

Интраоперационные способы стимуляции репаративной регенерации печени в эксперименте

© А.Ю. ЛАПТИЁВА¹, А.А. АНДРЕЕВ¹, А.А. ГЛУХОВ¹, В.В. ШИШКИНА^{1,2},
А.П. ОСТРОУШКО¹, Л.Н. АНТАКОВА²

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины, Воронеж, Российская Федерация

Актуальность. Первичными и вторичными злокачественными новообразованиями, травмами печени страдают более 500 млн. человек в мире, из которых один миллион умирает ежегодно. Вторичные злокачественные новообразования печени встречаются у каждого четвертого онкологического пациента, при этом 60% из них показано выполнение резекции печени. Пострезекционная печеночная недостаточность, по данным литературы, встречается в 32–60% наблюдений. Таким образом, на современном этапе развития медицины поиск новых методов стимуляции репаративной регенерации печени остается актуальной задачей хирургии.

Цель исследования. Стимуляция пострезекционной регенерации печени интраоперационными внутривнутрипеченочным и внутрибрюшинным введениями цианокобаламина и адеметионина в эксперименте.

Материалы и методы. Работа представляет собой проспективное рандомизированное исследование, выполненное на базе Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Эксперименты проведены на 192 половозрелых самцах крыс линии Wistar, которым выполняли типичную резекцию печени (ТПР) ~ 70% исходного объема печени, согласно модели, предложенной G. Higgins и R. Anderson. В I блоке исследования изучали влияние на пострезекционную регенерацию печени внутрибрюшинного введения адеметионина и цианокобаламина. Во II блоке исследования изучали влияние на пострезекционную регенерацию печени интраоперационных внутривнутрипеченочных инъекций и внутривнутрипеченочного введения препаратов. В III блоке исследования изучали комбинированное применение адеметионина и цианокобаламина и их влияние на пострезекционную регенерацию печени. Для оценки репаративных процессов применяли объективные и лабораторные методы исследования. Для статистической обработки данных был использован пакет программ STATGRAPHICS Centurion 18, версия 18.1.12 (Statgraphics Technologies, Inc., США). В работе для сравнения средних значений по 8 различным группам использовался дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что внутрибрюшинное введение адеметионина способствует нормализации общего состояния, биохимических показателей у 77,78% животных. Внутрибрюшинное введение цианокобаламина не оказывает значительного влияния на биохимические показатели, в т.ч. окислительный стресс. Внутривнутрипеченочное введение цианокобаламина способствует повышению репаративного потенциала печени, приводит к снижению показателей синдромов цитолиза и холестаза, восстановлению углеводного и жирового обменов, повышению экспрессии факторов роста. Внутривнутрипеченочное введение адеметионина приводит к снижению регенеративных возможностей печени, нарушению ее функциональной активности, снижению защитных антиоксидантных свойств.

Заключение. Таким образом, оптимальным интраоперационным способом стимуляции репаративной регенерации печени в эксперименте является внутривнутрипеченочное введение цианокобаламина, дополненное внутрибрюшинным введением адеметионина, который на 7-е сутки после резекции печени способствует нормализации биохимических показателей, купированию окислительного стресса, повышению ИЛ-1 β и TGF- β 1, приводит к восстановлению 95,04% от исходной массы печени к 14 суткам после резекции, в сравнении с внутрибрюшинным введением цианокобаламина и адеметионина ($p < 0,05$).

Ключевые слова: резекция печени; регенерация печени; пострезекционная печеночная недостаточность; цианокобаламин; адеметионин; методы стимуляции регенерации

Intraoperative Options to Stimulate the Reparative Liver Regeneration in the Experiment

© A.YU. LAPTIYOVA¹, A.A. ANDREEV¹, A.A. GLUKHOV¹, V.V. SHISHKINA^{1,2},
A.P. OSTROUSHKO¹, L.N. ANTAKOVA²

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

²Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh, Russian Federation

Background. Primary and secondary malignant neoplasms and liver damage affect more than 500 million people worldwide; one million of these people die annually. Secondary malignant neoplasms of the liver occur in every fourth cancer patient, 60% of them require liver resection. As reported, post-resection liver failure occurs in 32–60% of cases. Thus, at the current stage of medicine development, the search for novel options to stimulate reparative liver regeneration remains a challenging issue in surgery.

The aim of the study was to stimulate post-resection liver regeneration by intraoperative intrahepatic and intraperitoneal administration of cyanocobalamin and ademetionine in an experiment.

Materials and methods. This research is a prospective randomized study carried out at the Research Institute of Experimental

Biology and Medicine, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University (VSMU), Ministry of Health of the Russian Federation. Experiments involved 192 mature male Wistar rats, who underwent conventional liver resection (CLR) equal approximately to 70% of the initial liver volume, according to the approach proposed by G. Higgins and R. Anderson. The effect of intraperitoneal administration of ademetonine and cyanocobalamin on post-resection liver regeneration was investigated in the first block of the study. The effect of intraoperative intrahepatic injections and intrahepatic administration of drugs on post-resection liver regeneration was tested in the second block of the study. The combined use of ademetonine and cyanocobalamin and their effect on post-resection liver regeneration was studied in the third block of the study. Physical examination and laboratory findings were used to assess reparative processes. The data were processed statistically using the STATGRAPHICS Centurion 18 software package, version 18.1.12 (Statgraphics Technologies, Inc., USA). The analysis of variance (ANOVA) was applied to compare mean values for eight different groups.

Results. *The study detected that intraperitoneal administration of ademetonine helps to normalize the general condition and biochemical parameters in 77.78% of animals. Intraperitoneal administration of cyanocobalamin does not have a significant effect on biochemical parameters, including oxidative stress. Intrahepatic administration of cyanocobalamin helps to increase the reparative liver potential, results in decreased rates of cytolysis and cholestasis syndromes, restoration of carbohydrate and fat metabolism, and increased expression of growth factors. Intrahepatic administration of ademetonine leads to decreased regenerative liver potentials, disruption of its functional activity, and decreased protective antioxidant properties.*

Conclusion. *Thus, the optimal intraoperative option to stimulate reparative liver regeneration in the experiment is the intrahepatic administration of cyanocobalamin supplemented by intraperitoneal administration of ademetonine. In 7 days after liver resection, this helps normalize biochemical parameters, relieves oxidative stress, and increases IL-1 β and TGF- β 1. In 14 days after resection, the abovementioned events lead to restoration of 95.04% of the initial liver weight, if compared with intraperitoneal administration of cyanocobalamin and ademetonine ($p < 0,05$).*

Keywords: *liver resection; liver regeneration; post-resection liver failure; cyanocobalamin; ademetonine; methods of stimulation of regeneration*

Первичными и вторичными злокачественными новообразованиями, травмами печени страдают более 500 млн. человек в мире, из которых один миллион умирает ежегодно [1,2]. Около 700 тыс. летальных исходов в год приходится на долю гепатоцеллюлярной карциномы и, согласно данным ВОЗ, отмечается тенденция к росту данного показателя [3, 4]. Вторичные злокачественные новообразования печени встречаются у каждого четвертого онкологического пациента, при этом 60% из них показано выполнение резекции печени [5,6,7]. Операции на печени остаются травматичными и технически сложными вмешательствами, что обусловлено обширным повреждением печеночной ткани с выраженной реакцией организма, а также возможностью развития тяжелых интра- и послеоперационных осложнений в 6–36% случаев [5,7]. В связи с особенностями анатомического расположения печени, сложностью обеспечения полноценного лапароскопического доступа к отдельным ее сегментам, основой хирургической гепатологии продолжают оставаться открытые вмешательства [8,9].

Пострезекционная печеночная недостаточность, по данным литературы, встречается в 32–60% наблюдений и риск ее развития связан с несколькими факторами [1–4]. Прежде всего, это дисфункция оставшегося объема паренхимы печени, обусловленная исходными дистрофическими или цирротическими изменениями; гипоксия, которая может носить циркуляторный, гемический или смешанный характер [10, 11].

В целях профилактики и лечения печеночной недостаточности в пред- и послеоперационной инфузионной терапии широко применяют различные гепатопротекторные препараты, в частности адеметионин, а также витамины, в состав которых входит, в том числе, цианокобаламин [11,12]. Однако, на сегодняшний день,

существующие способы профилактики печеночной дисфункции, позволяющие активировать пролиферацию гепатоцитов в раннем послеоперационном периоде, зачастую обладают недостаточной эффективностью [13, 14, 15].

Таким образом, на современном этапе развития медицины, поиск новых методов стимуляции репаративной регенерации печени остается актуальной задачей хирургии, решение которой может способствовать сокращению сроков восстановления печеночной ткани, снижению риска развития послеоперационной печеночной недостаточности.

Цель

Стимуляция пострезекционной регенерации печени интраоперационными внутripеченочным и внутрибрюшинным введениями цианокобаламина и адеметионина в эксперименте.

Материалы и методы

Работа представляет собой проспективное рандомизированное исследование, выполненное на базе Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Эксперименты выполнены на 192 половозрелых самцах крыс линии Wistar, которым выполняли типичную резекцию печени (ТПП) ~ 70% исходного объема печени. Исследование проведено в трех блоках, 8 группах – 5 контрольных, 3 опытных (табл. 1). Во всех группах осуществляли типичную резекцию ~ 70% объема печени, согласно модели предложенной G. Higgins и R. Anderson [16]. Операцию выполняли под внутримышечным наркозом с помощью препарата «Золетил-100» в дозе 8 мкг/кг в асептиче-

ских условиях. В качестве хирургического доступа использовали верхнюю срединную лапаротомию. Мобилизацию удаляемых долей - двух левых и медиальной, осуществляли пересечением венозной связки. Мобилизованную долю печени выводили в рану, обеспечивая визуализацию сосудистой ножки. Проксимальный участок выделенной сосудистой ножки перевязывали прошивной лигатурой, дистальный участок – перевязывали. Две левые и медиальную доли печени отсекали выше уровня наложенной прошивной лигатуры. Осуществляли контроль гемостаза. Операционную рану ушивали послойно: мышцы простым обвивным швом, кожу – узловыми. В качестве шовного материала на всех этапах использовали полигидроксиацетилоную нить 4/0.

При проведении эксперимента для стимуляции репаративной регенерации печени применяли растворы цианокобаламина (конц. 500 мкг/мл), адеметионина (конц. 400 мг/мл). В I блоке исследования изучали влияние внутрибрюшинного введения адеметионина и цианокобаламина на пострезекционную регенерацию печени. В 1-й контрольной группе стимуляцию пролиферации гепатоцитов не осуществляли; во 2-й контрольной – после резекции печени вводили адеметионин внутрибрюшинно в объеме 1 мл; в опытной – цианокобаламин 1 мл. Во II блоке исследования изуча-

ли влияние интраоперационных внутривенных инъекций и внутривенного введения препаратов на пострезекционную регенерацию печени. В 1-й контрольной группе в сохраненные доли печени интраоперационно внутривенно вводили 0,9% раствор хлорида натрия в объеме 1 мл; во 2-й контрольной – адеметионин; в опытной - цианокобаламин. В III блоке исследования изучали комбинированное применение адеметионина и цианокобаламина и их влияние на пострезекционную регенерацию печени. В контрольной группе адеметионин (0,5 мл) и цианокобаламин (0,5 мл) вводили внутривенно, в опытной - внутривенное введение цианокобаламина (0,5 мл) дополняли внутривенным введением адеметионина (0,5 мл). Животных выводили из эксперимента на 1-е, 5-е, 7-е и 14-е сутки после резекции печени, выполняли гепатэктомию, проводили забор крови и материала для исследования.

Для оценки репаративных процессов применяли объективные и лабораторные методы исследования: оценку общего состояния, динамики массы печени, синдромов цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, анализ липидного профиля, оксидативного стресса, оценку экспрессии первичных и вторичных митогенов - факторов роста интерлейкин – 1β

Таблица 1. Характеристика блоков и групп исследования

Table 1. Characteristics of the study blocks and groups

Группа / Group	Характеристика группы / Characteristics of the group	Количество животных / Number of animals
I блок исследования (внутрибрюшинное введение препаратов) / I block of the study (intraperitoneal administration of drugs)		
1 контрольная / 1 control	Типичная резекция печени (ТПР) / typical liver resection	24
2 контрольная / 2 control	ТПР + внутрибрюшинное введение адеметионина / typical liver resection + intraperitoneal administration of ademethionine	24
опытная / experienced	ТПР + внутрибрюшинное введение цианокобаламина / typical liver resection + intraperitoneal administration of cyanocobalamin	24
II блок исследования (внутрипеченочное введение препаратов) / II block of the study (intrahepatic administration of drugs)		
1 контрольная / 1 control	ТПР + внутрипеченочное введение 0,9% раствор NaCl / typical liver resection + intrahepatic administration of 0,9% NaCl solution	24
2 контрольная / 2 control	ТПР + внутрипеченочное введение адеметионина / typical liver resection + intrahepatic administration of ademethionine	24
опытная / experienced	ТПР + внутрипеченочное введение цианокобаламина / typical liver resection + intrahepatic administration of cyanocobalamin	24
III блок исследования (комбинированное введение препаратов) / III block of the study (combined administration of drugs)		
контрольная / control	ТПР + внутрибрюшинное введение адеметионина и цианокобаламина / typical liver resection / typical liver resection + intraperitoneal administration of ademethionine and	24
опытная / experienced	ТПР + внутрипеченочное введение цианокобаламина + внутрибрюшинное введение адеметионина / typical liver resection + intrahepatic administration of cyanocobalamin + intraperitoneal administration of ademethionine	24

(IL-1 β) и трансформирующий ростовой фактор - β 1 (TGF- β 1).

Для математической и статистической обработки данных был использован пакет программ STATGRAPHICS Centurion 18, версия 18.1.12 (Statgraphics Technologies, Inc., США). В работе для сравнения средних значений по 8 различным группам использовался дисперсионный анализ (ANOVA). В качестве основного инструмента дисперсионного анализа применялся F-тест, который рассчитывался как отношение межгрупповой дисперсии к внутригрупповой дисперсии, и показывал, насколько значимы различия между группами. Для определения статистической значимости различий между дисперсиями использовали таблицу распределения Фишера-Снедекора. Определяли значение критической F-статистики для выбранных уровней значимости ($p = 0,05$) и степеней свободы.

Результаты и их обсуждение

1 блок исследования

В I блоке исследования наиболее быстрая нормализация общего состояния наблюдалась при внутрибрюшинном введении адеметионина (2-я контрольная группа) - у 77,8% животных на 5-е сутки после резекции печени, что превышало показатели 1-й контрольной группы на 27,8%, опытной - на 5,6%. Однако, наибольший процент восстановления исходной массы печени был зарегистрирован при внутрибрюшинном введении цианокобаламина (опытная группа) - у 85,26%, что превышало показатели 1-й контрольной группы на 9,61%, 2-й контрольной - на 3,46% (табл. 2). При этом, следует отметить, что различия между 2-й контрольной и опытной группами были статистически недостоверны.

При изучении динамики цитолитического синдрома наибольшие отклонения аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 1-е сутки были зарегистрированы в 1-й контрольной группе, во 2-й контрольной показатель АЛТ был ниже на 15,26%, в опытной - на 11,21%. Различия по показателю аспаратаминотрансфераза (АСТ) были статистически недостоверны. На 5-е сутки во 2-й контрольной группе АЛТ был ниже на 12,91%, АСТ - на 22,82% в сравнении с 1-й контрольной груп-

пой, в опытной - на 11,11% и 23,96%, соответственно. На 7-е сутки сохранялась сходная динамика. К 14-м суткам отмечалась нормализация показателей у всех животных только во 2-й контрольной группе.

Максимальные показатели холестатического синдрома были зарегистрированы на 1-е сутки после резекции печени: щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) и общий холестерин (ОХ) - в 1-й контрольной группе, общий билирубин (БЛ) - во 2-й контрольной и опытной группах. На 5-е и 7-е сутки статистически значимых различий между группами выявлено не было. На 14-е сутки после операции наблюдалась нормализация БЛ только в опытной группе, ГГТП и ОХ - только во 2-й контрольной группе. Нормализации ЩФ в группах исследования зарегистрировано не было.

При оценке показателей синдрома печеночно-клеточной недостаточности наблюдалось значительное снижение белково-синтетической функции печени и нарушение углеводного и азотистого обменов у всех животных. Общий белок (ОБ) был значительно снижен во всех группах, нормализации данного показателя к 14-м суткам не отмечали, наилучший показатель был зарегистрирован во 2-й контрольной группе - на 12,75% ниже нормы. У всех животных с 1-х по 14-е сутки наблюдалось повышение уровня глюкозы (ГЛ) крови, нормализации данного показателя зарегистрировано не было, наименьшее значение отмечали также во 2-й контрольной группе. При оценке показателей азотистого обмена нормализация уровня креатинина (КР) была зарегистрирована на 14-е сутки эксперимента у всех животных, уровень мочевины (МЧ) в крови приходил к норме только в опытной группе.

При анализе липидного профиля можно отметить нарушение жирового обмена с 1-х по 7-е сутки после резекции печени, при этом статистически значимые различия наблюдались только на 1-е сутки при сравнении опытной и 1-й контрольной групп. К 14-м суткам эксперимента показатели нормализовались у всех животных.

При оценке активности системы антиоксидантной защиты и динамики продуктов окисления (малоновый диальдегид (МДА) и 1,2-дифенилгидразин (ДФНГ)) наибольшая активность ферментативной

Таблица 2. Масса печени, зарегистрированная при выведении животного из эксперимента, г

Table 2. Liver mass recorded when the animal was removed from the experiment, g

Сутки после резекции / Day after resection	Группа / Group		
	1 контрольная / 1 control	2 контрольная / 2 control	опытная / experienced
1	5,00 \pm 0,58	4,38 \pm 0,37	5,85 \pm 1,42
5	8,65 \pm 1,53 ²	6,29 \pm 0,68 ^{1,2}	8,67 \pm 0,96 ²
7	10,32 \pm 1,52 ²	8,35 \pm 0,67 ²	11,12 \pm 3,21 ²
14	11,65 \pm 1,17 ²	10,43 \pm 0,83 ²	13,07 \pm 2,14 ²

Примечания: ¹ - достоверность различий в сравнении с 1-й контрольной группой ($p < 0,05$), ² - достоверность различий в сравнении с 1-ми сутками ($p < 0,05$)

Таблица 3. Динамика экспрессии факторов роста, пг/мл

Table 3. Dynamics of growth factor expression, pg/ml

Показатель / Indicator	1 контрольная группа / 1 control group	2 контрольная группа / 2 control group	Опытная группа / experienced group
1 сутки / 1 day			
IL-1 β	33,10 [20,67;40,33]	36,96 [30,21;43,15]	35,30 [30,15;42,15]
TGF- β 1	2242,52 [1871;2847]	1902,67 [1324;2211]	1909,69 [1245;2245]
5 сутки / 5 day			
IL-1 β	39,70 [30,12;48,22]	47,87 [41,23;56,32]	49,27 ² [41,24;55,21]
TGF- β 1	2856,00 [2480;3157]	2826,67 ² [2451;3145]	2840,17 ² [2541;3120]
7 сутки / 7 day			
IL-1 β	26,18 ² [20,48;31,22]	36,56 ¹ [30,25;45,63]	36,42 ¹ [29,89;47,16]
TGF- β 1	2991,27 [2467;3694]	2997,00 ² [2458;3641]	3015,50 ² [2451;3741]
14 сутки / 14 day			
IL-1 β	15,84 ² [10,12;19]	24,05 ² [20,14;33,12]	25,04 ^{1,2} [20,16;32,14]
TGF- β 1	1219,48 ² [1116;1362]	1272,33 [1120;1452]	1311,67 [1107;1745]

Примечания: ¹ – достоверность различий в сравнении с 1-й контрольной группой ($p < 0,05$), ² - достоверность различий в сравнении с 1-ми сутками ($p < 0,05$)

системы защиты (глутатионпероксидаза (ГП), глутатионредуктаза (ГР) и супероксиддисмутаза (СОД)) отмечалась на 5-е и 7-е сутки после резекции печени, максимальные показатели во 2-й контрольной группе, при этом наблюдали значительное снижение ДНФГ во 2-й контрольной группе на 7-е сутки в сравнении с 1-й контрольной группой.

При оценке динамики факторов роста максимальные показатели IL-1 β наблюдались на 5-е сутки после резекции печени при внутрибрюшинном введении цианокобаламина. Наибольшее значение TGF- β 1 было зарегистрировано на 7-е сутки, также в опытной группе, однако статистически значимых различий по данному показателю между группами в указанный срок отмечено не было (табл. 3).

II блок исследования

Во II блоке исследования наиболее быстрая нормализация общего состояния наблюдалась при внутрипеченочном введении цианокобаламина (опытная группа) - у 100% животных на 5-е сутки после резекции печени, что превышало показатели 1-й контрольной группы на 83,33%, 2-й контрольной – на 94,44%. Следует отметить, что к 14-м суткам в контрольных группах у 16,67% животных нормализации общего состояния не отмечали.

При оценке восстановления исходной массы печени к 14-м суткам наилучшие показатели наблюдались в опытной группе - 95,27%, что превышало показатели 1-й контрольной группы на 13,40%, 2-й контрольной – на 25,98% (табл. 4).

При изучении динамики показателей цитолитического синдрома наибольшие показатели цитолиза были зарегистрированы при внутрипеченочном введении адеметионина (2-я контрольная группа) на 5-е сутки, что превышало показатели 1-й контрольной в 1,3 и 2,9 раза, соответственно. Нормализация АСТ и АЛТ отмечалась только в опытной группе на 7-е сутки после резекции печени. К 14-м суткам сохранялась сходная динамика.

Максимальные показатели холестатического синдрома после резекции печени были зарегистрированы во 2-й контрольной группе: ЩФ – на 1-е сутки, БЛ и ГГТП – на 5-е сутки. Нормализации показателей к 14-м суткам в контрольных группах не отмечали. В опытной группе на 7-е сутки после операции отмечали нормализацию ЩФ, ГГТП и ОХ.

При оценке показателей синдрома печеночно-клеточной недостаточности наблюдалось значительное снижение белково-синтетической функции печени и нарушение углеводного и азотистого обменов у всех животных после ее резекции. В опытной группе на 7-е

Таблица 4. Масса печени, зарегистрированная при выведении животного из эксперимента, г

Table 4. Liver mass recorded when the animal was removed from the experiment, g

Сутки после резекции / Day after resection	Группа / Group		
	1 контрольная / 1 control	2 контрольная / 2 control	опытная / experienced
1	4,35 \pm 0,55	5,02 \pm 0,45	4,73 \pm 0,69
5	8,33 \pm 2,05 ²	6,28 \pm 0,44	8,60 \pm 1,39 ²
7	10,25 \pm 1,48 ²	9,52 \pm 0,88 ²	12,45 \pm 1,56 ²
14	10,68 \pm 0,98 ²	9,67 \pm 1,15 ²	14,05 \pm 2,25 ^{1,2}

Примечания: ¹ – достоверность различий в сравнении с 1-й контрольной группой ($p < 0,05$), ² - достоверность различий в сравнении с 1-ми сутками ($p < 0,05$)

Таблица 5. Динамика экспрессии факторов роста, пг/мл**Table 5.** Dynamics of growth factor expression, pg/ml

Показатель / Indicator	1 контрольная группа / 1 control group	2 контрольная группа / 2 control group	Опытная группа / experienced group
1 сутки / 1 day			
IL-1 β	21,44 [17,67;25,68]	20,37 [16,45;25,14]	34,89 ¹ [29;41,25]
TGF- β 1	2116,86 [1856;2785]	1629,67 [1124;1806]	4147,04 [3854;4562] ¹
5 сутки / 5 day			
IL-1 β	38,59 ² [31,14;47,12]	31,06 ¹ [24,21;36,15]	70,05 ^{1,2} [59,99;78,95]
TGF- β 1	2885,17 ² [2354;3214]	2237,50 ² [1854;2648]	4337,50 ¹ [4056;4751]
7 сутки / 7 day			
IL-1 β	31,43 ² [24,54;39]	24,02 [20,14;30,24]	92,68 ^{1,2} [86;101,45]
TGF- β 1	3080,33 ² [2451;3984]	2028,67 ¹ [1560;2451]	4609,34 ¹ [4282;5120]
14 сутки / 14 day			
IL-1 β	16,06 [10,25;18,21]	11,12 [7,56;15,24]	27,22 ¹ [21,59;32,15]
TGF- β 1	1371,50 ² [1169;1754]	1169,17 ² [1106;1245]	1469,06 ² [1245;2106]

Примечания: ¹ – достоверность различий в сравнении с 1-й контрольной группой ($p < 0,05$), ² - достоверность различий в сравнении с 1-ми сутками ($p < 0,05$)

сутки отмечали нормализацию уровней ГЛ, КР и МЧ. В 1-й контрольной группе наблюдалась нормализация показателей азотистого обмена, однако уровень глюкозы был повышен. Во 2-й контрольной группе все определяемые показатели синдрома печеночно-клеточной недостаточности имели выраженные отклонения. Общий белок был также снижен во всех группах, нормализации данного показателя к 14-м суткам не отмечали, наилучший показатель был зарегистрирован в опытной группе - на 8,09% ниже нормы.

При анализе липидного профиля было установлено, что нормализация более чем 50% показателей наблюдалась только в опытной группе. Наибольший дисбаланс жирового обмена наблюдался во 2-й контрольной группе.

При оценке активности системы антиоксидантной защиты и динамики изменения уровня продуктов окисления наибольшая активность ферментативной системы защиты отмечалась на 5-е и 7-е сутки после резекции печени, максимальные показатели зарегистрированы в опытной группе, при этом наблюдали значительное снижение продуктов окисления. В большей степени окислительный стресс был выражен при внутрипеченочном введении адеметионина, что подтверждалось накоплением продуктов окисления, при этом активность систем защиты была значительно снижена.

Таблица 6. Масса печени, зарегистрированная при выведении животного из эксперимента, г**Table 6.** Liver mass recorded when the animal was removed from the experiment, g

Сутки после резекции / Day after resection	Группа / Group	
	контрольная / control	опытная / experienced
1	4,45 \pm 0,39	4,65 \pm 0,29
5	7,57 \pm 1,49 ²	6,27 \pm 0,30 ²
7	9,73 \pm 1,12 ²	8,05 \pm 1,13 ²
14	11,60 \pm 0,76 ²	12,83 \pm 0,10 ^{1,2}

Примечания: ¹ – достоверность различий в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), ² - достоверность различий в сравнении с 1-ми сутками ($p < 0,05$)

Оценка динамики показателей экспрессии факторов роста демонстрировала значительное повышение показателей IL-1 β и TGF- β 1 в опытной группе - более чем в 2 раза в сравнении с 1-й контрольной группой. Во 2-й контрольной группе отмечалось снижение концентрации первичных и вторичных митогенов (табл. 5).

III блок исследования

В III блоке исследования наиболее быстрая нормализация общего состояния наблюдалась при внутрипеченочном введении цианокобаламина, дополненном внутривенным введением адеметионина (опытная группа) - у 100% животных на 5-е сутки после резекции печени, что превышало показатели контрольной группы на 22,22%. При оценке восстановления исходной массы печени к 14-м суткам наилучшие показатели наблюдались также в опытной группе - 95,04%, что превышало показатели контрольной группы на 8,67% (табл. 6).

При изучении динамики показателей цитолитического синдрома наибольшие показатели цитолиза были зарегистрированы в контрольной группе на 1-е сутки после резекции печени. Нормализация показателей отмечалась в опытной группе на 7-е сутки. На 14-е сутки в контрольной группе АЛТ приходил к норме, а АСТ превышал нормальные значения на 1,04%.

Таблица 7. Динамика экспрессии факторов роста, пг/мл

Table 7. Dynamics of growth factor expression, pg/ml

Показатель / Indicator	Контрольная группа / Control group	Опытная группа / Experienced group
1 сутки / 1 day		
IL-1 β	37,07 [31,24;41,65]	34,57 [30,25;40,12]
TGF- β 1	1854,67 [1245;2205]	3520,67 ¹ [2945;4102]
5 сутки / 5 day		
IL-1 β	52,46 ² [48,15;58,23]	62,95 ^{1,2} [58,25;70,15]
TGF- β 1	2992,17 ² [2658;3259]	3807,00 ¹ [3221;4324]
7 сутки / 7 day		
IL-1 β	38,46 ² [32,15;45,68]	80,17 ^{1,2} [71,45;88,26]
TGF- β 1	3146,50 ² [2651;3741]	4138,17 ¹ [3658;4780]
14 сутки / 14 day		
IL-1 β	25,31 [20,15;30,45]	23,05 [20,56;25,12]
TGF- β 1	1317,17 ² [1105;1452]	1385,17 ² [1203;1745]

Примечания: ¹ – достоверность различий в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), ² - достоверность различий в сравнении с 1-ми сутками ($p < 0,05$)

Нормальные показатели холестатического синдрома после резекции печени были зарегистрированы только в опытной группе: ЩФ, ГГТП, ОХ – на 7-е сутки, БЛ - на 14-е сутки. Нормализации показателей к 14-м суткам в контрольной группе не отмечали, за исключением ОХ.

При оценке показателей синдрома печеночно-клеточной недостаточности наблюдалось снижение белково-синтетической функции печени и нарушение углеводного и азотистого обменов у всех животных после ее резекции. В опытной группе на 7-е сутки отмечали нормализацию ГЛ и МЧ, на 14-е – ОБ и КР, в контрольной группе только МЧ и КР на 14-е сутки после операции.

При анализе липидного профиля нормализация более чем 50% показателей наблюдалась только в опытной группе к 7-м суткам после резекции печени, в контрольной группе только липопротеины очень низкой плотности приходили к нормальным значениям.

При оценке активности систем антиоксидантной защиты, динамики продуктов окисления, наибольшая активность ферментативной и не ферментативной систем защиты отмечалась на 5-е сутки после резекции печени в опытной группе, что привело к значительному снижению количества продуктов окисления. На 14-е сутки эксперимента МДА и ДНФГ в опытной группе были ниже на 33,28% и 71,43%, в сравнении с контрольной группой.

При оценке динамики показателей экспрессии факторов роста отмечали повышение IL-1 β и TGF- β 1 в опытной группе - на 5-е сутки показатели IL-1 β и TGF- β 1 превышали значения контрольной группы на 20,00% и 27,23%, на 7-е сутки - на 108,45% и 31,52%, соответственно (табл. 7).

Выводы

Внутрибрюшинное введение адеметионина способствует нормализации общего состояния, биохими-

ческих показателей у 77,78% животных, купированию окислительного стресса, восстановлению 75,70% от исходной массы печени к 14-м суткам, не оказывает значимого влияния на динамику факторов роста. Внутрибрюшинное введение цианокобаламина обеспечивает повышение экспрессии факторов роста IL-1 β и TGF- β 1, приводит к восстановлению 85,26% от исходной массы печени на 14-е сутки после резекции в сравнении с 1-й контрольной группой ($p < 0,05$), не оказывает значительного влияния на биохимические показатели, в т.ч. окислительный стресс.

Внутрипеченочное введение цианокобаламина приводит к снижению показателей синдромов цитолиза и холестаза, восстановлению углеводного и жирового обменов, повышению экспрессии факторов роста, приводит к восстановлению до 95,27% от исходной массы печени к 14-м суткам после резекции в сравнении с 1-й контрольной группой ($p < 0,05$). Внутрипеченочное введение адеметионина приводит к значительным нарушениям функции печени, снижению защитных антиоксидантных свойств, скорости восстановления печеночной ткани, показателей IL-1 β и TGF- β 1, в сравнении с 1-й контрольной группой ($p < 0,05$).

Наиболее эффективным является внутрипеченочное введение цианокобаламина дополненное внутрибрюшинным введением адеметионина, которое на 7-е сутки после резекции печени способствует нормализации биохимических показателей, купированию окислительного стресса, повышению ИЛ-1 β на 108,45% и TGF- β 1 на 31,23%, приводит к восстановлению 95,04% от исходной массы печени к 14 суткам после резекции, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Список литературы

1. Гальперин Э.И. Раннее восстановление функции и усиление регенерации печени и некоторых других органов (экспериментальное исследование). *Анналы хирургической гепатологии*. 2006; 11: 1: 11-23.
2. Степанова Ю.А., Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Гаврилов Я.Я., Чжао А.В., Вишневецкий В.А. Интраоперационное ультразвуковое исследование при метастазах колоректального рака в печень. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2023; 16: 2: 167-179. doi: 10.18499/2070-478X-2023-16-2-167-179
3. Альперович Б.И., Мерзликін Н.В., Сало В.Н. Роль криохирургических вмешательств при повторных операциях по поводу альвеококкоза. *Креативная хирургия и онкология*. 2012; 2: 20-24.
4. Вишневецкий В.А., Коваленко Ю.А., Андрейцева О.И., Икрамов Р.З., Ефанов М.Г., Назаренко Н.А., Тупикин К.А. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, факторов риска, профилактики и лечения. *Украинский журнал хирургии*. 2013; 3 (22):172-182.
5. Кригер А.Г., Берелавичус С.В. *Робот-ассистированные операции в абдоминальной хирургии*. Москва. 2017.
6. Мустафин А.Х., Грицаенко А.И., Погадаев В.В., Иштук Р.Р. К вопросу о резекции печени. *Креативная хирургия и онкология*. 2013; 1-2: 21-26.
7. Звездкина Е.А., Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Панченков Д.Н., Астахов Д.А., Степанова Ю.А. Ближайшие и отсроченные осложнения трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами при нерезектабельных опухолях печени. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2023; 16: 3: 212-221. doi: 10.18499/2070-478X-2023-16-3-212-221
8. Глухов А.А., Аралова М.В., Кузнецов В.А. Опыт хирургического лечения больных с нарушением пассажа желчи путем применения модифицированного метода трансдуоденальной папиллосфинктеротомии из минидоступа. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011; 4: 4: 683-692.
9. Панченков Д.Н., Алиханов Р.Б., Иванов Ю.В., Шабловский О.Р., Баранов А.В., Соловьев Н.А., Нечунаев А.А., Алексанян Г.Б. Лапароскопически ассистированная резекция печени при выраженном спаечном процессе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19: 3: 17-20.
10. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при её повреждении и их практическое значение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 18: 6: 14-21.
11. Тупикин К.А., Вишневецкий В.А. *Пострезекционная печеночная недостаточность (факторы риска, профилактика, прогноз)*. Москва. 2017; 4: 4.
12. Фёдоров В. Д., Вишневецкий В. А., Назаренко Н. А., Икрамов Р. З., Козырин И. А. Основные осложнения обширных резекций печени и пути их предупреждения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2007; 3: 20.
13. Котельникова Л.П., Китаева И.Е., Будянская И.М. Резекции печени у больных с очаговыми заболеваниями на фоне диффузных поражений. *Медицинский альманах*. 2011; 2: 75-78.
14. Тарасенко С.В., Натальский А.А., Песков О.Д., Зайцев О.В. Современные представления об этиопатогенезе печеночной недостаточности в хирургии. *Хирург*. 2014; 8: 4-11.
15. Hu C, Wu Z, Li L. Pre-treatments enhance the therapeutic effects of mesenchymal stem cells in liver diseases. *J Cell Mol Med*. 2020;24(1):40-49. doi:10.1111/jcmm.14788
16. Higgins GM, Anderson R. Experimental pathology of the liver. *Arch. Pathol.* 1931; 12: 186-202.

Информация об авторах

1. Лаптиева Анастасия Юрьевна – ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail:laptieva@mail.ru
2. Андреев Александр Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины, e-mail: sugery@mail.ru
3. Глухов Александр Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: glukhov-vm@yandex.ru
4. Шишкина Виктория Викторовна - к.м.н., доцент кафедры гистологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, директор Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, e-mail: v.v.4128069@yandex.ru
5. Остроушко Антон Петрович - к.м.н., доцент кафедры общей и амбу-

References

1. Gal'perin EI. Early restoration of function and enhanced regeneration of the liver and some other organs (experimental study). *Annals of surgical hepatology*. 2006; 11: 1: 11-23. (in Russ.)
2. Stepanova YuA, Ionkin DA, Zhavoronkova OI, Gavrilov YaYa, Zhao AV, Vishnevsky VA. Intraoperative ultrasound examination in colorectal cancer metastases to the liver. *Vestnik of Experimental and Clinical Surgery*. 2023; 16: 2: 167-179. Dpi: 10.18499/2070-478X-2023-16-2-167-179 (in Russ.)
3. Alperovich BI, Merzlikin NV, Salo VN. The role of cryosurgical interventions in repeated operations for alveococcosis. *Creative surgery and oncology*. 2012; 2: 20-24. (in Russ.)
4. Vishnevsky VA, Kovalenko YuA, Andreitseva OI, Ikramov RZ, Efanov MG, Nazarenko NA, Tupikin KA. Postresection liver failure: modern problems of definition, epidemiology, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment. *Ukrainskii zhurnal khirurgii*. 2013; 3 (22):172-182. (in Russ.)
5. Krieger AG, Berelavicius SV. Robot-assistirovannye operatsii v abdominal'noi khirurgii. Moskva. 2017. (in Russ.)
6. Mustafin AH, Gritsaenko AI, Pogadaev VV, Ishtukov RR. On the issue of liver resection. *Creative surgery and oncology*. 2013; 1-2: 21-26. (in Russ.)
7. Zvezdkina EA, Kedrova AG, Lebedev DP, Panchenkov DN, Astakhov DA, Stepanova YuA. Immediate and delayed complications of transarterial chemoembolization with drug-saturated microspheres in unresectable liver tumors. *Vestnik of Experimental and Clinical Surgery*. 2023; 16: 3: 212-221. Dpi: 10.18499/2070-478X-2023-16-3-212-221 (in Russ.)
8. Glukhov AA, Aralova MV, Kuznetsov VA. The experience of surgical treatment of patients with impaired bile passage by using a modified method of transduodenal papillosphincterotomy from a mini-access. *Vestnik of Experimental and Clinical Surgery*. 2011; 4: 4: 683-692. (in Russ.)
9. Panchenkov DN, Alikhanov RB, Ivanov YuV, Shablovsky OR, Baranov AV, Solovyov NA, Nechunaev AA, Aleksanyan GB. Laparoscopically assisted liver resection in severe adhesions. *Annals of surgical hepatology*. 2014; 19: 3: 17-20. (in Russ.)
10. Garbuzenko DV. Mechanisms of compensation of liver structure and function in case of liver damage and their practical significance. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008; 18: 6: 14-21. (in Russ.)
11. Tupikin KA, Vishnevsky VA. *Postrezektsionnaya pechenochnaya nedostatocnost' (faktory riska, profilaktika, prognoz)*. Moskva. 2017; 4: 4. (in Russ.)
12. Fedorov VD, Vishnevsky VA, Nazarenko NA, Ikramov RZ, Kozyrin IA. The main complications of extensive liver resections and ways to prevent them. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2007; 3: 20. (in Russ.)
13. Kotelnikova LP, Kitaeva IE, Budyanskaya IM. Liver resection in patients with focal diseases on the background of diffuse lesions. *Meditsinskii al'manakh*. 2011; 2: 75-78. (in Russ.)
14. Tarasenko SV, Natalsky AA, Peskov OD, Zaitsev OV. Modern ideas about the etiopathogenesis of liver failure in surgery. *Surgeon*. 2014; 8:4-11. (in Russ.)
15. Hu S, Wu Z, Li L. Pretreatment enhances the therapeutic effect of mesenchymal stem cells in liver diseases. *J Cell Mol Med*. 2020;24(1):40-49. doi:10.1111/jcmm.14788
16. Higgins GM, Anderson R. Experimental pathology of the liver. *Arch. Pathol.* 1931; 12: 186-202.

Information about the Authors

1. Anastasia Yurievna Laptiyova – assistant at the Department of General and Outpatient Surgery N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail:laptieva@mail.ru
2. Alexander Alekseevich Andreev - M.D., Professor of the Department of General and Outpatient Surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Senior Researcher Scientific Research Institute of Experimental Biology and Medicine, e-mail: sugery@mail.ru
3. Alexander Anatolievich Glukhov - M.D., Professor, head of the Department of General and Outpatient Surgery, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: glukhov-vm@yandex.ru
4. Victoria Viktorovna Shishkina - Ph.D., Associate Professor of the Department of Histology of N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Director of the Research Institute of Experimental Biology and Medicine, e-mail: v.v.4128069@yandex.ru
5. Anton Petrovich Ostroshko - Ph.D., associate Professor of the Department of Department of General and Outpatient Surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: anton@vrmgu.ru
6. Lyubov Nikolaevna Antakova - Ph.D., Senior Researcher, Scientific

латорной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: anton@vngmu.ru

6. Антакова Любовь Николаевна - к.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины, e-mail: tsvn@bk.ru

Research Institute of Experimental Biology and Medicine, e-mail: tsvn@bk.ru

Цитировать:

Лаптийва А.Ю., Андреев А.А., Глухов А.А., Шишкина В.В., Остроушко А.П., Антакова Л.Н. Интраоперационные способы стимуляции репаративной регенерации печени в эксперименте. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2023; 16: 4: 294-302. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-4-294-302.

To cite this article:

Laptiyova A.Yu., Andreev A.A., Glukhov A.A., Shishkina V.V., Ostroushko A.P., Antakova L.N. Intraoperative Options to Stimulate the Reparative Liver Regeneration in the Experiment. Journal of experimental and clinical surgery 2023; 16: 4: 294-302. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-4-294-302.