

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 96 самцах крыс линии Wistar. Всем животным осуществляли типичную резекцию печени (ТП); в 1-й контрольной группе профилактику пострезекционной печеночной недостаточности не проводили; во 2-й контрольной выполняли внутривенные инъекции 1 мл 0,9% раствора NaCl; в 1-й опытной – внутривенные инъекции 1 мл цианокобаламина; во 2-й опытной – 1 мл цианокобаламина вводили внутривенно. На 1, 5, 7 и 14 сутки осуществляли забор крови для биохимического исследования. Статистическая обработка выполнялась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. При исследовании содержания факторов роста наблюдалось значительное повышение TGF- β в 1-й опытной группе на 1е сутки после операции – 5049,12 \pm 140,48 пг/мл, в 1-й контрольной группе данный показатель составил – 2843,57 \pm 84,02 пг/мл, во 2-й контрольной – 2551,46 \pm 104,40 пг/мл, во 2-й опытной – 3254,12 \pm 112,97 пг/мл. На 5е сутки эксперимента в 1-й контрольной группе TGF- β – 2650,18 \pm 145,08 пг/мл, во 2-й контрольной группе – 2312,37 \pm 126,02 пг/мл, в 1-й опытной – 4450,71 \pm 134,90 пг/мл, во 2-й опытной – 2840,31 \pm 134,06 пг/мл. На 7е сутки исследования данный показатель снижался незначительно в сравнении с 5ми сутками во всех группах животных. К 14 суткам после операции TGF- β составил в 1-й контрольной группе – 2340,74 \pm 81,12 пг/мл, во 2-й контрольной группе – 2107,45 \pm 107,48 пг/мл, в 1-й опытной – 2537,46 \pm 78,40 пг/мл, во 2-й опытной – 2441,12 \pm 92,12 пг/мл. При исследовании экспрессии IL-1 β на 1е сутки эксперимента во всех группах животных уровень не превышал 26,44 \pm 4,46 пг/мл, значимых статистических различий между группами не наблюдалось. К 5м сутками после резекции печени отмечалось значительное повышение данного показателя во всех экспериментальных группах: в 1-й контрольной – 35,24 \pm 3,74 пг/мл, во 2-й контрольной – 41,31 \pm 4,41 пг/мл, в 1-й опытной – 72,30 \pm 6,12 пг/мл, во 2-й опытной – 46,13 \pm 6,40 пг/мл. На 7 сутки исследования IL-1 β составил в 1-й контрольной – 33,04 \pm 2,81 пг/мл, во 2-й контрольной – 38,11 \pm 3,05 пг/мл, в 1-й опытной – 61,12 \pm 5,40 пг/мл, во 2-й опытной – 44,14 \pm 4,12 пг/мл. К 14м суткам после резекции печени отмечалось снижение содержания IL-1 β во всех экспериментальных группах. В 1-й контрольной группе данный показатель составил 21,46 \pm 2,14 пг/мл во 2-й контрольной – 24,06 \pm 2,49 пг/мл, в 1-й опытной – 41,07 \pm 4,32 пг/мл, во 2-й опытной – 29,15 \pm 3,10 пг/мл.

Обсуждение. Факторы роста TGF- β и IL-1 β значительно отличаются по фазам своего влияния на пролиферацию гепатоцитов. TGF- β является фактором ранней фазы, его экспрессия повышается в ранней период репаративной регенерации печени (3-48ч), чему соответствуют полученные результаты. При исследовании максимальное значение показателя наблюдалось в 1-й опытной группе и превышало в 2,5 раза показатели остальных экспериментальных групп. IL-1 β является фактором роста поздней фазы, его повышение наблюдается к 5-8 суткам после оперативного вмешательства. В эксперименте максимальные значения экспрессии IL-1 β наблюдались также в 1-й опытной группе на 5е сутки после резекции печени. Полученный результат говорит об активации пролиферативной активности гепатоцитов при внутривенном введении цианокобаламина.

Заключение. Предложенный метод способствует повышенной экспрессии факторов роста, при этом, не нарушая физиологические нормы их максимальной активности. Интраоперационное внутривенное введение цианокобаламина позволяет повысить экспрессию факторов роста TGF- β и IL-1 β в 2,5-3 раза, воздействуя на пролиферативную активность гепатоцитов. Значительное повышение TGF- β и IL-1 β способствует наиболее быстрому восстановлению исходной массы печени, и, как следствие, нормализации её функциональной активности.

Список литературы

1. Laptiyova A.Yu. Prevention of post-resection acute liver failure by various methods of cyanocobalamin administration in the experiment / A.Yu. Laptiyova, A.A. Andreev, A.A. Glukhov and etr. // International Journal of Biomedicine. - 2020. - Т. 10. - № 3. - С. 257-261.
2. В.Д. Затолокин, А.А. Перьков, Н.В. Лулева. Особенности изменения белкового обмена в зависимости от объема резекции печени. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. - Т.4(2). - С. 340-343.
3. Глухов А.А. Основные механизмы реализации лечебного действия цианокобаламина при патологии печени. Вестник Воронежского государственного университета / А.А. Глухов, А.А. Андреев, А.Ю. Лантиёва, А.П. Остроушко // Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2020. - № 4. - С. 84-90.
4. С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, И.А. Луньков, О.В. Зайцев, О.Д. Песков, А.В. Левитин. К вопросу о патогенезе и классификации печеночной недостаточности. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. - Т.5(3). - С. 286-292.
5. Ф.Г. Назыров, М.М. Акбаров, А.В. Девятов, Е.М. Сайдазимов, М.Ш. Нишанов, Ю.У. Хакимов. Результаты резекционных вмешательств на печени на фоне хронической диффузной гепатопатии. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2015. - Т.8(2). - С. 142-150.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ЦИАНОКОБАЛАМИНА НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ

Андреев А.А., Остроушко А.П., Лантиёва А.Ю., Маркин Д.А.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко

Цианокобаламин является «классическим» гепатопротектором, оказывающим гемопоэтическое, гемостатическое и обезболивающее действия. Большинство механизмов его воздействия реализуется за счет участия в процессах синтеза нуклеиновых кислот, обмена гомоцистеина, репликации ДНК. Метилкобаламин – одна

из активных коферментных форм, оказывает стимулирующее действие на быстро пролиферирующие клетки, в том числе и печень. Применение препаратов цианокобаламина приводит к устранению гипоксии, сопровождается повышением резистентности гепатоцитов, ускорением регенераторных процессов в паренхиме печени и улучшением ее детоксикационной функции. Таким образом, на сегодняшний день применение цианокобаламина, в качестве препарата, способствующего восстановлению печени после оперативного вмешательства является актуальным.

Ключевые слова: цианокобаламин, метилирование ДНК, гепатоциты, резекция печени

Витаминные препараты достаточно широко используются в клинической практике при патологии органов пищеварения, в том числе, при заболеваниях печени [1,2,4]. Витамин В₁₂ (цианокобаламин) – является «классическим гепатопротектором», наиболее важными его функциями считается участие в обмене гомоцистеина и синтезе метионина, стимуляции процессов метилирования [3, 4, 5].

Цианокобаламин попадает в организм человека алиментарным путем с продуктами животного происхождения [1,2], однако используется тканями только после его преобразования в печени в метилкобаламин [3, 4, 9].

Метилкобаламин – одна из активных коферментных форм, принимающих участие в метаболических реакциях образования энергии, синтеза ДНК при делении клеток [1,6,9]. Основная роль метилкобаламина заключается в процессах реметилирования гомоцистеина, который является промежуточным продуктом трансметилирования, и его высокая концентрация подавляет трансляцию, транскрипцию [10,11]. Реметилирование гомоцистеина осуществляется путем образования метионинсинтазы и переноса метильных групп на гомоцистеин с образованием метионина, который преобразуется в S-аденозилметионин (SAM) и участвует в реакциях метилирования ДНК [12,15].

Метилирование ДНК – один из основных механизмов, регулирующих активность генов, является основной детерминантой эпигенетической наследственности, а также определяет набор «спящих» и активных генов клетки [8,12,13]. Процесс метилирования ДНК заключается в добавлении метильной группы к цитозину в положении С5 образованием 5-метилцитозина в пределах CpG (цитозин/гуанин) пары [9,14]. Данный процесс играет ключевую роль в эффективности взаимодействия белков с соответствующими участками (островками) ДНК. В норме эти островки сохраняются в неметилированном состоянии и, связываясь с белками, инициируют транскрипцию гена [9]. Можно отметить значительное влияние метилирования ДНК на структуру хроматина [9]. Известно, что хроматин существует в двух основных состояниях: деконденсированном (содержит основную массу активно экспрессирующихся генов) и конденсированном (содержит незначительное количество генов) [9]. Метилирование ДНК участвует в изменении структуры хроматина и стимулирует активацию экспрессии генов [14,15].

Дефицит витамина В₁₂ приводит к развитию частичной или вторичной недостаточности фолатов, анемии, лейкопении, тромбоцитопении, нарушению синтеза нуклеиновых кислот и белка, следствием чего является торможение роста и деления клеток, особенно в костном мозге, эпителии кишечника и печени [2,3]. Экспериментально доказано, что дотации витамина В₁₂ имеют отчетливый гепатопротекторный эффект: наблюдается снижение уровня аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы; отмечается ингибирование образования коллагеновых фибрилл при химическом повреждении печени [2,3].

При заболеваниях печени истощаются энергетические запасы клеток, что снижает способность синтезировать жизненно необходимые компоненты мембран. Это создает необходимость для активации синтеза эндогенных фосфолипидов. Постоянному обновлению фосфолипидов в организме способствует их циклический биосинтез, включающий несколько этапов (фосфатидилсерин → фосфатидилэтанолламин → фосфатидилхолин). Для синтеза de novo необходимым также является наличие метионина, принимающего участие в метилировании фосфатидилэтанолламина, а для образования метионина необходимым является метилкобаламин [7,8,9].

Таким образом, витамин В₁₂ не только улучшает обменные и восстановительные процессы в печени, он стимулирует белковосинтетическую функцию печени на уровне ДНК. Применение препаратов в состав которых входит цианокобаламин приводит к устранению гипоксии, сопровождается повышением резистентности гепатоцитов, ускорением регенераторных процессов в паренхиме печени.

Список литературы

1. Шендрик Л.М., Васильева И.А., Коваленко А.Н., Чалый Н.В. Применение витаминов группы В в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения. *Гастроэнтерология*. 2017. Т. 51, № 1. С. 73-78.
2. Глухов А.А. Основные механизмы реализации лечебного действия цианокобаламина при патологии печени. *Вестник Воронежского государственного университета / А.А. Глухов, А.А. Андреев, А.Ю. Лаптиева, А.П. Остроушко // Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2020. - № 4. - С. 84-90.*
3. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. Витамины группы В в клинической практике. *Медицинский совет*. 2014. № 18. С. 72-77.
4. Цымбалюк И.Ю., Мануйлов А.М., Попов К.А., Дьяков О.В. Метаболическая коррекция ишемически-реперфузионного повреждения печени при ее васкулярной эксклюзии в эксперименте // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2017. - Т. 10. - №2. - С. 130-136.*
5. Остякова М.Е., Малкова Н.Н., Ирхина В.К., Голайдо Н.С. Влияние цианокобаламина на некоторые показатели крови телят. *Дальневосточный аграрный вестник*. 2017. Т. 4, № 44. С. 141-146.
6. Назыров Ф., Акбаров М., Деятов А., и др. Результаты резекционных вмешательств на печени на фоне хронической диффузной гепатопатии // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2015. - Т. 8. - №2. - С. 142-150.*
7. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. // *Клиницист*. 2015. № 1. С. 18-23.

- Новикова В.П., Алешина Е.И., Насыров Р.А., Гурьева В.А., Махрова И.А., Мельникова И.Ю., Литвиненко Л.А., Данилова Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей. Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2018.
- Кляшева Р.И. Дис. док. биол. наук. Рязань, 1996.
- Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А. Исследование желчи для диагностики печеночной и почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после оперативных вмешательств на желчевыводящих путях // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2012. - Т. 5. - №1. - С. 71-75.
- Марахова А.И., Смагулова Д.К., Станишевская И.Е. Характеристика витамина В12 и основные продуценты при его получении. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 12. С. 104-107.
- Литницкая Е.А., Полунина Е.А., Кузьмичев Б.Ю., Аджанян М.С. Гомоцистеин и сердечно-сосудистая патология. Москва, 2017.
- Сахибгараева Л.Ф., Марахова А.И., Смагулова Д.К., Станишевская И.Е. Характеристика витамина В12 и основные продуценты при его получении // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 3. С. 104-107.
- Гербек Ю.Э., Хантемирова С.Р. Метилирование ДНК и поведение // Природа. 2014. Т.12, № 1192. С. 30-36.
- Козлов В.А. Метилирование ДНК клетки и патология организма // Медицинская иммунология. 2018. Т. 10, № 4-5. С. 307-318.

ПРИМЕНЕНИЯ ХЛОРИДА РУБИДИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Остроушко А.П., Сакович Н.В.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

В структуре хирургической инфекции на хронический остеомиелит приходится до 10% случаев, который выявляется в четверти случаев после открытых переломов с рецидивным течением в трети случаев.

Цель исследования – улучшение результатов лечения и профилактики хронического посттравматического остеомиелита путем местного применения хлорида рубидия.

Материалы и методы. Исследование выполнено в 3-х группах на 36 крысах линии Витар с остеомиелитом бедра.

Результаты оценивали путем анализа динамики объективных клинических данных и показателей ПОЛ (малоновый диальдегид /МДА/ и тиоловые группы) на 7-е и 14-е сутки. Максимальный уровень тиоловых групп на 7-е и 14-е сутки отмечался в 3-й группе – $81,54 \pm 3,74$ и $75,48 \pm 4,03$ мг% ($p < 0,05$). Значения МДА были минимальными на 7-е и 14-е сутки в 3-й группе – $21,62 \pm 1,75$ и $19,31 \pm 1,84$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Заключение. Наименьшая интенсивность ПОЛ, как следствие купирования воспалительного процесса, наблюдалась при использовании хлорида рубидия.

Ключевые слова: остеомиелит, малоновый диальдегид, тиоловые группы, эксперимент.

В структуре хирургической инфекции на хронический остеомиелит приходится до 10% случаев, который выявляется в четверти случаев после открытых переломов с рецидивным течением в трети случаев [1, 2]. Сегодня ведение больных с данной патологией остается сложнейшей не только медицинской, социальной, но и экономической проблемой, часто требуя применения радикальных методов лечения, вплоть до ампутации [3-5]. Современное комплексное лечение остеомиелита обязательно включает санацию костной полости, перевязки, назначение антибактериальной терапии и другие методы [1, 6]. Но применение инновационных подходов, не смогло радикально изменить существующую ситуацию, о чем свидетельствует потеря трудоспособности до 70%, развитие инвалидизации – до 55% больных [2, 4, 7].

Цель исследования – улучшение результатов лечения и профилактики хронического посттравматического остеомиелита путем местного применения хлорида рубидия.

Материалы и методы. Исследование выполнено в 3-х группах на 36 крысах линии Витар с остеомиелитом бедра. В 1-й группе лечение не проводили. В остальных группах выполнялась гидроимпульсная и микромоторная обработка костной полости, после проведения которых в 3-й группе в остеомиелитическую полость вводился хлорид рубидия.

Результаты оценивали путем анализа динамики объективных клинических данных и показателей ПОЛ (малоновый диальдегид /МДА/ и тиоловые группы) на 7-е и 14-е сутки. На 7-е сутки гнойные свищи выявлены в 1-й группе у 83%, во 2-й группе – у 33% животных, в 3-й группе – раны зажили. Отека травмированного бедра к 7 суткам был минимально выражен в 3-й группе – $2,86 \pm 0,11$ см ($p > 0,05$) и нивелировался к 14-м суткам. Максимальный уровень тиоловых групп на 7-е и 14-е сутки отмечался в 3-й группе – $81,54 \pm 3,74$ и $75,48 \pm 4,03$ мг% ($p < 0,05$). Значения МДА были минимальными на 7-е и 14-е сутки в 3-й группе – $21,62 \pm 1,75$ и $19,31 \pm 1,84$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Заключение. Наименьшая интенсивность ПОЛ, как следствие купирования воспалительного процесса, наблюдалась при использовании хлорида рубидия. Его применение после обработки костной полости уже на ранних сроках приводило к уменьшению на 4% отека бедра, исчезновению экссудации, закрытию дефекта мягких тканей, усилению неферментативного звена антиоксидантной системы к 7-м и 14-м суткам на 23% и 20%, уменьшению процессов ПОЛ на 21% и 27%, соответственно.

Список литературы

- Глухов А., Остроушко А., Семенов С., и др. Структурно-функциональные особенности заживления асептических ран мягких тканей при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы крови // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2010. - Т. 3. - №3. - С. 210-213.
- Сонис А. Результаты применения гравитационной терапии в лечении пациентов с остеомиелитом нижних конечностей // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2010. - Т. 3. - №4. - С. 377-383.