтрации. Исход данных изменений был аналогичен патоморфологической картине моделирования ОНП. Анализ индексов категорий по ВАП подтвердил вышеуказанные закономерности: спустя 24 часа выявлено значимое снижение ИРК в 1,48 раза ($p<0,05$), спустя 96 часов – повышение ИР в 2 раза ($p<0,01$), по прошествии 192 часов ИВ снизился в 1,66 раза ($p<0,01$), в то же время ИР оказался ниже в 1,79 раза ($p<0,05$). Таким образом, судить о репаративных процессах однозначно не представляется возможным.

Статистический анализ летальности показал отсутствие достоверной разницы между группами № 2 и № 4 на каждом из контрольных временных интервалов ($p>0,05$), что говорит об отсутствии значимого влияния консервативного лечения на летальность крыс при ОНП.

Отсутствие положительной динамики в патоморфологических данных объяснено более поздним разрешением некробиотических процессов и, как следствие, медленным началом репаративных явлений, в отличие от быстрой реакции кровеносного русла.

Эффективность лечения экспериментального острого некротизирующего панкреатита с включением тоцилизумаба в схему комплексной медикаментозной терапии

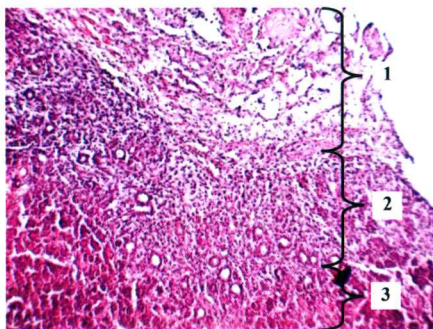
Включение разных дозировок тоцилизумаба (в группе № 5 – 4 мг/кг, в группе № 6 – 8 мг/кг) в комплексную консервативную терапию экспериментального ОНП характеризовалось нормализацией лабораторных показателей, улучшением патоморфологической картины и снижением летальности на каждом из контрольных временных интервалов.

Спустя 24 часа в общем анализе крови у крыс данных групп в сравнении с группой стандартной терапии выявлено достоверное снижение количества лейкоцитов в 1,22 ($p<0,05$) и в 1,42 раза ($p<0,001$), числа сегментоядерных нейтрофилов – в 1,32 ($p<0,001$) и 1,86 раза ($p<0,001$) соответственно. В биохимическом анализе значительно снизились уровни креатинина в 1,32 ($p<0,01$) и 1,73 раза ($p<0,001$), АЛТ – в 1,31 и 1,33 раза ($p<0,01$) соответственно, АСТ – в 1,32 раза для группы № 6 ($p<0,05$). Кроме того, оказались ниже показатели альфа-амилазы – в 1,48 ($p<0,01$) и 1,78 раза ($p<0,001$) соответственно, а также наблюдалось значимое понижение СРБ в группе № 6 – в 2,03 раза ($p<0,001$).

Через 96 часов у крыс группы № 6 снизился уровень лейкоцитов в 1,35 раза ($p<0,001$), в обеих группах уменьшилось количество палочкоядерных (в 1,66 ($p<0,01$) и 3,23 раза соответственно ($p<0,001$)) и сегментоядерных (в 1,23 раза – в группе № 5 ($p<0,05$) и в 1,72 раза – в группе № 6 ($p<0,001$)) нейтрофилов. Биохимический анализ крови показал снижение АЛТ в 1,49 и 1,57 раза ($p<0,05$), альфа-амилазы – в 1,32 ($p<0,01$) и 1,55 раза ($p<0,001$), СРБ – в 3,31 и 3,6 раза соответственно ($p<0,001$).

После 192 часов среди лабораторных показателей крыс групп № 5 и № 6 оставалось достоверно ниже количество палочкоядерных нейтрофилов (в 2,04 и 4,1 раза соответственно, $p<0,001$) и СРБ (в 2 и 2,33 раза соответственно, $p<0,05$).

В патоморфологической картине микропрепаратов животных, дополнительно получавших тоцилизумаб, через 24 часа визуализированы мелкоочаговые некрозы по поджелудочной железе и околопанкреатической клетчатке, преимущественное сохранение ацинарной структуры, менее выраженные сосудистые реакции и гнойное воспаление. После 96 часов наблюдалось разрастание полей грануляционной ткани и продуктивного воспаления с последующим их замещением фиброзной тканью, при этом участков демаркационного воспаления и секвестрации не выявлено (рисунок 1).



1 – зона некроза; 2 – слой зрелой грануляционной ткани;
3 – жизнеспособная поджелудочная железа

Рисунок 1 – Отграничение зоны некроза зрелой грануляционной тканью через 96 часов. Окраска гематоксилином и эозином. Цифровая микрофотография. Ув. 100

Спустя 192 часа отмечались обширные поля фиброза и атрофии, распространенные мелкие фокусы липоматоза, окружающие мелкие очаги некрозов, практически отсутствие воспаления и сосудистых реакций, а также сохранение большого объема жизнеспособной ткани поджелудочной железы.

Анализ показателей по ВАП установил, что через 24 часа в группах № 5 и № 6 выявлено достоверное снижение ИН (в 1,76 и 1,85 раза соответственно; $p < 0,01$) и ИВ (в 1,57 раза для группы № 5 – $p < 0,05$; в 2,75 раза для группы № 6 – $p < 0,001$). По истечении 96 часов статистически значимо снизились ИРК в 2,31 раза в группе № 6 ($p < 0,05$) и ИН в обеих группах (в 2,17 раза при $p < 0,01$ – для животных группы № 5, в 2,05 раза при $p < 0,05$ – у крыс в группе № 6), при этом отмечено нарастание ИР в группе № 6 в 2,57 раза ($p < 0,05$). По прошествии 192 часов наблюдалось дальнейшее снижение индексов: ИН – в 2,2 и 3,67 раза ($p < 0,001$), ИВ – в 3,63 и 4,83 раза ($p < 0,001$) соответственно.

Дополнительное применение тоцилизумаба обеспечило отсутствие летальности животных (0%), причем с наличием статистической достоверности на промежутке 192 часа ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ применения тоцилизумаба в дозах 4 мг/кг и 8 мг/кг показал большую эффективность последней ввиду снижения в лабораторных показателях количества сегментоядерных нейтрофилов в 1,41 раза ($p < 0,001$), уровня креатинина – в 1,31 раза ($p < 0,05$), СРБ – в 1,9 раза ($p < 0,001$) спустя 24 часа; количества лейкоцитов (в 1,27 раза, $p < 0,01$), палочкоядерных (в 1,94 раза, $p < 0,05$) и сегментоядерных (в 1,4 раза, $p < 0,01$) нейтрофилов через 96 часов; падение палочкоядерных нейтрофилов в 2 раза ($p < 0,05$) после 192 часов. Сравнение индексов по ВАП показало снижение ИВ в 1,75 раза спустя 24 часа с большим уровнем статистической значимости относительно группы № 4 ($p < 0,001$). После 96 часов выявлено снижение ИРК в 1,35 раза и нарастание ИР в 1,4 раза с наличием по отношению к группе № 4 статистической достоверности, которая отсутствовала у животных группы № 5. Через 192 часа в группе № 6 выявлено нарастание ИР в 1,26 раза с более высоким уровнем статистической значимости относительно группы № 4 ($p < 0,01$).

Следовательно, дозировка тоцилизумаба 8 мг/кг может быть рекомендована для снижения тяжести экспериментального ОНП и использована в качестве фундаментальной основы для апробации метода в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработана модель ОНП путем выполнения лапаротомии и введения в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы раствора ДСН в объеме 0,3 мл. Экспериментально определена концентрация ДСН (10%), при которой модель имела абсолютную воспроизводимость, характеризовалась технической простотой исполнения и минимальной летальностью животных (16,67%, $p > 0,05$ в сравнении с группой контроля), а их выживаемость с ОНП сохранялась длительное время (не менее 8 суток). Данная методика моделирования заболевания максимально приближена к патоморфологическим изменениям в поджелудочной железе и околпанкреатической клетчатке при некротизирующем панкреатите, наблюдающемся в клинической практике.

Развившийся деструктивно-некротический процесс в органе сопровождался повышением лабораторных маркеров воспаления и биохимических констант, свидетельствующих о нарушении функций органов-мишеней в разные временные интервалы: через 24 часа – нарастанием лейкоцитоза в 2,46 раза ($p < 0,001$), количества палочкоядерных (в 5,8 раза; $p < 0,001$) и сегментоядерных (в 4,68 раза; $p < 0,001$) нейтрофилов, повышением уровней креатинина (в 1,88 раза; $p < 0,001$), АЛТ (в 4,96 раза; $p < 0,001$), АСТ (в 3,71 раза; $p < 0,001$), альфа-амилазы (в 4,64 раза; $p < 0,001$), СРБ (в 10,3 раза; $p < 0,001$); IL-6 (в 1,5 раза; $p < 0,01$); спустя 96 часов – повышением числа лейкоцитов (в 2,34 раза; $p < 0,001$), палочкоядерных (в 5,19 раза; $p < 0,001$) и сегментоядерных нейтрофилов (в 3,96 раза; $p < 0,001$), более высокими уровнями креатинина (в 1,58 раза; $p < 0,01$), альфа-амилазы (в 3,29 раза; $p < 0,001$), СРБ (в 2,99 раза; $p < 0,001$), IL-6 (в 1,27 раза; $p < 0,001$); после 192 часов – нарастанием количества лейкоцитов (в 1,95 раза; $p < 0,001$), палочкоядерных (в 5,98 раза; $p < 0,001$) и сегментоядерных (в 2,11 раза; $p < 0,001$) нейтрофилов, подъемом уровней альфа-амилазы – в 1,94 раза ($p < 0,001$), СРБ – в 3,49 раза ($p < 0,001$), IL-6 – в 1,13 раза ($p < 0,01$) [2–А, 5–А, 16–А, 21–А, 22–А, 29–А, 30–А, 31–А, 32–А].

2. Предложена специальная таблица для анализа патогистологических изменений при ОНП, в которой все проявления заболевания оценены по ВАП. Характерные изменения разделены на четыре категории с соответствующими показателями (1 – расстройства кровообращения, 2 – некрозы, 3 – воспаление, 4 – репарация), после чего были выделены и описаны индексы категорий. Применение данной методики оценки патоморфологических изменений в модели ОНП с использованием 10% ДСН через 24 часа выявило повышение ИРК в 7,72 раза ($p < 0,001$), ИВ – в 4,56 раза ($p < 0,001$), а также увеличение ИН до $6,83 \pm 1,47$ ($p < 0,001$). Спустя 96 часов отмечалось повышение ИРК в 3,69 раза ($p < 0,001$), ИВ – в 6,33 раза ($p < 0,001$), при этом определен достоверно более высокий ИН (на $6,83 \pm 1,17$; $p < 0,001$) и ИР ($1,5 \pm 1,05$; $p < 0,01$).

По истечении 192 часов у животных зафиксированы достоверно более высокие ИН (на $6,5 \pm 1,64$; $p < 0,001$) и ИВ (повышение до $8 \pm 1,7$; $p < 0,001$). В свою очередь, установлено значимое нарастание ИР в 3,59 раза ($p < 0,001$), что свидетельствует об организации некротических очагов.

Выявленные повышения индексов по ВАП отражают характерные для ОНП изменения в патоморфологической картине, при этом патологический процесс продолжается длительное время. Представленный способ позволил выполнить подробный сравнительный анализ патоморфологических изменений при ОНП в исследуемых группах крыс с определением статистически значимых различий [5–А, 17–А, 29–А, 31–А, 32–А].

3. Комплексное консервативное лечение ОНП приводит к статистически значимому снижению уровней альфа-амилазы (в 1,36 раза; $p < 0,01$) и СРБ (в 1,33 раза; $p < 0,05$) через 24 часа, количества лейкоцитов (в 1,54 раза; $p < 0,05$) и сегментоядерных нейтрофилов (в 1,17 раза; $p < 0,05$), уровней IL-6 (в 1,16 раза; $p < 0,01$), альфа-амилазы (в 1,48 раза; $p < 0,05$) и СРБ (в 1,8 раза; $p < 0,05$) спустя 96 часов, а также снижению СРБ (в 1,74 раза; $p < 0,05$) спустя 192 часа. Это свидетельствует об эффективности применяемых препаратов в отношении лабораторных параметров. Выявлено статистически достоверное снижение уровня креатинина спустя 96 (в 1,45 раза; $p < 0,05$) и 192 часа (в 1,37 раза; $p < 0,05$), что говорит о положительном эффекте проведенного лечения на почечную фильтрацию.

Несмотря на нормализацию показателей крови, при анализе индексов категорий по ВАП кроме снижения ИРК спустя 24 часа (в 1,48 раза; $p < 0,05$) и ИВ через 192 часа (в 1,66 раза; $p < 0,01$) статистически достоверных изменений в случае применения стандартной медикаментозной терапии не зафиксировано. Ввиду повышения ИР (в 2 раза; $p < 0,01$) после 96 часов и его снижения (в 1,79 раза; $p < 0,05$) через 192 часа судить о тенденции репаративных процессов в анализируемый период наблюдения не представляется возможным. Данные изменения индексов показали отсутствие существенного влияния консервативной терапии на морфологические изменения поджелудочной железы и околопанкреатической клетчатки при развитии ОНП в исследуемые контрольные временные интервалы.

Консервативная терапия не оказала значимого влияния на летальность животных по сравнению с группой моделирования ОНП (подъем на 5,55%), при этом статистически достоверных различий не было выявлено ($p > 0,05$) [3–А, 6–А, 7–А, 18–А].

4. Включение тоцилизумаба в схему комплексной терапии ОНП способствовало приведению в норму гематологических (числа лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов; $p < 0,05$) и биохимических (уровней альфа-амилазы и СРБ; $p < 0,05$) маркеров воспаления, уровня IL-6

($p < 0,05$), а также лабораторных показателей функции печени и почек (креатинин, АЛТ, АСТ; $p < 0,05$). Данные изменения подтверждают эффективность препарата в отношении тяжести ОНП у крыс в исследуемые временные интервалы.

Анализ индексов категорий по ВАП показал, что добавление тоцилизумаба к стандартному лечению обеспечивает статистически достоверное снижение всех индексов повреждения (ИРК, ИН, ИВ; $p < 0,05$), а также повышение ИР ($p < 0,05$), что свидетельствует о меньшей распространенности воспалительно-некротических изменений и более активном ходе репаративных процессов в органе.

Разработанная методика лечения ОНП с включением в нее тоцилизумаба сопровождалась отсутствием летальности животных во все контрольные временные интервалы, причем с наличием статистически достоверной разницы спустя 192 часа ($p < 0,05$). Эти результаты подтверждают положительное влияние препарата на показатели летальности при экспериментальном ОНП.

Использование тоцилизумаба при моделируемом ОНП в дозировке 8 мг/кг оказалось более эффективным, чем в дозе 4 мг/кг, что подтверждается статистически значимым снижением количества лейкоцитов ($p < 0,01$), палочкоядерных ($p < 0,05$) и сегментоядерных ($p < 0,01$) нейтрофилов, уровней креатинина ($p < 0,05$) и СРБ ($p < 0,001$) в лабораторных показателях, а также дополнительным снижением индексов повреждения (ИРК, $p < 0,05$; ИВ, $p < 0,001$) и повышением ИР ($p < 0,05$) в патоморфологических показателях. Указанная дозировка препарата может быть рекомендована для снижения тяжести экспериментального ОНП, что представляет перспективу для последующих исследований и ее апробации в клинической практике [3–А, 4–А, 15–А, 17–А, 23–А, 24–А, 26–А, 27–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Результаты настоящего исследования демонстрируют возможность на предложенной модели ОНП у крыс оценивать эффективность разных методов лечения и их влияние на выживаемость, лабораторные и патоморфологические показатели у животных. Полученные данные позволяют рекомендовать разработанную модель ОНП к широкому использованию в экспериментальной медицине, а применение тоцилизумаба дополнительно к стандартной терапии панкреатита – для снижения тяжести ОНП в эксперименте, которое может быть использовано в качестве фундаментальной основы для проведения дальнейших исследований и апробации метода в практическом здравоохранении [33–А, 34–А].

Предложенный способ оценки патоморфологических изменений по ВАП с выделением индексов категорий позволяет детально проанализировать микроскопические проявления, развивающиеся при экспериментальном ОНП, и является перспективным для его применения в клинической практике [36–А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах

1–А. Тактика лечения острого панкреатита в зависимости от степени поражения поджелудочной железы в условиях общехирургического стационара / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик, Г. Г. Мармыш, М. И. Милешко, И. В. Хильмончик, И.И. Цилиндзь // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 237–242.

2–А. Масюкевич, А. И. Разработка и обоснование оптимальной модели острого деструктивного панкреатита в эксперименте / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик // Проблемы здоровья и экологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 66–74.

3–А. Масюкевич, А. И. Антицитокиновая терапия при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / А. И. Масюкевич // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 70–78.

4–А. Масюкевич, А. И. Патоморфологическое обоснование эффективности ингибитора интерлейкина-6 при лечении экспериментального острого деструктивного панкреатита / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик, М. И. Милешко // Новости медико-биологических наук. – 2024. – Т. 24, № 3. – С. 150–159.

5–А. Масюкевич, А. И. Оценка патоморфологических изменений при моделировании острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс / А. И. Масюкевич // Гепатология и гастроэнтерология. – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 138–145.

6–А. Сравнительная патогистологическая оценка результатов лечения острого деструктивного панкреатита в эксперименте / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик, Н. И. Прокопчик, А. Н. Дешук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2025. – Т. 23, № 2. – С. 147–154.

Статьи в иностранных журналах

7–А. Масюкевич, А. И. Влияние комплексной медикаментозной терапии на патоморфологические изменения при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / А. И. Масюкевич // Universum: медицина и фармакология. – 2025. – № 5 (122). – С. 47–50.

Статьи в сборниках научных трудов, материалах конференций

8–А. Гарелик, П. В. Неоднозначные и дискуссионные вопросы выбора объема оперативного лечения панкреонекроза / П. В. Гарелик, М. И. Милешко, А. И. Масюкевич // Актуальные вопросы и современные подходы в оказании хирургической помощи в Республике Беларусь : сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием и XXVIII Пленума Правления Белорусской ассоциации хирургов, Минск, 19 нояб. 2021 г. / под ред. Г. Г. Кондратенко, А. И. Протасевича. – Минск, 2021. – С. 77–79. – 1 CD-ROM.

9—А. Масюкевич, А. И. Хирургическая тактика при остром панкреатите в условиях общехирургического стационара / А. И. Масюкевич, Е. А. Стасюкевич // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Маслакова Дмитрия Андреевича, Гродно, 28-29 апр. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. — Гродно, 2022. — С. 504–505. — 1 CD-ROM.

10—А. Масюкевич, А. И. Особенности этапного лечения острого панкреатита в хирургической практике / А. И. Масюкевич, Е. А. Стасюкевич, С. И. Кояло // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 26 янв. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. — Гродно, 2023. — С. 256–258. — 1 CD-ROM.

11—А. Масюкевич, А. И. Частота возникновения панкреонекроза в зависимости от формы панкреатита / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик, Е. А. Стасюкевич // Хирургия Беларуси — состояние и развитие : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием и XVII Съезда хирургов Республики Беларусь, Могилев, 12-13 окт. 2023 г. / под ред. Г. Г. Кондратенко, О. О. Руммо, А. И. Протасевича. — Минск, 2023. — С. 704–705. — 1 CD-ROM.

12—А. Денисюк, М. Г. Анализ эпидемиологических показателей у пациентов с острым панкреатитом в отделениях хирургического профиля / М. Г. Денисюк, А. И. Масюкевич // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Макшанова Ивана Яковлевича, Гродно, 25-26 апр. 2024 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. — Гродно, 2024. — С. 34–40. — 1 CD-ROM.

13—А. Денисюк, М. Г. Анализ результатов лечения у пациентов с острым панкреатитом в отделениях хирургического профиля / М. Г. Денисюк, А. И. Масюкевич // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Макшанова Ивана Яковлевича, 25-26 апреля 2024 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. — Гродно, 2024. — С. 424–427. — 1 CD-ROM.

14—А. Денисюк, М. Г. Анализ половозрастного состава и результатов лечения пациентов с осложненным острым панкреатитом в хирургическом стационаре / М. Г. Денисюк, А. И. Масюкевич // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XXIV Междунар. научн.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 24-25 окт. 2024 г. / Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: А. Н. Чуканов (пред.) и др.]. — Витебск, 2024. — С. 758–760.

15–А. Масюкевич, А. И. Антагонисты рецепторов интерлейкина-6 в лечении деструктивного панкреатита у крыс / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик // Инфекционные осложнения в хирургии : сб. материалов XXIX пленума хирургов Республики Беларусь, Островец, 21-22 нояб. 2024 г. / под ред. О. О. Руммо, А. И. Протасевича. – Минск, 2024. – С. 294–296. – 1 CD-ROM.

16–А. Масюкевич, А. И. Биохимические показатели изменений органов-мишеней при экспериментальном остром некротизирующем панкреатите / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик, И. Т. Цилиндзь // Инфекционные осложнения в хирургии : сб. материалов XXIX пленума хирургов Республики Беларусь, Островец, 21-22 нояб. 2024 г. / под ред. О. О. Руммо, А. И. Протасевича. – Минск, 2024. – С. 297–299. – 1 CD-ROM.

17–А. Масюкевич, А. И. Метод оценки микроскопических изменений при лечении экспериментального острого некротизирующего панкреатита / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик // Инфекционные осложнения в хирургии : сб. материалов XXIX пленума хирургов Республики Беларусь, Островец, 21-22 нояб. 2024 г. / под ред. О. О. Руммо, А. И. Протасевича. – Минск, 2024. – С. 300–302. – 1 CD-ROM.

18–А. Масюкевич, А. И. Эффективность консервативной терапии при моделировании острого некротизирующего панкреатита / А. И. Масюкевич, И. Т. Цилиндзь, С. И. Кояло // Инфекционные осложнения в хирургии : сб. материалов XXIX пленума хирургов Республики Беларусь, Островец, 21-22 нояб. 2024 г. / под ред. О. О. Руммо, А. И. Протасевича. – Минск, 2024. – С. 303–305. – 1 CD-ROM.

19–А. Хирургическое лечение деструктивного панкреатита, осложненного ферментативным перитонитом / С. А. Семенов, А. И. Масюкевич, С. В. Колешко, А. В. Плющаница // Инфекционные осложнения в хирургии : сб. материалов XXIX пленума хирургов Республики Беларусь, Островец, 21-22 нояб. 2024 г. / под ред. О. О. Руммо, А. И. Протасевича. – Минск, 2024. – С. 428–431. – 1 CD-ROM.

20–А. Денисюк, М. Г. Оценка подходов к лечению осложненного острого панкреатита в хирургическом стационаре / М. Г. Денисюк, А. И. Масюкевич // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2024 : сб. материалов XI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 29 нояб. 2024 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2024. – С. 81–84. – 1 CD-ROM.

21–А. Масюкевич, А. И. Специфические лабораторные маркеры при развитии деструктивного панкреатита у крыс / А. И. Масюкевич // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2024 : сб. материалов XI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 29 нояб. 2024 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2024. – С. 180–182. – 1 CD-ROM.

22–А. Масюкевич, А. И. Гематологические показатели при моделировании острого деструктивного панкреатита / А. И. Масюкевич // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2024 : сб. материалов XI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 29 нояб. 2024 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2024. – С. 182–184. – 1 CD-ROM.

23–А. Масюкевич, А. И. Влияние антицитокиновой терапии на органы-мишени при лечении некротизирующего панкреатита у крыс / А. И. Масюкевич // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2024 : сб. материалов XI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 29 нояб. 2024 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2024. – С. 184–186. – 1 CD-ROM.

24–А. Масюкевич, А. И. Эффективность применения антагониста интерлейкина-6 при лечении экспериментального острого деструктивного панкреатита путем оценки гематологических показателей / А. И. Масюкевич // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 14 фев. 2025 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2025. – С. 240–242. – 1 CD-ROM.

25–А. Гарелик, П. В. Дискутабельные вопросы острого и обострения хронического панкреатита / П. В. Гарелик, М. И. Милешко, А. И. Масюкевич // Современные аспекты клинической и экспериментальной хирургии : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки Беларус. ССР, лауреата Гос. премии БССР, проф. А. В. Шотта, Минск, 14 марта 2025 г. / Беларус. ассоц. хирургов, Беларус. гос. мед. ун-т ; под ред. О. О. Руммо, Г. Г. Кондратенко, А. А. Татура, А. Д. Кармана. – Минск, 2025. – С. 55–59.

26–А. Перспектива лечения острого некротизирующего панкреатита у крыс антицитокиновыми препаратами / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик, А. В. Язепчик, Д. А. Житарев // Современные аспекты клинической и экспериментальной хирургии : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки Беларус. ССР, лауреата Гос. премии БССР, проф. А. В. Шотта, Минск, 14 марта 2025 г. / Беларус. ассоц. хирургов, Беларус. гос. мед. ун-т ; под ред. О. О. Руммо, Г. Г. Кондратенко, А. А. Татура, А. Д. Кармана. – Минск, 2025. – С. 138–142.

27–А. Масюкевич, А. И. Влияние антицитокиновой терапии на показатели летальности животных при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / А. И. Масюкевич // Естественные науки и медицина: теория и практика : сб. ст. по материалам LXXXII междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2025. – № 5 (59). – С. 32–36.

Тезисы докладов

28–А. Денисюк М. Г. Анализ эпидемиологических показателей у пациентов с острым панкреатитом в хирургических отделениях / М. Г. Денисюк, А. И. Масюкевич // Многогранная хирургия : сб. тез. I Всерос. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, Москва, 26 окт. 2024 г. / РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). – Москва, 2024. – С. 43–45.

29–А. Масюкевич, А. И. Патогистологическая оценка исходов течения экспериментального острого некротизирующего панкреатита / А. И. Масюкевич // *Moderna et futura medicina* : материалы III Всероссийского конгресса по перспективным направлениям медицины с междунар. участием, посвящ. 150-летию со дня рождения А. В. Вишневого, Махачкала, 11-12 окт. 2024 г. / под ред. Р. М. Рагимова, Н. М. Абдуллаевой. – Махачкала, 2024. – С. 73–74.

30–А. Масюкевич, А. И. Ферментативная активность сыворотки крови при экспериментальном остром некротизирующем панкреатите / А. И. Масюкевич // *Moderna et futura medicina* : материалы III Всероссийского конгресса по перспективным направлениям медицины с междунар. участием, посвящ. 150-летию со дня рождения А. В. Вишневого, Махачкала, 11-12 окт. 2024 г. / под ред. Р. М. Рагимова, Н. М. Абдуллаевой. – Махачкала, 2024. – С. 127–128.

31–А. Масюкевич, А. И. Оценка объема поражения поджелудочной железы при моделировании острого деструктивного панкреатита / А. И. Масюкевич // *Moderna et futura medicina* : материалы III Всероссийского конгресса по перспективным направлениям медицины с междунар. участием, посвящ. 150-летию со дня рождения А. В. Вишневого, Махачкала, 11-12 окт. 2024 г. / под ред. Р. М. Рагимова, Н. М. Абдуллаевой. – Махачкала, 2024. – С. 129–130.

32–А. Масюкевич, А. И. Метод определения объема некроза в поджелудочной железе при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / А. И. Масюкевич // XX Международная (XXIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых : сб. тез., Москва, 20 марта 2025 г. / РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) ; редкол.: О. А. У. Абдуллаев [и др.]. – Москва, 2025. – С. 208–209.

Решения о выдаче патента на изобретение

33–А. Решение о выдаче патента на изобретение «Способ моделирования острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс» от 18.06.2025 : заявка на изобретение ВУ а20240092 : заявлено 16.04.2024 / Масюкевич А. И., Гарелик П. В.

**Уведомления о положительном результате предварительной
экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение**

34–А. Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Средство для лечения острого деструктивного панкреатита» от 07.08.2024 : заявка на изобретение ВУ а20240140 : заявлено 17.06.2024 / Масюкевич А. И., Гарелик П. В., Колешко С. В.

Рационализаторские предложения

35–А. Специфические лабораторные маркеры при развитии экспериментального острого деструктивного панкреатита : рационализатор. предложение : удостоверение № 1950 от 15.10.2024 / Гродн. гос. мед. ун-т ; Масюкевич А. И., Милешко М. И.

36–А. Способ оценки патоморфологических изменений при развитии острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс: рационализатор. предложение : удостоверение № 1951 от 15.10.2024 / Гродн. гос. мед. ун-т ; Масюкевич А. И., Гарелик П. В.



РЭЗІЮМЭ

Масюкевіч Аляксей Ігаравіч

Прымяненне інгібітару інтэрлейкіна-6 у комплексным лячэнні эксперыментальнага вострага некратызуючага панкреатыту

Ключавыя словы: эксперымент, пацукі, мадэляванне, востры некратызуючы панкреатыт, кансерватыўная тэрапія, тацылізумаб

Мэта даследавання: эксперыментальнае абгрунтаванне прымянення тацылізумаба ў комплексным лячэнні вострага некратызуючага панкреатыту.

Метады даследавання: макраскапічны, гісталагічны, сералагічны, лабараторны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Распрацавана эксперыментальная мадэль вострага некратызуючага панкреатыту ў пацукоў шляхам увядзення 0,3 мл 10% раствора дадэцылсульфату натрыю ў страўнікава-селязёнкавую частку падстраўнікавай залозы, якая характарызуецца тэхнічнай прастатой выканання, абсалютнай узнёўляльнасцю і дазваляе атрымліваць доследныя паказчыкі ў розныя тэрміны назірання. Прапанаваны спосаб атрымання патамарфалагічных змен па візуальна-аналагаваму прынцыпу дазваляе праводзіць статыстычную апрацоўку аналізаваных дадзеных і вызначаць эфектыўнасць распрацоўваемага лячэння. Устаноўлена, што прымяненне комплекснай кансерватыўнай тэрапіі пры вострым некратызуючым панкреатыце становіцца ўплывае на лабараторныя паказчыкі, аднак не аказвае поўнага ўздзеяння на патамарфалагічныя змены падстраўнікавай залозы і лятальнасць жывёл. Уключэнне тацылізумабу ў схему комплекснай кансерватыўнай тэрапіі эксперыментальнага вострага некратызуючага панкреатыту спрыяе нармалізацыі гематалагічных, біяхімічных, сералагічных маркераў, зводзіць да мінімуму патамарфалагічныя змены ў падстраўнікавай залозе і каляпанкрэатычнай клятчатцы, а таксама забяспечвае адсутнасць лятальнасці.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваная мадэль вострага некратызуючага панкреатыту можа быць рэалізавана ў эксперыментальнай хірургіі; спосаб атрымання патамарфалагічных змен прапанаваны да ўкаранення ў клінічную практыку; дадатковае прымяненне тацылізумабу да стандартнай кансерватыўнай тэрапіі мэтазгодна выкарыстоўваць у якасці эфектыўнага спосабу карэкцыі вострага некратызуючага панкреатыту.

Галіна прымянення: клінічная і эксперыментальная хірургія.

РЕЗЮМЕ

Масюкевич Алексей Игоревич

Применение ингибитора интерлейкина-6 в комплексном лечении экспериментального острого некротизирующего панкреатита

Ключевые слова: эксперимент, крысы, моделирование, острый некротизирующий панкреатит, консервативная терапия, тоцилизумаб

Цель исследования: экспериментальное обоснование применения тоцилизумаба в комплексном лечении острого некротизирующего панкреатита.

Методы исследования: макроскопический, гистологический, серологический, лабораторный, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Разработана экспериментальная модель острого некротизирующего панкреатита у крыс путем введения 0,3 мл 10% раствора додецилсульфата натрия в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы, которая характеризуется технической простотой исполнения, абсолютной воспроизводимостью и позволяет оценивать исследуемые показатели в различные сроки наблюдения. Предложенный способ оценки патоморфологических изменений по визуально-аналоговому принципу позволяет проводить статистическую обработку анализируемых данных и определять эффективность разрабатываемого лечения. Установлено, что применение комплексной консервативной терапии при остром некротизирующем панкреатите положительно влияет на лабораторные показатели, однако не оказывает полного воздействия на патоморфологические изменения поджелудочной железы и летальность животных. Включение тоцилизумаба в схему комплексной консервативной терапии экспериментального острого некротизирующего панкреатита способствует нормализации гематологических, биохимических, серологических маркеров, сводит к минимуму патоморфологические изменения в поджелудочной железе и околопанкреатической клетчатке, а также обеспечивает отсутствие летальности.

Рекомендации по использованию: разработанная модель острого некротизирующего панкреатита может быть реализована в экспериментальной хирургии; способ оценки патоморфологических изменений предложен к внедрению в клиническую практику; дополнительное применение тоцилизумаба к стандартной консервативной терапии целесообразно использовать в качестве эффективного способа коррекции острого некротизирующего панкреатита.

Область применения: клиническая и экспериментальная хирургия.

SUMMARY

Masyukevich Alexey Igorevich

Use of an interleukin-6 inhibitor in the complex treatment of experimental acute necrotizing pancreatitis

Keywords: experiment, rats, modeling, acute necrotizing pancreatitis, conservative therapy, tocilizumab

The purpose of the study: experimental justification of the use of tocilizumab in the complex treatment of acute necrotizing pancreatitis.

Research methods: macroscopic, histological, serological, laboratory, statistical.

The results obtained and their novelty. An experimental model of acute necrotizing pancreatitis in rats was developed by introducing 0.3 ml of a 10% sodium dodecyl sulfate solution into the gastrosplenic part of the pancreas, which is characterized by technical simplicity, absolute reproducibility and allows evaluating the studied parameters at different observation periods. The proposed method for assessing pathomorphological changes using the visual analogue principle allows for statistical processing of the analyzed data and determining the effectiveness of the treatment being developed. It has been established that the use of complex conservative therapy for acute necrotizing pancreatitis has a positive effect on laboratory parameters, but does not have a complete effect on pathomorphological changes in the pancreas and animal mortality. The inclusion of tocilizumab in the complex conservative therapy for experimental acute necrotizing pancreatitis helps to normalize hematological, biochemical and serological markers, minimizes pathomorphological changes in the pancreas and peripancreatic tissue, and ensures the absence of mortality.

Recommendations for use: the developed model of acute necrotizing pancreatitis can be realized in experimental surgery; the method for assessing pathomorphological changes is proposed for implementation in clinical practice; additional use of tocilizumab to standard conservative therapy is advisable to use as an effective method for correcting acute necrotizing pancreatitis.

Area of application: clinical and experimental surgery.

Научное издание

Масюкевич Алексей Игоревич

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ОСТРОГО НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Подписано в печать 08.10.2025.
Формат 60х84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Цифровая печать.
Усл.-печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,49. Тираж 60 экз. Заказ 129.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.