

УДК 616-008.9-089]-092.9

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-59-74

Для цитирования: Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Неймарк А.Е., Берко О.М., Глистенкова Д.Д., Карелли Л.Г., Полозов А.С., Галагудза М.М. Хирургическая коррекция метаболического синдрома в эксперименте на крысах: методические аспекты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 59–74.

Хирургическая коррекция метаболического синдрома в эксперименте на крысах: методические аспекты

Корнюшин О.В.¹, Торопова Я.Г.¹, Неймарк А.Е.¹, Берко О.М.²,
Глистенкова Д.Д.², Карелли Л.Г.², Полозов А.С.³, Галагудза М.М.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) имени В.А. Алмазова
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

³ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – на основании собственного опыта и данных литературы привести подробное описание техники выполнения бариатрических операций с различными метаболическими эффектами в эксперименте на крысах, провести сравнительную характеристику различных операций, оценить целесообразность выполнения сочетанных операций.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 120 самцах крыс стока Wistar SPF-статуса массой 380–510 г в асептических условиях с применением общей анестезии изофлюраном. Выполнялись следующие операции: продольная резекция желудка, гастрошунтирование, выключение двенадцатиперстной кишки, илеотранспозиция, илеотранспозиция с продольной резекцией желудка. Уровень сложности операций оценивался по десятибалльной системе.

Результаты. Рассмотрены методические особенности проведения таких операций, как продольная резекция желудка, гастрошунтирование, выключение двенадцатиперстной кишки и илеотранспозиция в эксперименте на крысах. Первые две операции являются наиболее часто используемыми бариатрическими операциями, тогда как выключение двенадцатиперстной кишки и илеотранспозиция позволяют селективно моделировать метаболические эффекты данного вида хирургии. В статье подробно изложены вопросы предоперационной подготовки животных, рассмотрены основные этапы проведения указанных операций, уделено внимание возможным осложнениям и техническим особенностям.

Заключение. Выполнение бариатрических операций в эксперименте на мелких лабораторных грызунах требует применения микрохирургической техники и наличия значительных навыков. Иллюстрированное описание методических аспектов выполнения данных операций поможет начинающим исследователям освоить этот непростой раздел экспериментальной хирургии.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, бариатрические операции, продольная резекция желудка, гастрошунтирование, гастроеюношунтирование, илеотранспозиция.

✉ Корнюшин Олег Викторович, e-mail: o.kornyuushin@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в последние несколько десятилетий ожирение приняло форму эпидемии во всем мире. Ежегодно по меньшей мере 2,6 млн человек умирает в результате наличия избыточной массы тела или ожирения [1]. Абдоминальное ожирение лежит в основе развития сахарного диабета 2 типа (СД2), артериальной гипертензии, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и других компонентов метаболического синдрома, характеризующегося функциональными и структурными изменениями на уровне органов-мишеней и повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий [2]. В настоящее время СД2 продолжает оставаться медленно прогрессирующим заболеванием, при котором на фоне медикаментозной терапии компенсация достигается лишь у 30% больных, а наступление ремиссии возможно только на доклинической стадии заболевания у незначительной части больных [3]. У пациентов с ожирением и СД2 частота НАЖБП достигает 80–90%, что существенно повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [4].

На сегодняшний день клинически значимой альтернативой медикаментозной терапии в лечении ожирения с сопутствующими метаболическими нарушениями является бариатрическая хирургия. После бариатрических операций (БО) отмечается снижение избыточной массы тела в среднем на 61,2%, а ремиссия СД2 достигается в 76,8% случаев [5]. Статистика свидетельствует об увеличении количества БО, выполняемых в последние годы. Так, по данным отчета Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO), в 2012 г. количество выполненных операций составило 280 тыс., тогда как в 2014 г. оно достигло 568 тыс. [6].

Основным критерием в оценке эффективности БО является показатель снижения избыточной массы тела. Однако БО обладают широким спектром системных эффектов, которые в силу недостаточной изученности в настоящее время используются не в полной мере. Как известно, метаболический эффект БО обеспечивается не только за счет ограничения поступления в организм нутриентов, но и за счет влияния на уровень секреции гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6, 7]. Одним из наиболее значимых механизмов некоторых БО является инкретиновый эффект, заключающийся в стимуляции выработки инсулина в ответ на пероральный прием глюко-

зы. Однако, помимо метаболического действия, гормоны ЖКТ обладают системными плейотропными эффектами. Наиболее изученными являются системные эффекты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и гормонов группы грелина (грелин, обестатин) [8]. На сегодняшний день получены данные о выраженном протективном действии ГПП-1 и грелина на β -клетки островков поджелудочной железы [9], миокард [10], головной мозг [11], гепатоциты [12] и эндотелий [13]. В отличие от системного введения аналогов гормонов после БО происходят устойчивые изменения профиля секреции гормонов ЖКТ, формируется эндогенное депо противодиабетических и дефицит диabetогенных гормонов. При этом при различных типах БО уровень гормонов ЖКТ меняется разнонаправленно [6, 7, 12].

Имеющиеся на сегодняшний день данные об изменении уровня гормонов ЖКТ после различных видов БО фрагментарны и противоречивы, что обуславливает актуальность детального изучения профиля гормонов ЖКТ после различных типов БО, а также оценки их системного влияния в эксперименте. В силу технических и экономических причин для экспериментального моделирования БО и изучения механизмов их влияния на обмен веществ наиболее целесообразно использование лабораторных грызунов, т. е. мышей и крыс.

В данной работе детально описаны методические и технические аспекты проведения обладающих метаболическими эффектами операций на ЖКТ в эксперименте на крысах. В частности, рассмотрены такие операции, как продольная резекция желудка, гастрощунтирование, выключение двенадцатиперстной кишки и илеотранспозиция.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анатомо-физиологические особенности ЖКТ крысы, влияющие на результаты моделирования БО. При моделировании БО в эксперименте на крысах необходимо учитывать анатомические и физиологические особенности строения органов ЖКТ, например различия в длине определенных отделов тонкой кишки. Так, у крысы тощая кишка занимает 90% длины тонкой кишки, в то время как у человека – около 40% [14]. Обнаружено, что у человека площадь всасывающей поверхности тонкой кишки в 200 раз больше, чем у крысы, в то время как длина кишки больше всего лишь в 5,5 раз. Это дает основание для заключения о том, что ЖКТ человека способен переваривать и всасывать основные нутриенты более быстро

и эффективно по сравнению с ЖКТ крысы [15]. Также у крысы отсутствует желчный пузырь, поэтому происходит более частое и регулярное выделение слабо концентрированной желчи в двенадцатиперстную кишку по сравнению с человеком. Следует отметить, что у крысы и человека различаются состав и локализация кишечной микрофлоры: у крыс микроорганизмы могут находиться в желудке и проксимальном отделе тонкого кишечника, у человека же из-за более низкого уровня рН желудка микрофлора в этих отделах ЖКТ практически отсутствует [16]. В отличие от желудка человека, имеющего форму вытянутого крючка, желудок крысы имеет форму полукруга, что обусловлено близким расположением места впадения пищевода к антральному отделу желудка, а также наличием в желудке крысы дополнительного отдела – безжелезистой части или прежелудка (*pars aglandularis*). Он расположен слева и выше от пищевода (в том месте, где в желудке человека располагается дно), размеры которого существенно превышают относительные размеры желудка человека [17].

Подготовка животного к операции и общая анестезия. Материалом для настоящего исследования послужили 120 самцов крыс стока Wistar SPF-статуса массой 380–510 г. Для минимизации объема содержимого ЖКТ во время операции животные за 12 ч до операции ограничиваются в приеме твердого корма с сохранением свободного доступа к воде. Во избежание стресса допустима замена твердого корма на жидкий, например животные могут получать разбавленное энтеральное питание или разведенное сухое молоко, которые также необходимо удалить из клетки не менее чем за 3–4 ч до начала операции.

Эксперименты на животных безопаснее проводить в условиях ингаляционного наркоза изофлюраном под контролем выраженности роговичного рефлекса, а также рефлекса на болевой раздражитель (щипок кожи на конечности животного). Возможно применение внутривенной анестезии с использованием комбинированных анестетиков – золетила и рометара. Для профилактики высыхания роговицы на поверхность глаз наркотизированного животного наносится гель («Офтагель», Santen OY, Финляндия). Животное располагается на операционном термостатируемом столике с обратной связью в положении лежа на спине, хвостом к хирургу. При фиксации животного нельзя допускать сильного растягивания конечностей животного, так как последнее может привести к затруднению дыхания.

Для профилактики инфекционных осложнений рекомендуется использование антибактериальных препаратов. В своей работе нами использовались препараты группы цефалоспоринов, вводя последние внутривенно в самом начале операции, сразу после выполнения лапаротомии. Данная тактика при условии соблюдения строгой асептики позволяет полностью избежать инфекционных осложнений. После фиксации животного на фоне достаточной глубины ингаляционного наркоза производится подготовка операционного поля, включающая удаление шерсти триммером и обработку кожи раствором антисептика. Подготовка операционного поля завершается драпировкой – накрыванием животного стерильным покровным материалом (аналогом операционного белья в клинике), в котором вырезается окно в проекции предполагаемого оперативного вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продольная резекция желудка (ПРЖ)

В клинической практике ПРЖ выполняется с конца 1990-х гг. в качестве первого этапа более сложной БО (билиопанкреатического шунтирования) у пациентов, страдающих сверхожирением и высоким операционным риском. В последующем в связи с эффективностью и относительной простотой выполнения ПРЖ стала широко использоваться в качестве самостоятельной операции [18]. В настоящее время в структуре БО ПРЖ занимает первое место [19]. Преимуществом ПРЖ является сохранение общей протяженности ЖКТ и физиологического пассажа по нему нутриентов, что позволяет избежать в отдаленном послеоперационном периоде осложнений, связанных с дефицитом питательных веществ [20]. Являясь рестриктивной операцией, ПРЖ реализует два дополнительных физиологических механизма. За счет ускоренной эвакуации пищевых масс из желудка происходят стимуляция дистальных отделов тонкой кишки с повышением уровня ГПП-1 и постпрандиальная выработка инсулина [21]. Удаление большой кривизны, являющейся грелин-продуцирующей частью желудка, приводит к снижению уровня грелина в плазме крови и, соответственно, уменьшению чувства голода [22].

Техника выполнения ПРЖ в эксперименте. При ПРЖ, как и при всех описываемых ниже операциях, вмешательство начинается с выполнения верхне-срединной лапаротомии. Производится срединный доступ в проекции белой линии

живота длиной 3–4 см в эпигастральной области, отступив от мечевидного отростка вниз 0,5 см. Ножницами или скальпелем выполняется разрез кожи, затем ножницами разрезается передняя брюшная стенка на всю толщину по белой линии. Данный этап следует выполнять осторожно, чтобы не повредить нижними браншами ножниц внутренние органы – кишечник или печень. Устанавливается ранорасширитель, поверх него укладываются стерильные салфетки, смоченные физиологическим раствором (рис. 1, *a*).

Следует отметить, что при ревизии брюшной полости желудок крысы расположен под левой долей печени. Нераскрытыми браншами пинцета осторожно опускают большой сальник до момента визуализации большой кривизны желудка. После идентификации желудка производится его мобилизация путем осторожной диссекции вдоль большой кривизны фиксирующего связочного аппарата, включающего печеночно-желудочную и желудочно-селезеночную связки и практически лишенных кровеносных сосудов. Диссекцию связочного аппарата можно осуществлять несколькими путями: 1) тупым способом с помощью ножниц или пуговчатого зонда; 2) разрезать ножницами в случае, если есть возможность производить натяжение рассекаемой связки пинцетом; 3) с помощью термокоагулятора (рис. 1, *b*).

После завершения мобилизации желудок аккуратно выводится из операционной раны. Для удобства дальнейших манипуляций под заднюю стенку желудка подкладывается сложенная в несколько раз салфетка. Операция ПРЖ заключается в удалении значительной части желудка (около 70%) с формированием из оставшейся части узкой трубки [23].

Поскольку желудок у крысы имеет форму полусферы, а условная продольная ось желудка – форму полукруга, линия резекции может быть выполнена под небольшим тупым углом. После определения границы вдоль линии резекции накладываются два зажима типа «бульдог»; необходимо следить за тем, чтобы стенки органа плотно прилегали друг к другу и не образовывали складок. Первый зажим накладывается от кардиального отдела, расположенного между пищеводом и прежелудком, по направлению к привратнику. Второй зажим – от проксимальной границы антрума по направлению к дну (рис. 1, *c*).

Термокоагулятором намечается линия будущего разреза, что, помимо маркировки, выполняет еще и гемостатическую функцию. Таким образом, два зажима отмечают линию резекции, которая может быть произведена ножницами или

скальпелем. Боковые поверхности стенок оставшейся части желудка обрабатываются антисептиком (рис. 1, *d*). При необходимости с помощью термокоагулятора выполняется гемостаз.

Для ушивания оставшейся части желудка и формирования трубки используется наложение двухрядного непрерывного шва с использованием атравматической иглы с нерассасывающейся нитью (пролен 6-0). Подобный шовный материал используется при всех видах шва на органах ЖКТ в оперативных вмешательствах, которые будут описаны ниже. Первый ряд швов накладывается между слизистыми слоями передней и задней стенок желудка. Второй ряд представлен погружающим серозно-мышечным швом, который может быть узловым или непрерывным (рис. 1, *e*) [24]. Зажимы типа «бульдог» не снимаются до окончания наложения первого ряда швов.

В эксперименте могут использоваться различные техники разделения тканей и их соединения: 1) однорядный непрерывный погружающий шов, 2) хирургические клипсонакладыватели (клипаторы) [25] или 3) линейные сшивающие аппараты, использование которых существенно сокращает время операции [26]. Для профилактики несостоятельности хирургического шва зона ушивания тщательно проверяется с помощью тонкого пуговчатого зонда и при необходимости укрепляется дополнительными узловыми швами.

Гастрошунтирование

Идея применения гастрошунтирования (ГШ) в хирургии ожирения возникла после того, как было отмечено снижение массы тела у пациентов, перенесших субтотальную резекцию желудка по Бильрот-2. Первую операцию в 1966 г. выполнили Е. Mason и С. Ito, которая заключалась в пересечении желудка в субкардиальном отделе и наложении анастомоза между малой частью желудка и петлей тонкой кишки [27]. Операция ГШ неоднократно подвергалась различным модификациям, в итоге став наиболее популярной БО в мире. Большинство хирургов ГШ считается золотым стандартом бариатрической хирургии [28]. ГШ заключается в формировании «маленького желудочка», из которого пища попадает непосредственно в тощую кишку, минуя большую часть желудка, двенадцатиперстную и начальные отделы тощей кишки. Посредством шунтирования, т.е. хирургического «выключения» большей части желудка и начальных отделов тонкой кишки, обеспечивается уменьшение площади и времени соприкосновения химуса со слизистой тонкой

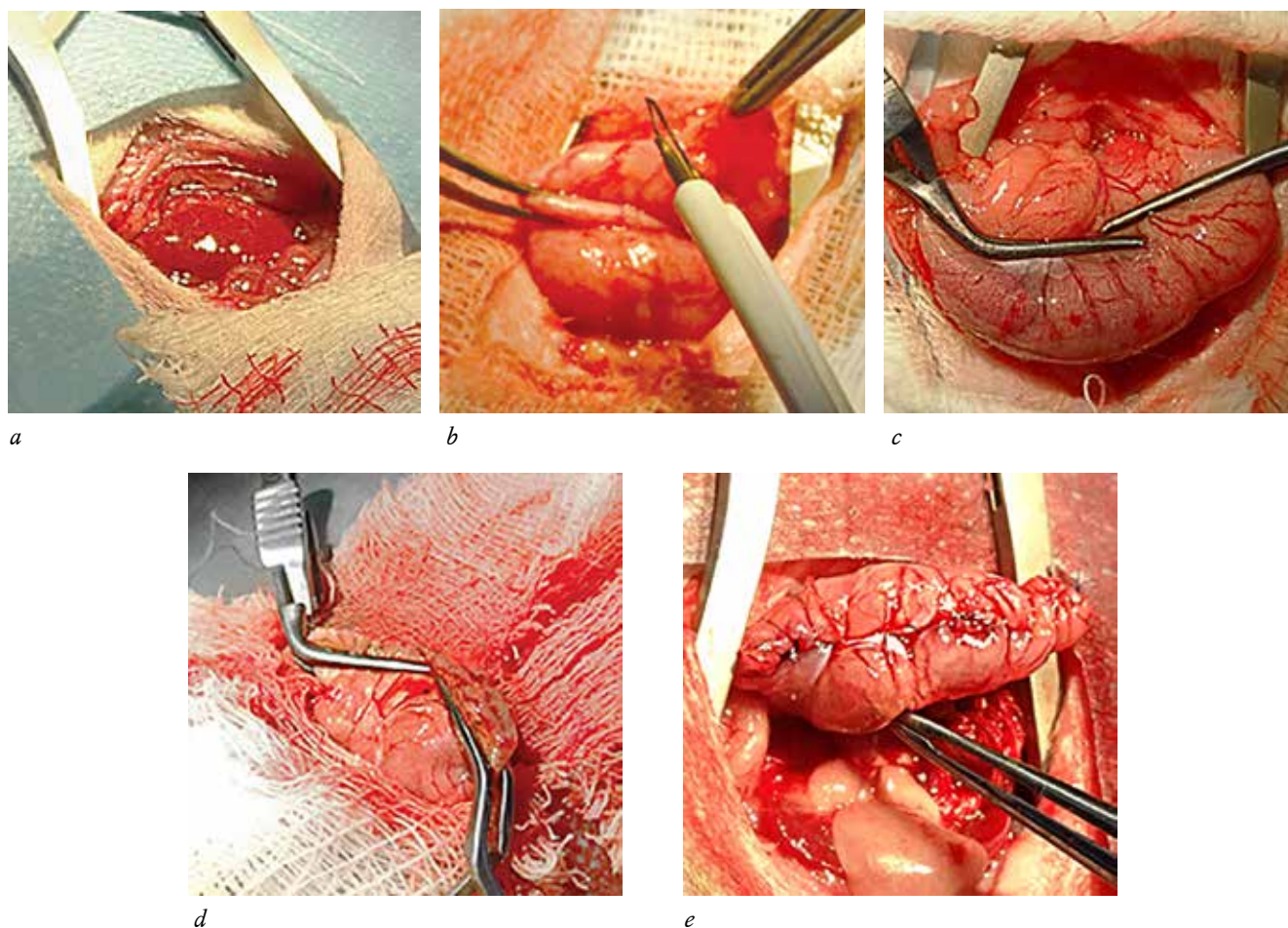


Рис. 1. Основные этапы хирургического моделирования ПРЖ: *a* – установка ранорасширителя; *b* – мобилизация желудка; *c* – наложение зажимов вдоль линии резекции; *d* – желудок после отсечения большой кривизны; *e* – ушитый желудок

Fig. 1. The main stages of surgical modeling of the longitudinal gastric resection: *a* – installation of a retractor; *b* – mobilization of the stomach; *c* – clipping along the line of resection; *d* – stomach after cutting of major curve; *e* – a stitched stomach

кишки [29]. Поскольку ГШ сочетает в себе рестриктивный и шунтирующий компоненты, данная операция относится к комбинированным БО и характеризуется высокой эффективностью.

Техника выполнения ГШ в эксперименте

После выполнения верхне-срединной лапаротомии протяженностью 3–4 см, как и при ПРЖ, производится мобилизация желудка и выведение последнего из раны. С двух сторон от линии предполагаемого поперечного разреза, медиальный край которого должен быть расположен по малой кривизне желудка на 5–6 мм ниже пищевода, примерно в центре малой кривизны, накладываются два зажима типа «бульдог» (см. рис. 2, *a*, *b*). Следует отметить, что область малой кривизны обильно васкуляризирована. Для минимизации кровотечения необходимо коагулировать сосуды

по передней стенке желудка. Затем производится разрез между зажимами, в результате чего желудок разделяется на две части. После рассечения двухрядным швом ушивается нижняя антральная часть желудка. Первый ряд – непрерывный шов на слизистые оболочки, только после наложения которого снимается зажим. Второй ряд – серозно-мышечный шов Ламберта.

Следующим этапом производится формирование «малого желудочка». Для этого осуществляется перемещение зажима в положение, перпендикулярное линии произведенного разреза параллельно малой кривизне (см. рис. 2, *c*, *d*). Оставшаяся часть желудка отсекается. Боковая стенка желудка формируется путем наложения двухрядного шва. Первый непрерывный шов накладывается на слизистые (не снимая зажим) по направлению от кардии вниз. После его наложе-

ния нить фиксируется, но не обрезается. Нижнюю часть «желудочка» – место наложения будущего желудочно-тонкокишечного анастомоза между «малым желудочком» и тонкой кишкой – оставляют неушитой (рис. 2, е).

Для формирования билиопанкреатической (выключенной) петли определяется связка Трейтца, от которой отступают в дистальном направлении 8–10 см. В удобном участке, без сосудов, производится пересечение тощей кишки. Проксимальная часть пересеченной кишки укрывается салфеткой, смоченной теплым физиологическим раствором.

Для наложения анастомоза между «малым желудочком» и тонкой кишкой дистальная часть пересеченной кишки аккуратно подтягивается к нижнему краю сформированного «малого желудка». Желудочно-тонкокишечный анастомоз формируется «конец в конец» путем наложения непрерывного шва или ряда узловых швов через все слои [30]. Наложение швов удобнее начинать сбоку, с последующим переходом на заднюю и затем переднюю стенки. Линия шва тщательно проверяется тонким пуговчатым зондом. После этого той же нитью или нитью, оставшейся после наложения первого ряда швов, накладывается второй, серозно-мышечный шов на боковую стенку «малого желудка» (рис. 2, f, g).

Во избежание натяжения и несостоятельности анастомоза, перед наложением желудочно-кишечного анастомоза необходимо сопоставить диаметры сшиваемых краев кишки и «желудочка». В случае если диаметр кишки значительно меньше диаметра «желудочка», последний можно уменьшить путем наложения одного или двух дополнительных швов. При использовании непрерывного шва следует избегать его чрезмерного затягивания – это может привести к формированию сужения, препятствующего пассажу пищи из желудка в кишечник. Также нельзя делать их и слишком свободными, так как при этом возможно возникновение несостоятельности.

Для формирования межкишечного анастомоза необходимо от наложенного желудочно-кишечного анастомоза отступить в дистальном направлении 8–10 см. Данный анастомоз накладывается «конец в бок». В удобном месте, на противобрыжечной поверхности, в поперечном направлении ножницами производится разрез, соответствующий диаметру выключенной из пищеварения билиопанкреатической петли. Анастомоз может быть наложен однорядным непрерывным или одиночными швами, через все слои нерассасывающейся атравматической нитью пролен 6-0 (рис. 2, b, i).

Следует отметить, что при формировании «малого желудка», так же как и при ПРЖ, для разделения и соединения тканей могут быть использованы линейные сшивающие аппараты [31, 32].

Выключение двенадцатиперстной кишки (гастроюношунтирование (ГЕШ))

В настоящее время при обосновании методов хирургического лечения СД2 обсуждаются две дополняющие друг друга теории реализации антидиабетического механизма, связанные с эмбриологическим развитием тонкого кишечника. Более ранней является теория передней кишечной трубки (foregut). Предполагается, что именно в двенадцатиперстной кишке вырабатываются продиабетические факторы – так называемые антиинкретины. Однако до сих пор фактор, осуществляющий антиинкретиновый эффект, остается неидентифицированным [33, 34]. Хирургическое выключение начальных отделов тонкой кишки является частью не только классических БО, таких как желудочное и билиопанкреатическое шунтирование, но и новых одноанастомозных операций – минигастрошунтирования и дуоденоилеошунтирования с ПРЖ (single anastomosis duodenoileal bypass (SADI)) [31, 32].

Позднее была предложена теория задней кишечной трубки (hindgut), которая предполагает, что приближение к желудку дистальных отделов тощей кишки вызывает более интенсивную стимуляцию энтероэндокринных L-клеток компонентами пищи. Это приводит к усилению продукции ГПП-1 и реализации его антидиабетических эффектов. Механизм hindgut задействован при выполнении операции илеотранспозиции, техника которой описана в следующем разделе.

Техника выполнения выключения двенадцатиперстной кишки в эксперименте. После выполнения верхне-срединной лапаротомии (см. описание выше) тупым способом производится частичная мобилизация желудка, а именно его антрального отдела, а также проксимального участка двенадцатиперстной кишки. Максимально близко (3–4 мм) к пилорическому жому определяется бессосудистый участок двенадцатиперстной кишки, в котором производится ее пересечение. Тупым способом, тонкими браншами микрохирургического пинцета, в брыжейке двенадцатиперстной кишки готовится окошко-площадка для наложения двух зажимов типа «бульдог», ограничивающих линию пересечения. Между зажимами аккуратно, чтобы не повредить сосуды брыжейки, выполняется разрез (см. рис. 3, a, b).

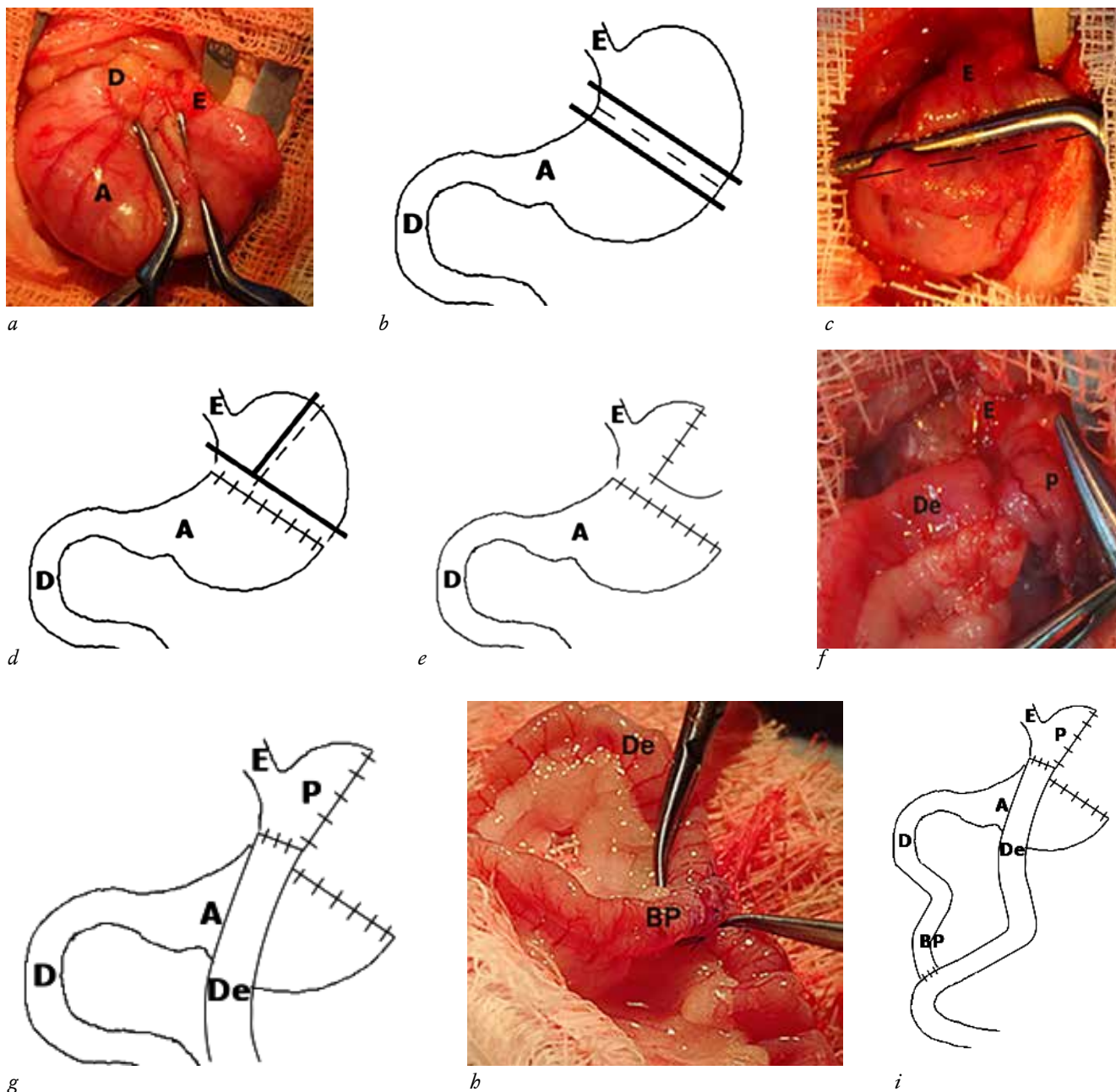


Рис. 2. Основные этапы хирургического моделирования ГШ: *a* – наложение зажимов, *b* – схема расположения зажимов и границы поперечного разреза, *c* – отграничение зажимом «малого желудка», *d* – схема расположения зажима и линии наложения шва, *e* – схема после ушивания боковой стенки «малого желудка», *f* – сформированный желудочно-кишечный анастомоз, *g* – схема формирования желудочно-кишечного анастомоза, *h* – сформированный межкишечный анастомоз, *i* – схема окончательного вида органов ЖКТ после ГШ. Условные обозначения: А – антральный отдел желудка; Е – пищевод; D – двенадцатиперстная кишка; De – дистальный конец; P – «малый желудок»; BP – билиопанкреатическая петля

Fig. 2. The main stages of surgical gastric bypass modeling. *a* – the application of the clamps, *b* – the arrangement of the clamps and the boundary of the cross section, *c* – the delimitation of the “small stomach” by the clamp, *d* – the scheme of the location of the clamp and the seam imposition line, *e* – the scheme after suturing the side wall of the “small stomach”, *f* – intestinal anastomosis, *g* – scheme of the formation of gastrointestinal anastomosis, *h* – formed inter-intestinal anastomosis, *i* – scheme of the final form of the digestive tract after gastric bypass. Legend: A – antral stomach; E – esophagus; D-duodenum; De - distal end; P – “small stomach”; BP is a biliopancreatic loop

После рассечения с дистального конца двенадцатиперстной кишки снимается зажим и производится ушивание культи двенадцатиперстной кишки. Для ушивания культи можно использовать разные способы. Нами был предложен следующий.

Первым делается вкол иглы снаружи внутрь со стороны брыжеечного края, затем, отступив четверть окружности, выполняется прокол стенки изнутри наружу сначала с одной стороны, потом снаружи вовнутрь с другой. Последний прокол иглы делается изнутри наружу со стороны свободного края. Концы нити стягиваются, в результате стенки кишки вворачиваются внутрь и формируется узел (рис. 3, *c*).

Отступя 5–7 см от связки Трейтца в дистальном направлении, между аркадами сосудов брыжейки производится разрез. Дистальный конец резецированной тощей кишки подтягивается к привратнику. Анастомоз между желудком и тощей кишкой формируется путем наложения непрерывного или ряда узловых швов. Удобнее накладывать швы сначала на заднюю стенку, затем на переднюю. Тонким пуговчатым зондом проверяется состоятельность анастомоза. От места желудочно-кишечного анастомоза в дистальном направлении отступают 8–10 см и локализуют место формирования межкишечного анастомоза «конец в бок» по аналогии с таковым при гастропанкреатитомии (рис. 3, *d-f*).

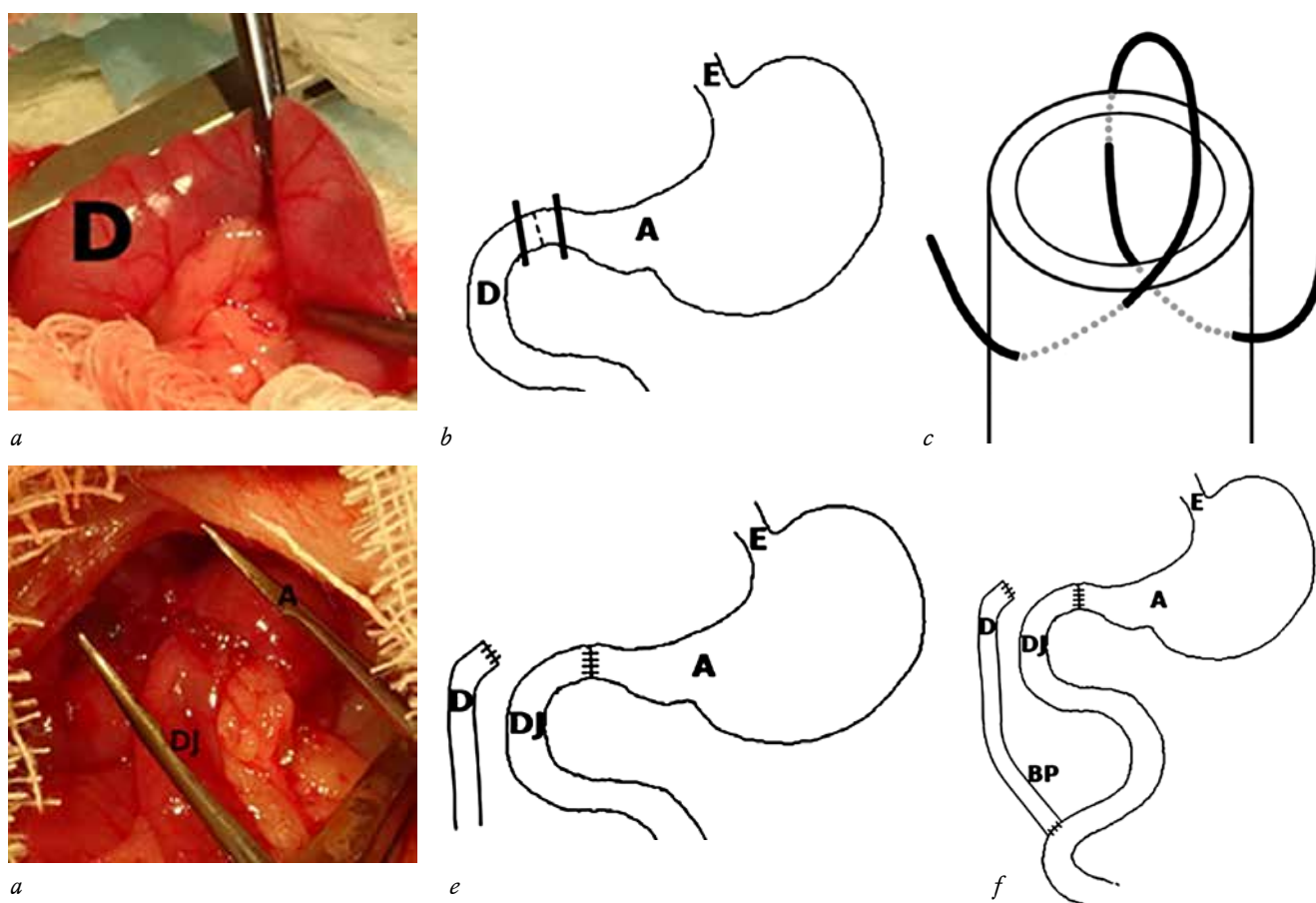


Рис. 3. Основные этапы хирургического моделирования выключения двенадцатиперстной кишки: *a* – наложение зажимов, *b* – схема расположения зажимов и линии поперечного разреза, *c* – схема ушивания культи, *d* – сформированный желудочно-кишечный анастомоз, *e* – схема формирования желудочно-кишечного анастомоза, *f* – схема окончательного вида органов ЖКТ после операции выключения двенадцатиперстной кишки. Условные обозначения: А – антральный отдел желудка, Е – пищевод, D – двенадцатиперстная кишка, DJ – дистальный конец тощей кишки, BP – билиопанкреатическая петля

Fig. 3. The main stages of surgical modeling of deactivation of the duodenum: *a* – the application of clamps, *b* – the scheme of the location of the clamps and the line of the cross section, *c* – the stitching scheme of the residual limb, *d* – the formed gastrointestinal anastomosis, *e* – the scheme of the formation of the gastrointestinal anastomosis, *f* – the scheme of the final form of the digestive tract after the surgery of the duodenum. Legend: A – antral stomach, E – esophagus, D – duodenum, DJ – distal end of jejunum, BP – biliopancreatic loop

Илеотранспозиция

Изучение механизмов влияния БО на углеводный обмен послужило основой для создания операций с селективным влиянием на СД2, предназначенных для применения у пациентов с нормальной или незначительно увеличенной массой тела. Одной из операций, изначально разработанных для хирургического лечения СД2, является илеотранспозиция (ИТ). ИТ заключается в перемещении участка подвздошной кишки в проксимальные отделы тонкой кишки, в результате чего

разные отделы тонкой кишки «меняются между собой местами» (рис. 4) [35]. После операции происходит стимуляция углеводами расположенных в перемещенном сегменте тонкой кишки L-клеток, которые вырабатывают противодиабетические гормоны – инкретины, прежде всего ГПП-1 [36]. При сохраненной общей протяженности кишки в организме формируется депо эндогенных инкретинов, уровень которых повышается синхронно с приемом пищи, что является более физиологичным по сравнению с фармакотерапией.

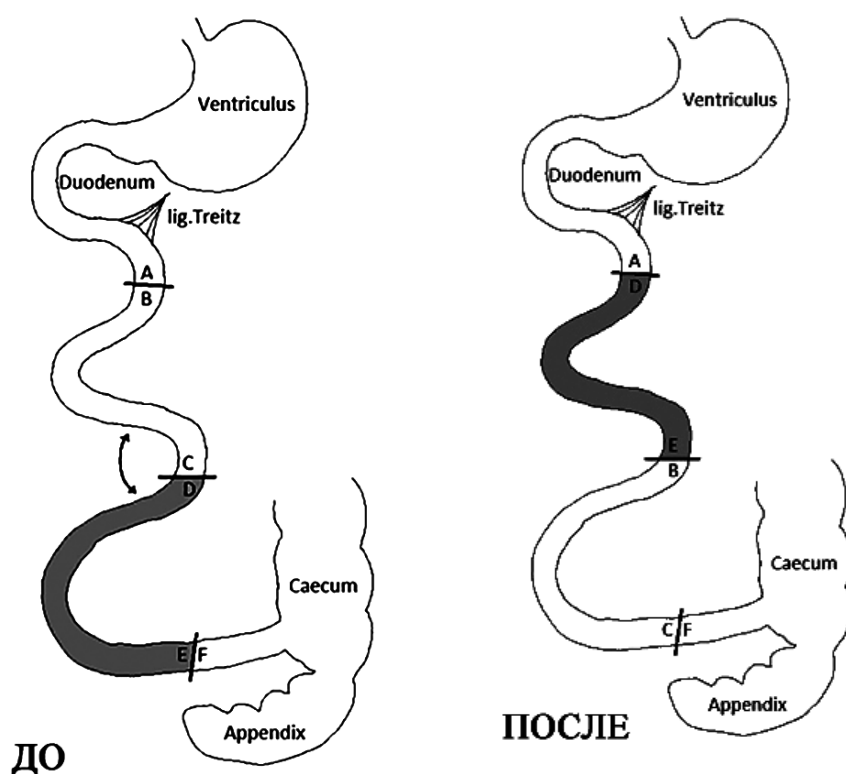


Рис. 4. Схема операции илеотранспозиции

Fig. 4. Scheme of ileal transposition

В клинической практике ИТ выполняется с 2006 г. в сочетании с ПРЖ, эффекты которой усиливают действие ИТ. По данным систематических обзоров по влиянию на СД2 эффективность операции ИТ–ПРЖ сопоставима с комбинированными БО, но в отличие от последних при данной операции отсутствует эффект мальабсорбции. ИТ–ПРЖ получила широкое распространение в странах, являющихся лидерами по заболеваемости СД2 [37, 38].

Техника выполнения операции ИТ в эксперименте. После выполнения лапаротомии в рану устанавливается ранорасширитель. В левой подвздошной области идентифицируются слепая и впадающая в нее подвздошная кишка. На рассто-

янии 1,5–2,5 см от илеоцекального сочленения между сосудистыми аркадами выбирается участок подвздошной кишки, подходящий для рассечения. При выборе участка кишки, удобного для пересечения, необходимо, осторожно приподняв брыжейку, оценить сосуды, проходящие в ней, а также найти участок с достаточным коллатеральным кровоснабжением, чтобы впоследствии не развились ишемия и несостоятельность анастомоза (рис. 5, а).

С помощью ножниц разрезаются кишка и брыжейка как можно дальше к ее корню для максимальной мобилизации кишки (рис. 5, б). Путем аккуратного перебирания пинцетами через 10 см

в проксимальном направлении определяется второе место пересечения кишки и брыжейки. После второго пересечения получают перемещаемый участок D–E подвздошной кишки (см. рис. 4). Этот участок (D–E) выводится в рану и аккуратно укладывается на увлажненные салфетки справа от края раны. Выведенный из раны участок кишки также накрывается салфеткой, смоченной физиологическим раствором с антисептиком, и в последующем в ходе операции постоянно смачивается, что предотвращает пересыхание серозной оболочки и брыжейки.

Концы С и F «оставшейся» кишки сводятся вместе, накладывается анастомоз «конец в конец» швами через все слои (рис. 5, с). В зависимости от подготовленности хирурга шов анастомоза может быть как непрерывным, так и узловым. Для более точного сопоставления краев начинать

наложение анастомоза следует с брыжеечного края [38].

Далее на расстоянии 1,5–2,5 см от связки Трейтца определяется подходящий для рассечения участок кишки и производится разрез – концы А и В (см. рис. 4). Концы А и D сводятся вместе, формируется анастомоз. Аналогичным образом формируется анастомоз между концами Е и В (рис. 5, d). Поскольку брыжейка тонкой кишки крысы тонкая, закрытие окон брыжейки приводит к лишней травматизации и не представляется целесообразным. После наложения последнего анастомоза тонкая кишка погружается в брюшную полость. С целью профилактики острой кишечной непроходимости при погружении кишки необходимо последовательно проследить весь ход тонкой кишки от связки Трейтца до илеоцекального угла.

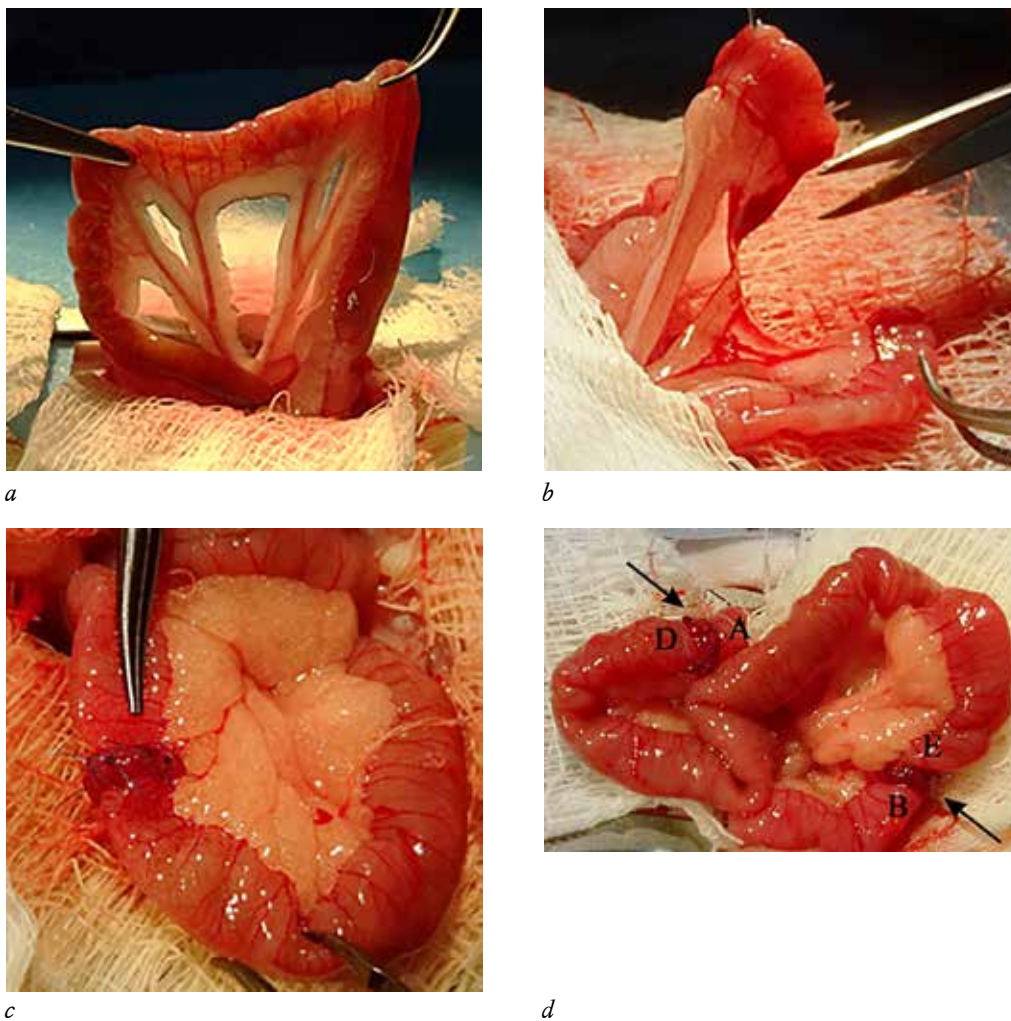


Рис. 5. Основные этапы хирургического моделирования ИТ: *a* – определение места пересечения тонкой кишки, *b* – пересечение тонкой кишки, *c* – сформированный межкишечный анастомоз, *d* – вид тонкой кишки после ИТ
Fig. 5. The main stages of ileal transposition modeling: *a* – the location of the small intestine, *b* – the intersection of the small intestine, *c* – the formed intercellular anastomosis, *d* – the form of the small intestine after ileal transposition

Особенности послеоперационного периода

Ушивание передней брюшной стенки после всех видов операций выполняется одинаковым способом, а именно послойно атравматической иглой с нерассасывающейся нитью (пролен 4-0). При использовании непрерывного шва сокращается время операции. Значительно облегчает работу экспериментатора станция послеоперационного восстановления, в которой за счет более быстрого согревания животного ускоряется процесс восстановления после наркоза. Животное можно возвращать в домашнюю клетку только после полного пробуждения. При этом нужно помнить об индивидуальном размещении прооперированных животных в первые несколько суток после операции. В течение первых 12 ч послеоперационного периода животное ограничивается в приеме жидкости, что компенсируется подкожным введением 8–10 мл подогретого до 37°C физиологического раствора. Следующие 3 сут после операции животные получали адаптированное жидкое питание. С 4-х сут после процедуры возвращается нормальная диета. Как правило, в первые 2–3 сут послеоперационного периода требуется проведение анальгезии, для чего применяются нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам, кетопрофен), вводимые подкожно 1–2 раза в сутки. Первое введение необходимо выполнить сразу после завершения операции, еще до выхода животного из наркоза.

Осложнения при выполнении хирургических вмешательств в эксперименте. На каждом из этапов периоперационного периода могут возникнуть различные осложнения. Рекомендации, которые даны в статье, направлены на их предупреждение или уменьшение.

Причинами наиболее частых интраоперационных осложнений являются неадекватная анестезия или кровотечение. Помимо хирургических навыков, большое значение имеет подготовка исследователя-экспериментатора к выполнению общей анестезии. При выполнении больших хирургических операций, к которым относятся вмешательства, описанные в статье, большое значение имеет вид анестезии. Наиболее оптимальным вариантом является использование ингаляционного наркоза, при котором есть возможность более точного дозирования анестетика; его замена другими способами анестезии может привести к передозировке или недостаточной анестезии [39].

На этапе освоения хирургических вмешательств наиболее частым интраоперационным хирургическим осложнением является кровоте-

чение. При выполнении БО наибольший риск данного осложнения связан с этапом поперечного пересечения желудка в области малой кривизны при ГШ. Во избежание последнего при выполнении данной манипуляции необходимо ограничиться рассечением серозной оболочки без перехода за ее пределы. Кровотечения, отмечающиеся при пересечении тонкой кишки или мобилизации желудка, как правило, не требуют дополнительных мероприятий. Для профилактики кровотечения из стенки желудка и двенадцатиперстной кишки используется наложение гемостатического непрерывного шва, накладываемого до снятия зажимов типа «бульдог» [40].

Послеоперационные осложнения можно разделить на две большие группы – хирургические и инфекционные. Ранние хирургические осложнения, как правило, возникают на 1–2-е сут после операции и связаны с перитонитом, обусловленным несостоятельностью ручного шва при дефектах хирургической техники или недостаточностью кровоснабжения краев анастомоза. С целью улучшения качества ручного шва рекомендуется применять оптику (например, очки или стереомикроскоп), а также проверять герметичность уже наложенного анастомоза с помощью тонкого пуговчатого зонда.

Более поздним осложнением является острая кишечная непроходимость, которая может возникнуть после шунтирующих операций и особенно часто после операции ИТ (по нашим данным, в 15–20% случаев). Для профилактики острой кишечной непроходимости необходимо бережное отношение к тканям кишки во время операции. Кишка, находящаяся вне брюшной полости, все время должна быть накрыта салфеткой, смоченной теплым физиологическим раствором. При завершении операции, особенно после наложения анастомозов, кишка бережно погружается в брюшную полость. Погружение тонкой кишки необходимо начинать от проксимальных отделов по направлению к дистальным. Перед ушиванием брюшной стенки необходимо еще раз осмотреть расположение петель кишечника.

Минимизации инфекционных осложнений способствуют соблюдение всех рекомендаций по подготовке животного к операции, а также мер асептики и антисептики, использование антибактериальной терапии, тщательное наблюдение в послеоперационном периоде. Перед пересечением полого органа – желудка или кишки – место пересечения обкладывается влажными салфетками.

Редкой причиной смерти животных в послеоперационном периоде может быть эвентрация – выпадение органов брюшной полости через

дефект передней брюшной стенки, обусловленный несостоятельностью хирургического шва послеоперационной раны [37, 41]. В случае эвентрации животное нуждается в экстренной операции. При сомнении в жизнеспособности кишки необходимо сделать резекцию поврежденного участка. При возникновении послеоперационной вентральной грыжи решение о необходимости устранения последней принимает экспериментатор. Как правило, эти грыжи не несут опасности для жизни животного, но при необходимости их можно устранить с помощью повторной операции.

В хирургии мелких животных не всегда возможно с точностью воспроизвести все то, что выполняется в клинической практике. Так, например, при продольной резекции желудка невозможно завести в желудок зонд, с помощью которого можно было бы калибровать ширину формируемого нового желудка. В нашей практике был отмечен случай избыточного сужения последнего,

что привело к затруднению приема твердой пищи и постепенному истощению животного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо провести сравнительную характеристику описанных БО (таблица). Для удобства сложность выполнения каждой операции при условии наложения хирургического шва ручным способом выражена в баллах от 1 до 10. Операции с уровнем сложности 1–5 баллов условно отнесены к простым, свыше 5 баллов – к сложным. Оптимальный результат достигается при выполнении одним хирургом двух операций в день. При планировании эксперимента следует избегать выполнения более трех простых или двух операций повышенной сложности в день. Нарушение данных рекомендаций нередко приводило к совершению ошибок опытными исследователями и неоправданной гибели животных в послеоперационном периоде.

Т а б л и ц а

Сравнительная характеристика метаболических операций					
Показатель	Механизм действия	Наиболее часто изучаемые физиологические эффекты	Время выполнения, мин*	Уровень сложности, баллы	Летальность, %
ПРЖ	Рестриктивный, умеренный инкретиновый	Ожирение, коррекция гипергликемии, инкретиновый	60–120	5	5
ГЕШ	Мальабсорбция, инкретиновый (модель гипотезы передней кишки)	Ожирение, коррекция гипергликемии, инкретиновый, пролиферация β-клеток, рециркуляция желчных кислот	60–120	5	5
ИТ	Инкретиновый (модель гипотезы задней кишки)	Коррекция гипергликемии, инкретиновый, пролиферация β-клеток, рециркуляция желчных кислот	90–180	6–7	10–15
ГШ	Рестриктивный, мальабсорбтивный, инкретиновый	Ожирение, коррекция гипергликемии, инкретиновый, пролиферация β-клеток, рециркуляция желчных кислот	90–180	8	10–15
ИТ + ПРЖ	Рестриктивный, инкретиновый	–	180–240	10	50–60 при одновременном выполнении

* первая цифра при хорошо освоенной методике, вторая – при начальном уровне освоения.

Дискутабельным является вопрос выполнения сочетанных операций в эксперименте. Так, в нашей практике части животных одновременно выполняли ИТ и ПРЖ. Опыт выполнения каждой из операций отдельно не предвещал возникновения осложнений при их сочетании. Однако, как показал опыт, принятое решение было ошибочным. Выполнение двух операций одновременно значительно повысило смертность животных по сравнению с раздельным выполнением двух операций.

В статье представлены различные типы операций, наиболее часто выполняющиеся в экспериментальной метаболической хирургии. Следует отметить, что с момента выполнения первой БО в клинической практике было предложено более 40 видов различных вмешательств. Теоретическому обоснованию каждой новой операции способствовало накопление экспериментального материала, что позволяло устранять недостатки предшествующих операций и усиливать их положительные эффекты. Моделирование БО в экспе-

рименте на животных позволяет изучать тонкие молекулярные механизмы метаболических эффектов данных операций, что будет способствовать дальнейшей реализации еще не полностью раскрытого потенциала как метаболических, так и системных плейотропных эффектов БО.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Корнюшин О.В. – анализ литературы, подготовка рукописи, участие в формировании концепции работы, разработка методологии оперативных вмешательств. Торопова Я.Г., Неймарк А.Е. – подготовка рукописи, участие в формировании концепции работы. Берко О.М. – участие в подготовке рукописи, участие в проведении операций. Глистенкова Д.Д. – участие в подготовке рукописи. Карелли А.Г. – разработка методологии оперативных вмешательств. Полозов А.С. – участие в проведении операций. Галагудза М.М. – руководитель проекта, формирование концепции работы.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена на средства гранта РФФИ № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ имени В.А. Алмазова (протокол № 16-7 от 19.08.2016 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Звенигородская Л.А. Эндоканнабиноидная система, пищевая аддикция, морбидное ожирение. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2014; 16 (8): 67–72. [Zvenigorodskaya L.A. Endocannabinoid system, food addiction, morbid obesity. *Consilium medicum. Gastroenterologiya – Gastroentorogy*. 2014; 16 (8): 67–72 (in Russ.)].
2. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35 (6): 1364–1379. DOI: 10.2337/dc12-0413.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2010; 1 (2): 4–13. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Lipotoxicity and other metabolic disorders with obesity. *Rossiiskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii i koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2010; 1 (2): 4–13 (in Russ.)].
4. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142 (7): 1592–1609. DOI: 10.1002/hep.25762.
5. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., Jensen M.D., Pories W., Fahrenbach K., Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292 (14): 1724–1737. DOI: 10.1001/jama.292.14.1724.
6. Angrisani L., Santonicola A., Hasani A., Nosso G., Capaldo B., Iovino P. Five-year results of laparoscopic sleeve gastrectomy: effects on gastroesophageal reflux disease symptoms and co-morbidities. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2016; 12 (5): 960–968. DOI: 10.1016/j.soard.2015.09.014.
7. Fried M., Yumuk V., Oppert J.M., Scopinaro N., Torres A.J., Weiner R., Yashkov Y., Fruhbeck G. European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity – European Chapter. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes. Facts*. 2013; 6 (5): 449–468. DOI: 10.1159/000355480.
8. Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Семикова Г.В., Неймарк А.Е., Дора С.В., Давыдова Е.Е., Карелли А., Ткачук О.В., Маркитантова А.С. Патофизиологические аспекты плейотропных эффектов гастроинтестинальных гормонов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 10: 4–14. [Korniyushin O.V., Toropova Ya.G., Semikova G.V., Nejmark A.E., Dora S.V., Davy'dova E.E., Karelli L., Tkachuk O.V., Markitantova A.S. Pathophysiological aspects of the pleiotropic effects of gastrointestinal hormones. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya – Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; 10: 4–14 (in Russ.)].
9. Xu G., Stoffers D.A., Habener J.F., Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999; 48 (12): 2270–2276. DOI: 10.2337/diabetes.48.12.2270.
10. Chai W., Dong Z., Wang N., Wang W., Tao L., Cao W., Liu Z. Glucagon-like peptide 1 recruits microvasculature and increases glucose use in muscle via a nitric oxide-dependent mechanism. *Diabetes*. 2012; 61 (4): 888–896. DOI: 10.2337/db11-1073.
11. Perry T., Lahiri D.K., Sambamurti K., Chen D., Mattson M.P., Egan J.M., Greig N.H. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (Abeta) lev-

- els and protects hippocampal neurons from death induced by Abeta and iron. *J. Neurosci. Res.* 2003; 72 (5): 603–612. DOI: 10.1002/jnr.10611.
12. D'Alessio D.A., Kahn S.E., Leusner C.R. et al. Glucagon-like peptide 1 enhances glucose tolerance both by stimulation of insulin release and by increasing insulin-independent glucose disposal. *J. Clin. Invest.* 1994; 93 (8): 2263–2266. DOI: 10.1172/JCI117225.
13. Ban K., Noyan-Ashraf M.H., Hoefler J. et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagonlike peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation.* 2008; 117 (1): 2340–2350. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739938.
14. Kodama Y., Johannessen H., Furnes M.W., Zhao C.-M., Johnsen G., Marvik R., Kulseng B., Chen D. Mechanistic comparison between gastric bypass vs. duodenal switch with sleeve gastrectomy in rat models. *PLoS ONE.* 2013; 8 (3): 34–40. DOI: org/10.1371/journal.pone.0072896.
15. De Sesso J.M., Jacobson C.F. Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. *Food and Chemical Toxicology.* 2001; 39 (11): 209–228.
16. Granger D.N., Barrowman J.A., Hviety P.R. Clinical Gastrointestinal Physiology. U.B. Saunders, Philadelphia. 1985; 12 (7): 27–38.
17. Kodama Y., Johannessen H., Furnes M.W., Zhao C.-M., Johnsen G., Marvik R., Kulseng B., Chen D. Mechanistic comparison between gastric bypass vs. duodenal switch with sleeve gastrectomy in rat models. *PLoS One.* 2013; 8 (3): 11–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0072896.
18. Acholonu E., McBean E., Court I., Bellorin O., Szomstein S., Rosenthal R.J. Safety and short-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy as a revisional approach for failed laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of morbid obesity. *Obes. Surg.* 2009; 19 (10): 1612–1616. DOI: 10.1007/s11695-009-9941-4.
19. Angrisani L., Santonicola A., Iovino P., Vitiello A., Zundel N., Buchwald H., Scopinaro N. Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO worldwide survey 2014. *Obes. Surg.* 2017; 14 (5): 140–145. DOI: 10.1007/s11695-017-2666-x.
20. Chang X, Cai H, Yin K. The regulations and mechanisms of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) for obesity and type 2 diabetes: a systematic review. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2017; 10 (8): 73–77. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000468.
21. Vives M., Molina A., Danus M., Rebenaque E., Blanco S., Paris M., Sanchez A., Sabench F., Del Castillo D. Analysis of gastric physiology after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) with or without antral preservation in relation to metabolic response: a randomized study. *Obes. Surg.* 2017; 18 (8): 55–61. DOI: 10.1007/s11695-017-2700-z.
22. Braghetto I., Taladriz C., Lanzarini E., Romero C. Plasma ghrelin levels in the late postoperative period of vertical sleeve gastrectomy. *Rev. Med. Chil.* 2015; 143 (17): 864–869. DOI: 10.4067/S0034-98872015000700006.
23. Wang Q., Tang W., Rao W.S., Song X., Shan C.X., Zhang W. Changes of Ghrelin/GOAT axis and mTOR pathway in the hypothalamus after sleeve gastrectomy in obese type-2 diabetes rats. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (34): 6231–6241. DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6231.
24. Kodama Y., Johannessen H., Furnes M.W., Zhao C.M., Johnsen G., Marvik R., Kulseng B., Chen D. Mechanistic comparison between gastric bypass vs. duodenal switch with sleeve gastrectomy in rat models. *PLoS One.* 2013; 23 (9): 12–18. DOI: org/10.1371/journal.pone.0072896.
25. Schlager A., Khalaileh A., Mintz Y., Abu Gazala M., Gliberman A., Ilani N., Rivkind A.I., Salpeter S., Dor Y., Zamir G. A mouse model for sleeve gastrectomy: applications for diabetes research. *Microsurgery.* 2011; 31 (1): 66–71. DOI: 10.1002/micr.20797.
26. Bruinsma B.G., Uygun K., Yarmush M.L., Saeidi N. Surgical models of Roux-en-Y gastric bypass surgery and sleeve gastrectomy in rats and mice. *Nat. Protoc.* 2015; 10 (3): 495–507. DOI: 10.1038/nprot.2015.027.
27. Mason E.E., Ito C. Gastric bypass in obesity. *Obes. Res.* 1996; 4 (3): 316–319.
28. Buchwald H., Estok R., Fahrbach K., Banel D., Jensen M.D., Pories W.J., Bantle J.P., Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* 2009; 122 (3): 248–256. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041.
29. Liu J.Y., Mu S., Zhang S.P., Guo W., Li Q.F., Xiao X.Q., Zhang J., Wang Z.H. Roux-en-Y gastric bypass surgery suppresses hypothalamic PTP1B protein level and alleviates leptin resistance in obese rats. *Exp. Ther. Med.* 2017; 14 (3): 2536–2542. DOI: 10.3892/etm.2017.4801.
30. Angrisani L., Santonicola A., Iovino P., Vitiello A., Zundel N., Buchwald H., Scopinaro N. Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO worldwide survey 2014. *Obes. Surg.* 2017; 18 (3): 56–61. DOI: 10.1007/s11695-017-2666-x.
31. Woelnerhanssen B., Peterli R., Steinert R.E., Peters T., Borbely Y., Beglinger C. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy – a prospective randomized trial. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2011; 7 (5): 561–568. DOI: 10.1016/j.soard.2011.01.044.
32. Bruinsma B.G., Uygun K., Yarmush M.L., Saeidi N. Surgical models of Roux-en-Y gastric bypass surgery and sleeve gastrectomy in rats and mice. *Nat. Protoc.* 2015; 10 (3): 495–507. DOI: 10.1038/nprot.2015.027.
33. Kraljevic M., Delko T., Kustler T., Osto E., Lutz T., Thommen S., Droeser R.A., Rothwell L., Oertli D., Zingg U. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic mini gastric bypass in the treatment of obesity: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017; 18 (1): 226. DOI: 10.1186/s13063-017-1957-9.
34. Sanchez-Pernaute A., Herrera M.A., Perez-Aguirre M.E., Talavera P., Cabrerizo L., Matia P., Diez-Valladares L.,

- Barabash A., Martin-Antona E., Garcia-Botella A., Garcia-Almenta E.M., Torres A. Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S). One to three-year follow-up. *Obes. Surg.* 2010; 20 (12): 1720–1726. DOI: 10.1007/s11695-010-0247-3.
35. Rubino F., Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann. Surg.* 2004; 239 (1): 1–11. DOI: 10.1097/01.sla.0000102989.54824.fc.
36. Speck M., Cho Y.M., Asadi A., Rubino F., Kieffer T.J. Duodenal-jejunal bypass protects GK rats from {beta}-cell loss and aggravation of hyperglycemia and increases enteroendocrine cells coexpressing GIP and GLP-1. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011; 300 (5): 923–932. DOI: 10.1152/ajpendo.00422.2010.
37. De Paula A.L., Macedo A.L.V., Rassi N. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg. Endosc.* 2008; 22 (3): 706–716. DOI: 10.1007/s00464-007-9472-9.
38. Бабенко А.Ю., Неймарк А.Е., Анисимова К.А., Гринева Е.Н. Эффекты бариатрических операций на уровень гормонов, регулирующих массу тела. В чем основа успеха? *Ожирение и метаболизм.* 2014; 4: 3–11. DOI: 10.14341/OMET201443-11. [Babenko A.Yu., Neimark A.E., Anisimova K.A., Grineva E.N. Effects of bariatric surgery on the level of hormones that regulate body weight. What is the basis of success?. *Ozhirenie i metabolism – Obesity and Metabolism.* 2014; 4: 3–11 (in Russ.)].
39. De Paula A.L., Stival A.R., Macedo A. Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21–34 kg/m². *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2010; 6 (3): 296–304. DOI:10.1016/j.soard.2009.10.005.
40. Kota S.K., Ugale S., Gupta N., Modi K.D. Laparoscopic ileal interposition with diverted sleeve gastrectomy for treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr.* 2012; 6 (3): 125–131. DOI: 10.1016/j.dsx.2012.09.014.
41. Yang Y.H., Yan J., Wu Y.J. Impact of sleeve gastrectomy with ileal interposition duodenojejunal bypass operation on lipid metabolism in nonobese type 2 diabetes mellitus patients. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2013; 16 (3): 273–275. DOI: 10.1186/s40064-015-1216-z.

Поступила в редакцию 07.11.2017

Утверждена к печати 06.02.2018

Корнюшин Олег Викторович, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория метаболических нарушений, Институт эндокринологии, НМИЦ имени В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург.

Торопова Яна Геннадьевна, канд. биол. наук, зав. лабораторией биопротезирования и кардиопротекции, Институт экспериментальной медицины, НМИЦ имени В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург.

Неймарк Александр Евгеньевич, канд. мед. наук, зав. лабораторией метаболических нарушений, Институт эндокринологии, НМИЦ имени В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург.

Берко Олеся Михайловна, студент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

Глистенкова Диана Дмитриевна, студент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

Карелли Лукас Гумараес, студент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

Полозов Александр Сергеевич, мл. науч. сотрудник, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург.

Галагудза Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, НМИЦ имени В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург.

(✉) Корнюшин Олег Викторович, e-mail: o.kornyushin@gmail.com.

УДК 616-008.9-089]-092.9

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-59–74

For citation: Korniyushin O.V., Toropova Ya.G., Neimark A.E., Berko O.M., Glistenkova D.D., Carelli L.G., Polozov A.S., Galagudza M.M. Surgical correction of metabolic syndromes in rats: methodological aspects. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (1): 59–74.

Surgical correction of metabolic syndromes in rats: methodological aspects

Korniyushin O.V.¹, Toropova Ya.G.¹, Neimark A.E.¹, Berko O.M.², Glistenkova D.D.², Carelli L.G.², Polozov A.S.³, Galagudza M.M.¹

¹ V.A. Almazov National North-West Medical Research Centre
2, Akkuratova Str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
6/8, Lva Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

³ I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences
6, Emb. Makarova., Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. The study was aimed at detailed description of the technique of bariatric surgical interventions with varying metabolic effects in the rat. We also provided comparison between different surgical operations and considered rationale for making several types of surgery simultaneously.

Materials and methods. The study was performed on 120 male Wistar rats (380–510 g) housed in the SPF rodent facility. The animals were anesthetized using isoflurane anesthesia. The following types of surgery were performed and described: sleeve gastrectomy, gastric bypass, gastrojejunal bypass, ileal transposition, and combination of sleeve gastrectomy and ileal transposition. The technical complexity of surgery was scored according to 10-point scale.

Results. The methodological aspects of sleeve gastrectomy, gastric bypass, gastrojejunal bypass, and ileal transposition in rats are considered in detail. Sleeve gastrectomy and gastric bypass are the most commonly used types of bariatric surgery, while gastrojejunal bypass and ileal transposition are specifically aimed at modeling of metabolic effects. The article considered preoperative planning as well as major stages of surgery. We focused attention on perioperative complications and technical nuances.

Conclusion. Modeling of bariatric surgical interventions on the small laboratory rodents is challenging, requires sophisticated manual skills and microsurgical equipment. The illustrated description of these surgical interventions will provide a useful reference for beginners in this laborious part of experimental surgery.

Key words: obesity, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, bariatric surgery, sleeve gastrectomy, gastric bypass, gastrojejunal bypass, ileal transposition.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The work is supported by the RSF grant No. 17-75-30052.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study approved by the local ethics committee under the V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre (Protocol No. 16-7 of August 19, 2016).

Received 07.11.2017

Accepted 06.02.2018

Kornyushin Oleg V., PhD, Leading Researcher, Laboratory of Metabolic Disorders, Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation.

Toropova Yana G., PhD, Head of the Laboratory of Bioprosthesis and Cardioprotection, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation.

Berko Olesya M., Student, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation.

Glistenkova Diana D., Student, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation.

Carelli Lucas G., Student, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation.

Polozov Alexander S., Researcher, I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation.

Galagudza Mikhail M., DM, Director of the Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation.

(✉) Kornyushin Oleg V., e-mail: o.kornyushin@gmail.com.