

**РЕПЕРФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ**

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», г. Махачкала,
Российская Федерация

В обзоре представлен анализ литературы, посвященной проблеме острой кишечной непроходимости при развитии реперфузионного синдрома. Реперфузионный синдром – это мультифакторный процесс повреждения и дисфункции первично ишемизированного органа в результате восстановления кровотока, проявляется нарушением целостности клеточных мембран, активацией процесса перекисного окисления липидов. В механизме развития реперфузионного синдрома особое место занимает чрезмерная активация цитокинов и протеолитических ферментов, которые возникают в результате проницаемости клеточных мембран, что приводит к нарушению функций каллекреин–кининовой системы и системы гемостаза. Синдром ишемии-реперфузии характеризуется в основном неспецифическими отклонениями в показателях свертываемости крови, общих и биохимических анализов. Однако, динамику данного синдрома можно основывать на изменении более специфических маркеров, анализ которых пока не вошел в рутинную практику, видимо за счет дороговизны реактивов для исследования. Единой тактики лечения и профилактики реперфузионного синдрома в настоящее время не разработано, хотя имеются попытки лечения пациентов использованием гипотермии, антиоксидантов, ингибиторов протеолиза и антикоагулянтов. Таким образом, основываясь на данных литературы, необходимо отметить, что ранняя диагностика и лечение реперфузионного синдрома остается сложной, не до конца решенной проблемой.

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, реперфузионный синдром, перекисное окисление липидов, система гемостаза, окислительный дистресс, лечение, профилактика, эндотелиальная дисфункция

The paper aims to present the review of literature on acute intestinal obstruction in case of the reperfusion syndrome. Ischaemia reperfusion syndrome is a complex pathological process characterized by initial restriction of blood supply to the organ followed by subsequent restoration of blood flow, has a significant impact on cell membrane integrity and activation of the lipid peroxidation process. Resulted from the cell membrane permeability, excessive cytokine and proteolytic enzymatic activity leads to the dysfunction of the kallikrein-kinin and hemostasis system and thus plays an important role in the mechanism of the perfusion development. Ischemia/reperfusion syndrome is characterized by mostly nonspecific abnormalities in coagulation profile, general and biochemical analysis. However, dynamics of the syndrome can be based on changing the levels of more specific markers that are not routinely assessed yet, probably due to expensive reagents. Presently, there is no uniform tactics of treatment and prevention of reperfusion syndrome despite the attempts to treat patients by hypothermia, antioxidants, protease inhibitors, and anticoagulants. Therefore, basing on the literature data it should be noteworthy that early diagnostics and treatment of reperfusion syndrome still remain difficult not completely solved issue.

Keywords: acute intestinal obstruction, reperfusion syndrome, lipid peroxidation, hemostasis system, oxidative distress, treatment, prevention, endothelial dysfunction

Novosti Khirurgii. 2017 Jul-Aug; Vol 25 (4): 404-411
Reperfusion Syndrome in Acute Intestinal Obstruction
K.A. Batsikov, M.M. Magomedov

Введение

Впервые явления, возникающие при восстановлении кровотока в ишемизированной ткани, были описаны R. Tennant и C. Wiggers в 1935 году, когда они отметили появление фибрилляции желудочков во время реперфузии миокарда собаки [1]. В дальнейшем при патоморфологических исследованиях было отмечено, что повреждения, возникающие после восстановления кровотока, более значительны, чем только при нарушении – ишемии [2, 3].

Полученные данные позволили говорить об ишемии и восстановлении кровотока в ишемизированной ткани как о едином патофизиологическом процессе – синдроме ишемии-реперфузии.

Патофизиологические изменения в кишечной стенке

Фундаментальные работы по изучению патофизиологических механизмов реперфузионного синдрома в кишечной стенке относятся

к середине 60-х годов. По данным Д.А. Басараб с соавт., гипоксические повреждения кишечника могут проявляться в различной степени в зависимости от вида, тяжести и длительности ишемии: от умеренного повышения проницаемости капилляров до трансмурального геморрагического инфаркта кишечной стенки, нередко с последующим гангренозным распадом, что может приводить к прободению кишечной стенки и развитию перитонита [4].

Устойчивость ткани к гипоксии зависит от ее функциональности. С наступлением ишемии прекращается доставка в клетки не только кислорода, но и питательных веществ. В здоровой ткани имеется некоторый запас необходимых субстратов (аминокислот, глюкозы). На фоне недостаточности кислорода и субстратов накапливаются промежуточные продукты обмена, что лежит в основе патофизиологии гипоксических изменений. Также кислород в митохондриях приобретает только один электрон и переходит в радикальную форму (активная форма кислорода – АФК), причем при уменьшении парциального давления кислорода в крови количество АФК увеличивается. Активные формы кислорода ведут к избыточному поступлению кальция в клетку, изменению рН, катаболизму АТФ, что приводит к повреждению клеточных органелл и гибели клетки [5]. Катаболизм АТФ происходит с формированием гипоксантина, который не окисляется до ксантина, как это происходит в норме. Гипоксантин трансформируется в ксантинооксидазу, концентрация которой в ткани пропорциональна времени ишемии [6]. Во время реперфузии молекула кислорода реагирует с ксантинооксидазой и гипоксантином с формированием супероксид-аниона, который трансформируется в перекись водорода под действием супероксиддисмутазы. В дальнейшем перекись водорода может преобразовываться в гидроксильный радикал, который обладает высокой цитотоксической активностью и способностью нитровать тирозиновые остатки в белках, окислять сульфгидрильные группы, повреждать ДНК, запускать процессы перикисного окисления липидов.

Усиление поступления кальция внутрь клетки ведет к выраженному повышению активности фосфолипазы А₂. Запускаются реакции с участием арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы и липооксигеназы, результатом которых является синтез простагландинов, тромбоксанов, простаглицлина и лейкотриенов. Некоторые из этих субстанций обладают вазодилатирующим действием, другие вазоконстрикторным, усиливают проницаемость сосудов и стимулируют агрегацию [7, 8].

В свою очередь, повреждение клеточной мембраны ведет к выходу активных форм кислорода во внеклеточный матрикс, снижению выработки оксида азота [9, 10]. Данный дисбаланс стимулирует выброс медиаторов воспаления, таких как фактор агрегации тромбоцитов, фактор некроза опухоли, и увеличивает синтез молекул адгезии [11, 12]. Повышение экспрессии молекул адгезии способствует мобилизации нейтрофилов к месту повреждения, запускает реакцию активации комплемента, что в конечном итоге приводит к клеточной гибели [13, 14, 15]. В свою очередь, активированные нейтрофилы и поврежденные клетки начинают продуцировать провоспалительные цитокины, усиливая тем самым адгезию нейтрофилов и повреждение ткани. Причем медиаторы воспаления воздействуют на эндотелий не только ишемизированного органа, но и отдаленных [8, 11], способствуя тем самым формированию синдрома системного воспалительного ответа, острого респираторного дистресс-синдрома, которые лежат в основе формирования ПОН [16, 17, 18].

Повреждение эндотелиальных клеток провоцирует протекание жидкости из сосудистого русла и отек ткани [19].

Формируется некий порочный круг, результатом которого является усиление клеточного повреждения и адгезии нейтрофилов к эндотелию. В связи с увеличением количества пристеночных нейтрофилов в просвете капилляра в процессе реперфузии может произойти его закупорка и прекращение кровотока. Данный феномен был назван «no-reflow».

Наряду с миграцией нейтрофилов после восстановления кровотока происходит роллинг и адгезия на сосудистую стенку тромбоцитов. Последние способны взаимодействовать с лейкоцитами, запуская специфические реакции активации, результатами которых могут быть экспрессия молекул адгезии, синтез супероксида и активация фагоцитической активности лейкоцитов [20].

Еще один фактор, участвующий в патогенезе ишемии-реперфузии, – это серотонин. В одном из исследований было показано, что в сыворотке крови экспериментальных животных после перенесенной ишемии кишечника повышен уровень серотонина. Данный биологически активный амин участвует в регуляции кишечной перистальтики, активации тромбоцитов и вазоконстрикции [21, 22].

Таким образом, стоит отметить, что синдром ишемии-реперфузии является сложным многофакторным процессом, поиск точек воздействия и регуляция которого является пер-

спективным направлением для предупреждения и лечения возникающих повреждений.

Диагностика реперфузионного синдрома

Важность диагностики реперфузионного синдрома объясняется тяжестью его последствий при острой кишечной непроходимости. Среди опубликованных данных, однако, нельзя выделить точные критерии и патогномоничные признаки его развития, но возможно определить более характерные изменения в показателях клинического и биохимического анализа крови, значений кислотно-щелочного состава (КЩС), а также некоторые специфические изменения.

Согласно сообщениям разных авторов, в период развития реперфузионного синдрома в общем анализе крови обнаруживается выраженный лейкоцитоз с нейтрофилезом. В результатах КЩС: кислотно-основное равновесие изменяется в сторону ацидоза, сдвигается баланс оснований в сторону избытка ($BE > 2$), отмечается повышение лактата [23].

В развернутом биохимическом анализе крови многие исследователи отмечают повышение активности ЛДГ, повышение концентрации мочевины, общего билирубина, креатинина [24, 25]; повышается активность трансаминаз (АЛТ, АСТ), содержание глюкозы, СРБ. Повышение концентрации последнего отмечается как в конце ишемии, так и после восстановления кровотока, реперфузии [26]. Исследование данных показателей (АСТ, АЛТ, ЩФ, креатинина, мочевины), а также КЩС, глутатионпироксидазы и супероксиддисмутазы входит в критерии диагностики острой кишечной непроходимости протокола по лечению острой кишечной непроходимости.

Некоторые авторы описывают нарушение свертывания крови в сторону гиперкоагуляции [26]. Однако другая группа исследователей показала, что агрегация тромбоцитов статистически значимо снижается при развитии реперфузионного синдрома и коррелирует с изменениями слизистой кишечника. Таким образом, измерение агрегации тромбоцитов может быть быстрым и достоверным методом оценки поражения кишечника при синдроме ишемии-реперфузии [24].

К более специфическим изменениям лабораторных показателей можно отнести изменение концентрации малондиальдегида, интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). В экспериментальных работах описывается исследование данных веществ в биоптате кишки [27]. Однако и в клинической практике воз-

можна оценка изменения их концентрации в сыворотке крови пациента. Так, синдром ишемии-реперфузии в кишечнике сопровождается повышением экспрессии тканевых ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8, что, в свою очередь, сопровождается повышением концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови. Причем, наибольшая концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 отмечается спустя 120 мин после начала реперфузии и может превышать нормальное значение в 8 раз (до 805 пг/мл) [10, 27], концентрация сывороточного малондиальдегида увеличивается до 170 нмоль/мл [28].

Синдром ишемии-реперфузии характеризуется в основном неспецифическими отклонениями в показателях свертываемости крови, общего и биохимических анализов. Однако диагностику данного синдрома можно основывать на изменении более специфических маркеров, анализ которых пока не вошел в рутинную практику.

Патоморфологические особенности изменения кишечной стенки

При развитии острой странгуляционной кишечной непроходимости наибольшие изменения наблюдаются в дистальном отделе тощей кишки и проксимальном отделе подвздошной [29]. При макроскопическом исследовании обнаруживаются петехии и геморрагии [30].

Многими авторами описываются морфологические изменения в строении кишечной стенки во время всего процесса как ишемии, так и восстановления кровотока, реперфузии. Было отмечено, что при ишемии основные изменения заключаются в отеке слизистой оболочки и подслизистого слоя, лимфостазе в кишечных ворсинках. В ряде случаев данные изменения сопровождаются отслойкой эпителиального пласта на верхушках и боковых поверхностях ворсинок с образованием субэпителиальных пространств, а также дистрофическими изменениями со стороны нервных клеток вегетативных ганглиев [31]. В ряде исследований было показано, что спустя 30 минут с момента прекращения кровотока не отмечается повреждений эпителия кишечной стенки [32]. Спустя 45 минут после начала ишемии при обычной световой микроскопии отмечается появление субэпителиальных пространств на ворсинках кишечной стенки. После 45-минутной ишемии и 30-минутной реперфузии поврежденные энтероциты обнаруживаются в просвете кишечника, также наблюдается обнажение базальной мембраны в просвет кишечника. Подобные изменения сохраняются и спустя 120 минут после восстановления кровотока [10].

Реперфузия тонкой кишки сопровождается развитием некротических изменений в слизистой оболочке с образованием острых эрозий и прогрессирующим кариолизисом в нервных клетках вегетативных ганглиев. Было отмечено, что наибольшие повреждения обнаруживаются спустя 2 часа после начала реперфузии, тогда как через 24 часа происходит восстановление нормальной структуры слизистой. Аналогичные изменения наблюдались и в активности пристеночной дисахаридазы. Наименьшая активность обнаруживается спустя 2 часа после начала реперфузии с постепенным ее восстановлением.

Для унифицирования оценки гистологических изменений были предложены несколько шкал. В большинстве публикаций оценка морфологических изменений производится в соответствии с классификацией, предложенной С.С. Чиу и др. [33]. Согласно данной классификации, первые 3 степени, которые в зависимости от тяжести изменений подразделяются на низкую (1 степень), умеренную (2 степень) и тяжелую (3 степень), характеризуются образованием субэпителиальных пространств и прогрессирующим слущиванием эпителия от собственной пластинки. При 4 степени обнаруживаются полностью обнаженные ворсины, при пятой происходит полная дезинтеграция собственной пластинки.

С 1966 года было много попыток систематизировать и стадировать ишемически-реперфузионные изменения в кишечнике, обнаруживаемые при световой микроскопии. Однако, в своем анализе J.S.L.T. Quaedackers et al. [34] показали, что только 3 системы отвечают требованиям шкал: D.A Parks [35], R.E. Sonnino [36], С.С. Чиу [33] и P.O. Park [25].

Системные проявления синдрома ишемии-реперфузии

Последствия восстановления кровотока в ишемизированной ткани оказывают влияние на состояние всего организма в целом. Однако признаки манифестации данного процесса очень вариабельны и могут варьировать от транзиторной тахикардии до развития полиорганной недостаточности (ПОН). Так, например, во время ишемии не происходит колебаний системного АД, а при реперфузии наблюдается резкое и прогрессивное снижение АД (более чем на 20%), выраженная тахикардия [4]. Определенную роль играет общее соматическое состояние пациента. Наличие у него таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолесте-

ринемия, может способствовать более тяжелому состоянию пациента. Дополнительным фактором риска развития ПОН является наличие многочисленных травм, ожогов, сепсиса, патологий иммунитета.

Кроме кишечника, изменениям при развитии реперфузионного синдрома подвергаются главным образом печень, легкие и почки. Повреждение отдаленных органов связывают с образованием таких высокоактивных веществ в ткани кишечника, как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и др. В свою очередь данные вещества запускают воспалительный ответ в отдаленных органах и тканях, что может приводить к развитию полиорганной недостаточности [10, 37].

Печень является первым органом, нарушение функций которого происходит при кишечном реперфузионном синдроме. Поддержание энергетического метаболизма в печени является критическим для функционирования как самой печени, так и других органов, таким образом, именно печень играет ведущую роль в прогрессировании синдрома до полиорганной недостаточности [38]. Во время реперфузии наблюдается снижение содержания АТФ и фосфатов в печени в 2 раза, что влечет за собой снижение синтеза белков, глюконеогенеза и секреции желчи [38].

Повреждения легких также специфичны и, по мнению ряда авторов, являются наиболее значимыми для кишечного реперфузионного синдрома. Для них характерно развитие выраженной нейтрофильной инфильтрации ткани органа, которая коррелирует с повышением активности миелопероксидазы. Данный фермент, в свою очередь, выступает маркером инфильтрации. Клинически это проявляется развитием дыхательной недостаточности и, при прогрессировании, острого респираторного дистресс-синдрома. Другими исследователями было показано, что при синдроме кишечной ишемии-реперфузии происходит повышение реактивности гладких мышц бронхов, что также может вносить вклад в развитие респираторного дистресс-синдрома [39].

Дисфункция почек проявляется снижением почечного кровотока и тубулярной дисфункцией, о чем свидетельствует повышение сывороточного креатинина.

Феномен «no-reflow» проявляется отсутствием функции органа после возобновления кровотока, увеличением области поражения.

По результатам экспериментальных данных гистологические изменения отмечаются в тканях почки и сердца, однако без нарушения морфологической структуры. В то же время тка-

ни толстой кишки остаются нетронутыми ввиду их высокой иммунологической активности.

Исследование методов preconditionирования актуально для предотвращения поражений не только в кишечнике, но и в отдаленных органах. Так, было показано, что гипотермия (32–33°C) не только снижает смертность при развитии острой кишечной непроходимости, но и препятствует энергетическому коллапсу в печени, повреждениям кишечника и нейтрофильной инфильтрации легких [38].

Группой авторов во главе с P. Stringa было продемонстрировано, что применение такролимуса вместе с ишемическим preconditionированием снижает вероятность поражения отдаленных органов при острой кишечной непроходимости: легких (снижение нейтрофильной инфильтрации и геморрагий), печени (снижение синусоидального холестаза, вакуолизации клеток печени), почек (острый тубулярный некроз, гидрочическая дегенерация) [40].

В клинической практике необходима тщательная диагностика реперфузионного синдрома, так как его развитие может приводить к тяжелым повреждениям слизистой кишечника, нарушениям работы печени, почек, а также вносит свой вклад в дестабилизацию состояния пациента в целом.

Заключение

Острая кишечная непроходимость является частым неотложным хирургическим состоянием. Смертность при развитии данного состояния высока, однако во многом данные показатели обусловлены не столько развитием самой ишемии и некроза кишечника, сколько процессом, протекающим после восстановления кровотока.

Исследование синдрома ишемии-реперфузии в последние десятилетия идет очень активно в мировом научном сообществе. Установлено, что именно данный патофизиологический процесс лежит в основе основных поражений ткани кишечника, развития синдрома системной воспалительной реакции, а также полиорганной недостаточности.

На основании многочисленных экспериментальных данных разрабатываются методы профилактики реперфузионного синдрома. Учитывая результаты по успешному применению различных препаратов в качестве preconditionирования (противовоспалительных, антиоксидантных, вазодилатирующих) можно сделать вывод о возможном дальнейшем исследовании данных препаратов и их применении в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burchett G. The effect of coronary occlusion on myocardial contractility in dogs. *J Am Osteopath Assoc.* 1968 May;67(9):1020-24.
2. Schoenberg MH, Muhl E, Sellin D, Younes M, Schildberg FW, Haglund U. Posthypotensive generation of superoxide free radicals-possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage. *Acta Chir Scand.* 1984;150(4):301-9.
3. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol.* 1986 Jun;250(6 Pt 1):G749-53.
4. Басараб ДА, Багдасаров ВВ, Багдасарова ЕА, Зеленский АА, Атаян АА. Патофизиологические аспекты проблемы острой интестинальной ишемии. *Инфекции в Хирургии.* 2012;10(2):6-13.
5. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ. Inflammation and repair. In: Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p. 51-93.
6. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol.* 1988 Dec;255(6 Pt 2):H1269-75.
7. Cerqueira NF, Hussni CA, Yoshida WB. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cir Bras.* 2005 Jul-Aug;20(4):336-43.
8. Granger DN. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation.* 1999 Sep;6(3):167-78.
9. Braunersreuther V, Jaquet V. Reactive oxygen species in myocardial reperfusion injury: from physiopathology to therapeutic approaches. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jan;13(1):97-114.
10. Grootjans J, Lenaerts K, Derikx JP, Matthijsen RA, de Bruijn AP, van Bijnen AA, et al. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model. *Am J Pathol.* 2010 May;176(5):2283-91. doi: 10.2353/ajpath.2010.091069.
11. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000 Feb;190(3):255-66.
12. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol.* 1988 Dec;255(6 Pt 2):H1269-75.
13. Farrar CA, Asgari E, Schwaeble WJ, Sacks SH. Which pathways trigger the role of complement in ischaemia/reperfusion injury? *Front Immunol.* 2012 Nov;3. Art 341. doi: 10.3389/fmmu.2012.00341.
14. Rodrigues SF, Granger DN. Role of blood cells in ischaemia-reperfusion induced endothelial barrier failure. *Cardiovasc Res.* 2010 Jul 15;87(2):291-99. doi: 10.1093/cvr/cvq090.
15. Chtourou Y, Aouey B, Aroui S, Kebieche M, Fetoui H. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of naringin on cisplatin-induced renal injury in the rat. *Chem Biol Interact.* 2016 Jan 5;243:1-9. doi: 10.1016/j.cbi.2015.11.019. Epub 2015 Nov 21.
16. Alverdy JC, Chang EB. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. *J Leukoc Biol.* 2008 Mar;83(3):461-66.
17. Chen LW, Chang WJ, Chen PH, Liu WC, Hsu CM. TLR ligand decreases mesenteric ischemia and reperfusion injury-induced gut damage through TNF-alpha signaling. *Shock.* 2008 Nov;30(5):563-70. doi: 10.1097/SHK.0b013e31816a3458.

18. Dzieciatkowska M, Wohlaer MV, Moore EE, Damle S, Peltz E, Campsen J, et al. Proteomic analysis of human mesenteric lymph. *Shock*. 2011 Apr;35(4):331-38. doi: 10.1097/SHK.0b013e318206f654.

19. Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Ann Vasc Surg*. 2005 Jul;19(4):572-84.

20. Cooper D, Chitman KD, Williams MC, Granger DN. Time-dependent platelet-vessel wall interactions induced by intestinal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Jun;284(6):G1027-33.

21. Choudhury NA, Malyszko J, Ahmed MH, Pietraszek MH, Nakamura S, Nakai K, et al. Plasma serotonin and platelet aggregation during ischemia-reperfusion in dogs: effect of dipyridamole and coenzyme Q10. *Haemostasis*. 1996 Jan-Feb;26(1):38-44.

22. Nakamura N, Hamada N, Murata R, Ishizaki N, Kobayashi A, Moriyama Y. Liver injury and serotonin production after small intestinal ischemia and reperfusion. *Transplant Proc*. 2000 Sep;32(6):1301.

23. Юшкевич ДВ, Ладутько ИМ, Хрыщанович ВЯ, Новиченко АС. Возможности интервенционной радиологии и системного тромболитика в диагностике и лечении острого нарушения мезентериального кровообращения. *Воен Медицина*. 2012;(2):136-38.

24. Arakawa K, Takeyoshi I, Muraoka M, Matsumoto K, Morishita Y. Measuring platelet aggregation to estimate small intestinal ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2004;122(2):195-200. doi: 10.1016/j.jss.2004.07.011.

25. Park PO, Haglund U, Bulkley GB, Fdlt K. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery*. 1990 May;107(5):574-80.

26. Osman AH, Bashandy MM, Said NM, Elghoul WS. Pathological and clinicopathological studies on reperfusion of ischemic intestine. *Egypt J Comp Path & Clinic Path*. 2008 Apr;21(2):1-26.

27. Cho SS, Rudloff I, Berger PJ, Irwin MG, Nold MF, Cheng W, et al. Remifentanyl ameliorates intestinal ischemia-reperfusion injury. *BMC Gastroenterol*. 2013 Apr 22;13:69. doi: 10.1186/1471-230X-13-69.

28. Savas CI, Ozogul C, Karauz E, Delibas N, Ozgьner F. Splenectomy reduces remote organ damage after intestinal ischaemia-reperfusion injury. *Acta Chir Belg*. 2003 Jun;103(3):315-20.

29. Stallion A, Kou TD, Latifi SQ, Miller KA, Dahms BB, Dudgeon DL, et al. Ischemia/reperfusion: a clinically relevant model of intestinal injury yielding systemic inflammation. *J Pediatr Surg*. 2005 Mar;40(3):470-77.

30. Petrat F, Swoboda S, de Groot H, Schmitz KJ. Quantification of ischemia-reperfusion injury to the small intestine using a macroscopic score. *J Invest Surg*. 2010 Aug;23(4):208-17. doi: 10.3109/08941931003623622.

31. Ladipo JK, Seidel SA, Bradshaw LA, Halter S, Wikswo JP Jr, Richards WO. Histopathologic changes during mesenteric ischaemia and reperfusion. *West Afr J Med*. 2003 Jan-Mar;22(1):59-62.

32. Matthijssen RA, Derikx JPM, Kuipers D, van Dam RM, Dejong CHC, Buurman WA. Enterocyte shedding and epithelial lining repair following ischemia of the human small intestine attenuate inflammation. *PLoS One*. 2009;4(9):e7045. doi: 10.1371/journal.pone.0007045.

33. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg*. 1970 Oct;101(4):478-83.

34. Quaedackers JS1, Beuk RJ, Bennet L, Charlton A, oude Egbrink MG, Gunn AJ, Heineman E. An evaluation of methods for grading histologic injury following ischemia/reperfusion of the small bowel. *Transplant Proc*. 2000 Sep;32(6):1307-10.

35. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology*. 1982 Jan;82(1):9-15.

36. Sonnino RE1, Riddle JM, Pritchard TJ. Grading system for histologic changes in rat small bowel transplants. *Transplant Proc*. 1992 Jun;24(3):1201-2.

37. Idrovo JP, Yang WL, Jacob A, Aziz M, Nicastro J, Coppa GF, et al. AICAR attenuates organ injury and inflammatory response after intestinal ischemia and reperfusion. *Mol Med*. 2015 Mar 19;20:676-83. doi: 10.2119/molmed.2014.00134.

38. Pierro A, Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure. *Semin Pediatr Surg*. 2004 Feb;13(1):11-7.

39. de Arruda MJ, Poggetti RS, Fontes B, Younes RN, Souza AL Jr, Birolini D. Intestinal ischemia/reperfusion induces bronchial hyperreactivity and increases serum TNF-alpha in rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006 Feb;61(1):21-8.

40. Stringa P, Lausada N, Romanin D, Portiansky E, Zanuzzi C, Machuca M, et al. Pretreatment Combination Reduces Remote Organ Damage Secondary to Intestinal Reperfusion Injury in Mice: Follow-up Study. *Transplant Proc*. 2016 Jan-Feb;48(1):210-16. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.002.

REFERENCES

1. Burchett G. The effect of coronary occlusion on myocardial contractility in dogs. *J Am Osteopath Assoc*. 1968 May;67(9):1020-24.

2. Schoenberg MH, Muhl E, Sellin D, Younes M, Schildberg FW, Haglund U. Posthypotensive generation of superoxide free radicals--possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage. *Acta Chir Scand*. 1984;150(4):301-9.

3. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol*. 1986 Jun;250(6 Pt 1):G749-53.

4. Basarab DA, Bagdasarov VV, Bagdasarova EA, Zelenskii AA, Ataian AA. Patofiziologicheskie aspekty problema ostroi intestinal'noi ishemii [Pathophysiological aspects of acute intestinal ischemia]. *Infektsii v Khirurgii*. 2012;10(2):6-13.

5. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ. Inflammation and repair. In: Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia: *WB Saunders Company*; 1994. p. 51-93.

6. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol*. 1988 Dec;255(6 Pt 2):H1269-75.

7. Cerqueira NF, Hussni CA, Yoshida WB. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cir Bras*. 2005 Jul-Aug;20(4):336-43.

8. Granger DN. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation*. 1999 Sep;6(3):167-78.

9. Braunersreuther V, Jaquet V. Reactive oxygen species in myocardial reperfusion injury: from physiopathology to therapeutic approaches. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jan;13(1):97-114.

10. Grootjans J, Lenaerts K, Derikx JP, Matthijsen RA, de Brunne AP, van Bijnen AA, et al. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model. *Am J Pathol.* 2010 May;176(5):2283-91. doi: 10.2353/ajpath.2010.091069.
11. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000 Feb;190(3):255-66.
12. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol.* 1988 Dec;255(6 Pt 2):H1269-75.
13. Farrar CA, Asgari E, Schwaeble WJ, Sacks SH. Which pathways trigger the role of complement in ischaemia/reperfusion injury? *Front Immunol.* 2012 Nov;3. Art 341. doi: 10.3389/fmmu.2012.00341.
14. Rodrigues SF, Granger DN. Role of blood cells in ischaemia-reperfusion induced endothelial barrier failure. *Cardiovasc Res.* 2010 Jul 15;87(2):291-99. doi: 10.1093/cvr/cvq090.
15. Chtourou Y, Aouey B, Aroui S, Kebieche M, Fetoui H. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of naringin on cisplatin-induced renal injury in the rat. *Chem Biol Interact.* 2016 Jan 5;243:1-9. doi: 10.1016/j.cbi.2015.11.019. Epub 2015 Nov 21.
16. Alverdy JC, Chang EB. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. *J Leukoc Biol.* 2008 Mar;83(3):461-6.
17. Chen LW, Chang WJ, Chen PH, Liu WC, Hsu CM. TLR ligand decreases mesenteric ischemia and reperfusion injury-induced gut damage through TNF- α signaling. *Shock.* 2008 Nov;30(5):563-70. doi: 10.1097/SHK.0b013e31816a3458.
18. Dzieciatkowska M, Wohlaer MV, Moore EE, Damle S, Peltz E, Campsen J, et al. Proteomic analysis of human mesenteric lymph. *Shock.* 2011 Apr;35(4):331-38. doi: 10.1097/SHK.0b013e318206f654.
19. Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Ann Vasc Surg.* 2005 Jul;19(4):572-84.
20. Cooper D, Chitman KD, Williams MC, Granger DN. Time-dependent platelet-vessel wall interactions induced by intestinal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003 Jun;284(6):G1027-33.
21. Choudhury NA, Malyszko J, Ahmed MH, Pietraszek MH, Nakamura S, Nakai K, et al. Plasma serotonin and platelet aggregation during ischemia-reperfusion in dogs: effect of dipyrindamole and coenzyme Q10. *Haemostasis.* 1996 Jan-Feb;26(1):38-44.
22. Nakamura N, Hamada N, Murata R, Ishizaki N, Kobayashi A, Moriyama Y. Liver injury and serotonin production after small intestinal ischemia and reperfusion. *Transplant Proc.* 2000 Sep;32(6):1301.
23. Iushkevich DV, Ladut'ko IM, Khryshchanovich VIa, Novichenko AS. Vozmozhnosti interventsionnoi radiologii i sistemnogo trombolizisa v diagnostike i lechenii ostrogo narusheniia mezenterial'nogo krovobrashcheniia [Possibilities of interventional radiology and systemic thrombolysis in the diagnosis and treatment of acute mesenteric circulation disorders]. *Voen Meditsina.* 2012;(2):136-38.
24. Arakawa K, Takeyoshi I, Muraoka M, Matsumoto K, Morishita Y. Measuring platelet aggregation to estimate small intestinal ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res.* 2004;122(2):195-200. doi: 10.1016/j.jss.2004.07.011.
25. Park PO, Haglund U, Bulkley GB, Fdlt K. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery.* 1990 May;107(5):574-80.
26. Osman AH, Bashandy MM, Said NM, Elghoul WS. Pathological and clinicopathological studies on reperfusion of ischemic intestine. *Egypt J Comp Path & Clinic Path.* 2008 Apr;21(2):1-26.
27. Cho SS, Rudloff I, Berger PJ, Irwin MG, Nold MF, Cheng W, et al. Remifentanyl ameliorates intestinal ischemia-reperfusion injury. *BMC Gastroenterol.* 2013 Apr 22;13:69. doi: 10.1186/1471-230X-13-69.
28. Savas CI, Ozogul C, Karauz E, Delibas N, Ozgüner F. Splenectomy reduces remote organ damage after intestinal ischaemia-reperfusion injury. *Acta Chir Belg.* 2003 Jun;103(3):315-20.
29. Stallion A, Kou TD, Latifi SQ, Miller KA, Dahms BB, Dudgeon DL, et al. Ischemia/reperfusion: a clinically relevant model of intestinal injury yielding systemic inflammation. *J Pediatr Surg.* 2005 Mar;40(3):470-77.
30. Petrat F, Swoboda S, de Groot H, Schmitz KJ. Quantification of ischemia-reperfusion injury to the small intestine using a macroscopic score. *J Invest Surg.* 2010 Aug;23(4):208-17. doi: 10.3109/08941931003623622.
31. Ladipo JK, Seidel SA, Bradshaw LA, Halter S, Wikswo JP Jr, Richards WO. Histopathologic changes during mesenteric ischaemia and reperfusion. *West Afr J Med.* 2003 Jan-Mar;22(1):59-62.
32. Matthijsen RA, Derikx JPM, Kuipers D, van Dam RM, Dejong CHC, Buurman WA. Enterocyte shedding and epithelial lining repair following ischemia of the human small intestine attenuate inflammation. *PLoS One.* 2009; 4(9): e7045. doi: 10.1371/journal.pone.0007045.
33. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg.* 1970 Oct;101(4):478-83.
34. Quaedackers JS1, Beuk RJ, Bennet L, Charlton A, oude Egbrink MG, Gunn AJ, Heineman E. An evaluation of methods for grading histologic injury following ischemia/reperfusion of the small bowel. *Transplant Proc.* 2000 Sep;32(6):1307-10.
35. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology.* 1982 Jan;82(1):9-15.
36. Sonnino RE1, Riddle JM, Pritchard TJ. Grading system for histologic changes in rat small bowel transplants. *Transplant Proc.* 1992 Jun;24(3):1201-2.
37. Idrovo JP, Yang WL, Jacob A, Aziz M, Nicastro J, Coppa GF, et al. AICAR attenuates organ injury and inflammatory response after intestinal ischemia and reperfusion. *Mol Med.* 2015 Mar 19;20:676-83. doi: 10.2119/molmed.2014.00134.
38. Pierro A, Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure. *Semin Pediatr Surg.* 2004 Feb;13(1):11-7.
39. de Arruda MJ, Poggetti RS, Fontes B, Younes RN, Souza AL Jr, Birolini D. Intestinal ischemia/reperfusion induces bronchial hyperreactivity and increases serum TNF- α in rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2006 Feb;61(1):21-8.
40. Stringa P, Lausada N, Romanin D, Portiansky E, Zanuzzi C, Machuca M, et al. Pretreatment Combination Reduces Remote Organ Damage Secondary to Intestinal Reperfusion Injury in Mice: Follow-up Study. *Transplant Proc.* 2016 Jan-Feb;48(1):210-16. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.002.

Адрес для корреспонденции

367000, Российская Федерация,
Республика Дагестан, г. Махачкала,
ул. Пирогова, д. 3,
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет»,
кафедра хирургии ФПК и ППС,
тел. раб.: +79282308646,
e-mail: muxuma@mail.ru,
hairula_dgma@mail.ru,
Магомедов Мухума Магомедович

Сведения об авторах

Магомедов М.М., д.м.н., профессор кафедры ФПК
и ППС хирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский госу-
дарственный медицинский университет».
Бациков Х.А., аспирант кафедры ФПК и ППС хи-
рургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет».

Информация о статье

*Поступила 21 ноября 2016 г.
Принята в печать 30 января 2017 г.
Доступна на сайте 26 июня 2017 г.*

Address for correspondence

367000, Russian Federation,
Republic of Dagestan,
Makhachkala, Pirogov str., 3,
FSBEE EE “Dagestan State
Medical University”,
Department of Surgery
tel.: 79282308646,
e-mail: muxuma@mail.ru,
hairula_dgma@mail.ru.
Muhuma M. Magomedov

Information about the authors

Magomedov M.M. MD, Professor of department of the
advanced training and retraining of the medical specialists,
FSBEE EE “Dagestan State Medical University”.
Batsikov K.A. Post-graduate student of department of
the advanced training and retraining of the medical
specialists, FSBEE HE “Dagestan State Medical
University”.

Article history

*Received 21 November 2016
Accepted 30 January 2017
Available online 26 June 2017*