

На правах рукописи

Лаптиёва Анастасия Юрьевна

**ПОСТРЕЗЕКЦИОННАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ
ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОМ
И ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИЯХ
ЦИАНОКОБАЛАМИНА И АДЕМЕТИОНИНА
(экспериментальное исследование)**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Воронеж – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Андреев Александр Алексеевич

Официальные оппоненты:

Липатов Вячеслав Александрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова, профессор; Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, лаборатория экспериментальной хирургии и онкологии, заведующий

Марков Павел Викторович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение абдоминальной хирургии, заведующий

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» июня 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.006.02 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrngmu.ru>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Андреев Александр Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Первичные и вторичные злокачественные новообразования, травмы печени встречаются более чем у 500 млн. человек в мире, из которых один миллион умирает ежегодно [Гальперин Э.И., 2019; Восканян С.Э. и соавт., 2022]. Около 700 тыс. летальных исходов в год приходится на долю гепатоцеллюлярной карциномы и, согласно данным ВОЗ, отмечается тенденция к росту данного показателя [Альперович Б.И. и соавт., 2012; Вишне夫斯基 В.А. и соавт., 2013; Корнилов Н.Г. и соавт., 2013; Леонов С.Д. и соавт., 2014; Botea F. et al., 2022]. Вторичные злокачественные новообразования печени встречаются у каждого четвертого онкологического пациента, при этом 60% из них показано выполнение резекции печени [Тарасенко С.В. и соавт., 2014; Кригер А.Г., 2017, Чжао А.В. и соавт., 2019]. Число травматических повреждений органов брюшной полости также не имеет тенденции к снижению, кроме того, данная патология остается социально значимой, так как в возрасте до 40 лет сочетанные повреждения являются одной из ведущих причин смертности, нарушения трудоспособности и инвалидизации населения [Назыров Ф.Г. и соавт., 2015; Zhang L. et al., 2022; Пархисенко Ю.А. и соавт., 2023].

Для пациентов с очаговыми образованиями и травмами печени оперативное вмешательство остается ведущим методом радикального лечения [Вишне夫斯基 В.А. и соавт., 2013; Мустафин А.Х. и соавт., 2013; Кригер А.Г. и соавт., 2017; Silva A.B.S. et al., 2022]. Несмотря на широкое применение консервативных подходов в гепатологии, внедрение миниинвазивных эндовидеолaparоскопических и рентгенэндovasкулярных хирургических технологий, основным, и наиболее распространенным, методом лечения является резекция печени [Назыров Ф.Г. и соавт., 2015; Гринцов А.Г. и соавт., 2021]. В связи с особенностями топографии печени, сложностью обеспечения полноценного видеолaparоскопического доступа к отдельным ее сегментам, основой хирургической гепатологии продолжают оставаться открытые вмешательства [Панченков Д.Н. и соавт., 2017; Патютко Ю.И. и соавт., 2021].

Высокая летальность после обширных резекций печени чаще связана с кровопотерей, а также интоксикацией, обусловленной печеночной недостаточностью [Тупикин К.А. и соавт., 2017; Патютко Ю.И. и соавт., 2021]. Кроме того, функциональное состояние печеночной ткани в предоперационном периоде, наличие хронических заболеваний печени также оказывают значительное влияние на сроки репаративной регенерации и реабилитации пациентов [Назыров Ф.Г. и соавт., 2015; Гринцов А.Г. и соавт., 2021]. На сегодняшний день пострезекционная печеночная недостаточность, по данным литературы, встречается в 32–60% наблюдений и риск ее развития связан с несколькими факторами [Вишне夫斯基 В.А. и соавт., 2013; Чжао А.В. и соавт., 2019; Алиханов Р.Б. и соавт., 2020; Шабунин А.В. и соавт., 2023]. Прежде всего, это дисфункция паренхимы печени, которая может быть обусловлена исходными дистрофическими или цирротическими изменениями, гипоксией циркуляторного, гемического или смешанного характера, недостаточным оставшимся объемом

печеночной ткани, повреждением желчных протоков [Марков П.В., 2015; Тупикин К.А. и соавт., 2017; Гальперин Э.И., 2019;].

Таким образом, на современном этапе развития медицины, поиск новых методов стимуляции репаративной регенерации печени остается актуальной задачей хирургии, решение которой позволит сократить сроки регенерации печеночной ткани, снизить риск развития послеоперационной печеночной недостаточности, сократить сроки госпитализации и реабилитации после обширных резекций.

Степень разработанности темы исследования

Операции на печени являются травматичными и технически сложными, что обусловлено обширным повреждением печеночной ткани с выраженной реакцией организма, а также возможностью развития тяжелых интра- и послеоперационных осложнений в 6–36% случаев [Панченков Д.Н. и соавт., 2014; Иванов Ю.В. и соавт., 2019; Алиханов Р.Б. и соавт., 2020; Степанова Ю.А. и соавт., 2022].

На сегодняшний день, в целях профилактики и лечения печеночной недостаточности при проведении пред- и послеоперационной терапии широко применяют различные гепатопротекторные препараты, в частности адеметионин, а также комплекс витаминов, в состав которых входит, в том числе, цианокобаламин [Фёдоров В.Д. и соавт., 2007; Колесник И.М. и соавт., 2015; Spence J.D. et al., 2023]. Однако, существующие способы профилактики печеночной дисфункции, позволяющие активировать пролиферацию гепатоцитов в раннем послеоперационном периоде, зачастую обладают недостаточной эффективностью [Тарасенко С.В. и соавт., 2014; Ельчанинов А.В. и соавт., 2016; Липатов В.А. и соавт., 2020].

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Разработать способ стимуляции пострезекционной регенерации печени, основанный на интраоперационных внутripеченочном и внутрибрюшинном введениях цианокобаламина и адеметионина, и устройство для его осуществления.
2. Изучить влияние внутрибрюшинных введений цианокобаламина и адеметионина на течение послеоперационного периода, динамику восстановления массы печени, лабораторных показателей, в т.ч. окислительного стресса, экспрессии факторов роста TGF- β 1 и IL-1 β , морфологические характеристики ткани печени.
3. Исследовать влияние внутripеченочного введения цианокобаламина и адеметионина на восстановление массы печени, ее функциональной активности, лабораторные показатели, в т.ч. окислительного стресса, факторы роста TGF- β 1 и IL-1 β , пролиферативную активность гепатоцитов, развитие фиброзных и воспалительных изменений.
4. Оценить эффективность способа внутripеченочного введения цианокобаламина дополненного внутрибрюшинным применением адеметионина, его воздействие на динамику синдромов цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной

недостаточности, окислительного стресса, экспрессии факторов роста TGF- β 1 и IL-1 β , морфологические характеристики ткани печени.

Научная новизна исследования

Разработан и экспериментально обоснован способ стимуляции пострезекционной репаративной регенерации печени, основанный на интраоперационном внутripеченочном введении цианокобаламина (патент RU 2720451 C1) и внутripбрюшинном применении адеметионина.

Разработано устройство для введения лекарственных препаратов (патент RU 213859 U1), позволяющее осуществлять внутripеченочное и внутripбрюшинное введения.

Показано, что разработанный способ внутripеченочного введения цианокобаламина с внутripбрюшинным применением адеметионина способствует нормализации биохимических показателей у всех животных, восстановлению массы печени после резекции к 14-м суткам на 8,67% больше, в сравнении с внутripбрюшинным введением обоих препаратов ($p < 0,05$).

Доказано, что применение после резекции печени внутripеченочного введения цианокобаламина приводит к снижению показателей цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, повышению экспрессии TGF- β 1 и IL-1 β , росту пролиферативной активности гепатоцитов в 3,84 раза, восстановлению массы печени после резекции к 14-м суткам на 13,4% больше, в сравнении с внутripеченочным введением 0,9% раствора NaCl ($p < 0,05$).

Установлено, что интраоперационное внутripеченочное введение адеметионина (патент RU 2023129221 A) приводит к достоверному повышению показателей воспаления, цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности, снижению показателей антиоксидантной защиты, гистологически подтвержденному развитию фиброзных и воспалительных изменений ткани печени.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан способ пострезекционной интраоперационной стимуляции репаративной регенерации печени с использованием цианокобаламина и адеметионина.

Разработано устройство, позволяющее осуществлять внутripеченочное и внутripбрюшинное введения лекарственных препаратов.

Создана база литературных данных, отражающая современные сведения о пострезекционной печеночной недостаточности (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022622163).

Обоснована безопасность и эффективность интраоперационных внутripеченочного и внутripбрюшинного введений цианокобаламина, внутripбрюшинного применения адеметионина с помощью разработанного устройства при резекции ~ 70% массы печени.

Получены результаты, демонстрирующие, что внутripеченочное введение адеметионина оказывает угнетающее воздействие на гепатоциты (снижение количества митозов на 48,38%) и стимулирующее – на фибробласты (развитие фиброзных и цирротических изменений печени).

Доказана высокая эффективность внутрипеченочного введения цианокобаламина с внутрибрюшинным применением адеметионина, что подтверждается восстановлением печени до 95,04% от исходной массы к 14-м суткам после ее резекции, отсутствием фиброзных и воспалительных изменений, в сравнении с внутрибрюшинным введением обоих препаратов.

Методология и методы исследования

Научная работа представляет собой проспективное рандомизированное экспериментальное исследование. Объектом исследования явилась разработка способа стимуляции репаративной регенерации печени интраоперационными внутрипеченочным и внутрибрюшинным введениями цианокобаламина и адеметионина, и изучение эффективности его применения. Для решения поставленных задач предложен дизайн исследования с использованием следующих методов: объективных, лабораторных (биохимических, иммуноферментных), морфологических (гистологических, иммуногистохимических) и статистических. Животные были стандартизированы по полу, возрасту и массе тела, общее количество животных составило 192 крысы линии Wistar (самцы). Исследование выполнено в трех блоках: в I блоке изучали влияние внутрибрюшинного введения цианокобаламина и адеметионина, во II блоке – внутрипеченочного, в III блоке – комбинированного введения данных препаратов на пострезекционную регенерацию печени.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными этическими нормами, принципами и правилами доказательной медицины, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Достоверность и обоснованность результатов

Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы обеспечиваются подробным и качественным анализом достаточного объема теоретического материала, в том числе, отечественных и зарубежных источников по теме исследования; достаточной численностью и репрезентативностью экспериментальных групп исследования; применением актуальных методов диагностики; количественным и качественным анализом эмпирических данных; подтверждением достоверности полученных результатов с использованием современных методов медицинской статистики.

Основные положения, выносимые на защиту:

Применение разработанного способа внутрипеченочного введения цианокобаламина с внутрибрюшинным введением адеметионина способствует нормализации биохимических показателей на 7-е сутки после резекции печени, купированию окислительного стресса, повышению IL-1 β на 108,45% и TGF- β 1 на 31,23%, пролиферативной активности гепатоцитов на 68,84%, что приводит к восстановлению массы печени после резекции к 14-м суткам на 8,67% больше, в сравнении с внутрибрюшинным введением обоих препаратов ($p < 0,05$).

Выполнение внутрипеченочного введения цианокобаламина приводит к снижению показателей синдромов цитолиза и холестаза, восстановлению углеводного и жирового обменов, повышению экспрессии факторов роста,

пролиферативной активности гепатоцитов в 3,84 раза, восстановлению массы печени после резекции к 14-м суткам на 13,4% больше, в сравнении с внутripеченочным введением 0,9% раствора NaCl ($p < 0,05$).

Внутripеченочное введение адеметионина приводит к повышению показателей цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности, снижению защитных антиоксидантных свойств, показателей IL-1 β и TGF- β 1, развитию фиброзных и воспалительных изменений, в сравнении с внутripеченочным введением 0,9% раствора NaCl ($p < 0,05$).

Применение разработанного устройства, позволяющего осуществлять внутripеченочное и внутривбрюшинное введение лекарственных препаратов с контролем глубины, скорости и давления раствора является методологически и технически обоснованным.

Личный вклад автора

Автор провел анализ отечественной и иностранной литературы, обобщил полученные результаты и составил базу данных по теме исследования. Диссертант является соавтором способа стимуляции репаративной регенерации печени и устройства для его осуществления. Автор выполнил исследования, посвященные изучению динамики и особенностей репаративной регенерации печени при интраоперационном внутripеченочном и внутривбрюшинном введениях цианокобаламина и адеметионина. Результаты экспериментальных исследований обобщены в трех главах диссертации. Диссертантом самостоятельно проведены анализ и статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, которые полностью соответствуют содержанию диссертации; подготовлены к публикации статьи по теме диссертационной работы, представлены результаты исследования на научно-практических конференциях.

Отдельные этапы научного исследования выполнены диссертантом в рамках гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ (НШ-2552.2020.7, соисполнитель), Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, в рамках грантовой поддержки по программам «УМНИК» (договор №16803ГУ/2021, исполнитель) и «Студенческий стартап» (договор №1510ГССС15-L/8798, исполнитель). Вклад автора при проведении исследования, подготовке публикаций, актов внедрения и патентов превышает 90%.

Внедрение результатов исследования

Диссертация выполнена на кафедре общей и амбулаторной хирургии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор А.А. Глухов) ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор И.Э. Есауленко).

Результаты диссертации внедрены и используются в работе Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины (директор – к.м.н., доцент В.В. Шишкина), учебном процессе на кафедре общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), а именно: пунктам 4. «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» и 6. «Экспериментальная и клиническая разработка современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических».

Апробация работы

Отдельные этапы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на 27 конференциях различных уровней, в том числе 14 международных: очно (Курск, 2019, 2021; Воронеж, 2021, 2022, 2023, 2024; Москва, 2022, 2023), онлайн (Китай, Харбин, 2021; Оренбург, 2022; Казахстан, Астана, 2022; Узбекистан, Андижан, 2022; Республика Беларусь, Минск, 2023). В 2022 году работа также была представлена на XXX Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Москва, 2022), Всероссийском съезде хирургов (Москва, 2022). Апробация диссертации состоялась 5 марта 2024 года на межкафедральном совещании ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Научное исследование отмечено 10 дипломами, в том числе, дипломами I степени Алмазовского молодежного медицинского форума (Санкт-Петербург, 2022), Международной научно-практической конференции молодых ученых медиков (Воронеж, 2022), Международного медицинского форума «Эстафета вузовской науки» (Москва, 2023), Всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (Москва, 2023).

Проведенные изыскания в рамках диссертационной работы позволили автору стать победителем конкурсов Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере по программам «УМНИК» (Москва, 2020) и «Студенческий стартап» (Москва, 2023), стать лауреатом премий Правительства и Министерства образования Воронежской области (2022, 2023).

Публикация результатов исследования в научной печати

По теме диссертации опубликованы 10 статей, из них 2 в базах данных Scopus и Web of Science, 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получены 2 патента РФ на изобретение (RU 2720451 C1, RU 2023129221 A), патент на полезную модель (RU 213859 U1); свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022622163.

Связь с планом научных исследований

Работа выполнена согласно плану НИР ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России в рамках комплексной темы (номер государственной регистрации 121060700037-3).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав (в том числе обзор литературы, материал и методы исследования, 3-х глав, посвященных результатам собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Текст диссертации изложен на 154 страницах компьютерного текста,

иллюстрирован 35 рисунками и 40 таблицами. Список литературы включает 158 источников, в том числе 112 русскоязычных и 46 иностранных работ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Научная 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 осуществляли типичную резекцию печени (ТРП) ~ 70% исходного объема печени, согласно модели предложенной G. Higgins и R. Anderson. Рандомизация животных выполнялась с использованием метода конвертов. Исследование проведено в трех блоках, 8 группах – 5 контрольных и 3 опытных. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

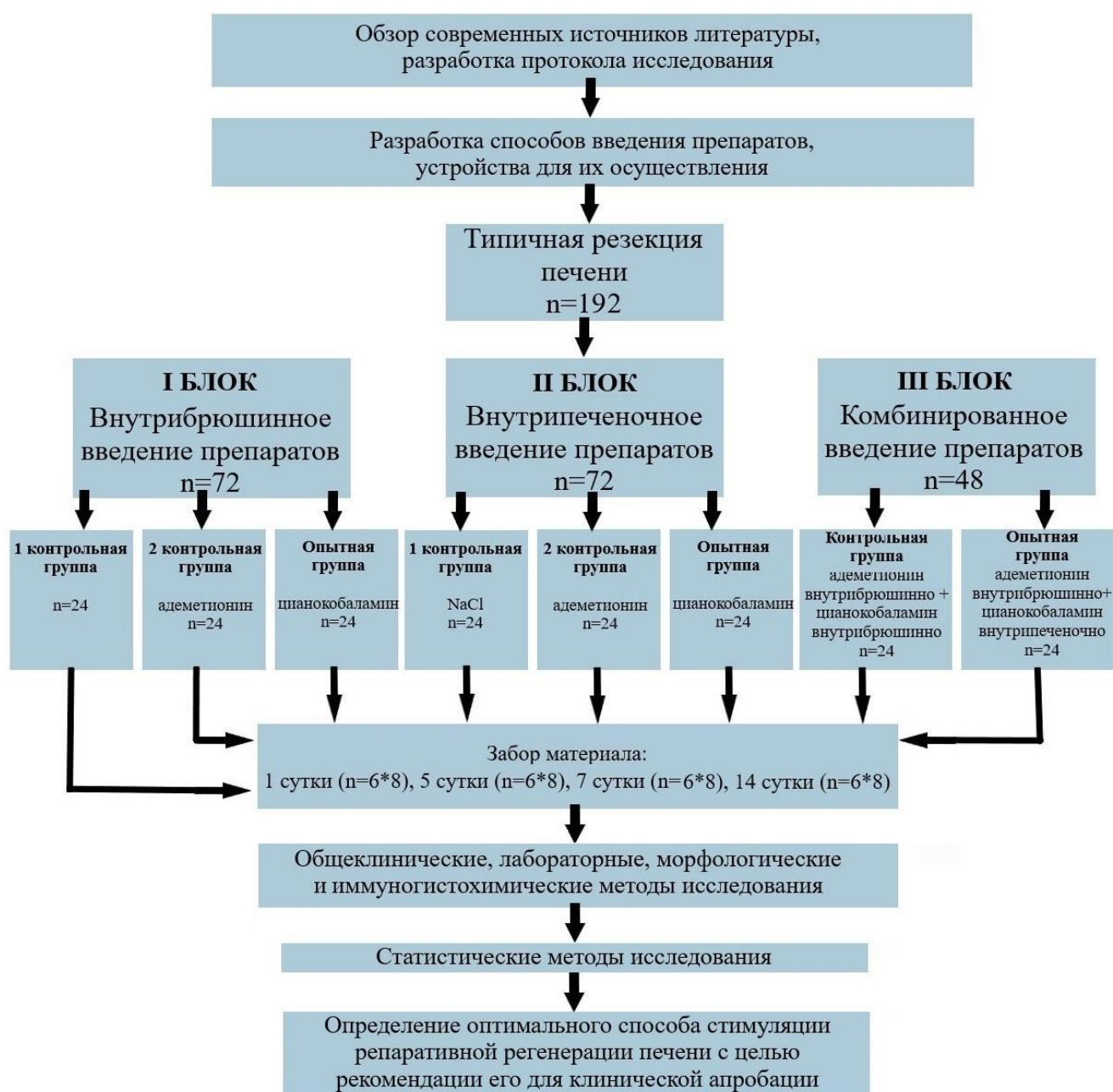


Рисунок 1 – Дизайн исследования

При проведении эксперимента 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 1,0 мл; в опытной – цианокобаламин (1,0 мл).

Во II блоке исследования изучали влияние интраоперационного внутривенного введения препаратов на пострезекционную регенерацию печени. В 1-й контрольной группе в сохраненные доли печени интраоперационно внутривенно вводили 0,9% раствор NaCl в объеме 1,0 мл; во 2-й контрольной – адеметионин (1,0 мл); в опытной – цианокобаламин (1,0 мл).

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 внутрибрюшинно, в опытной – внутривенное введение цианокобаламина (0,5 мл) дополняли внутрибрюшинным 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, лабораторные, морфологические и иммуногистохимические методы исследования. Объективные методы включали оценку общего состояния животных, динамики массы печени. Оценка общего состояния животных выполнена на основании шкалы, предложенной В.А. Липатовым и соавт. Оценка динамики восстановления массы печени после резекции по была выполнена по формуле: $M_{исх} = M_{рез} * 3/2$, где $M_{исх}$ – исходная масса печени, $M_{рез}$ – масса резецированных долей печени.

Биохимические методы исследования включали в себя оценку синдромов цитолиза (аспартатаминотрансфераза /АСТ/, аланинаминотрансфераза /АЛТ/); холестаза (билирубин общий /БЛ/, щелочная фосфатаза /ЩФ/, гаммаглутамилтранспептидаза /ГГТП/, общий холестерин /ОХ/); печено-клеточной недостаточности (общий белок /ОБ/, глюкоза /ГЛ/, креатинин /КР/, мочевины /МЧ/, анализ липидного профиля – триглицериды /ТГ/, липопротеины высокой плотности /ЛПВП/, липопротеины низкой плотности /ЛПНП/, липопротеины очень низкой плотности /ЛПОНП/, коэффициент атерогенности /КАГ/); окислительного стресса (глутатионпероксидаза /ГП/, глутатионредуктаза /ГР/, супероксиддисмутаза /СОД/, SH-группы /GSH/, малоновый диальдегид /МДА/, производные 2,4-динитрофенилгидразин /ДНФГ-производные/). С целью оценки в сыворотке крови динамики факторов роста IL-1 β и TGF- β 1 выполняли иммуноферментное исследование.

Морфологический анализ включал в себя: изучение структуры срезов печеночной ткани, окрашенных гематоксилином и эозином; идентификацию ретикулярных и коллагеновых волокон в строме печени с помощью

гистохимических протоколов (окрашивание по Массону-Голднеру, импрегнация серебром); идентификацию тучных клеток в срезах печени, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Иммуногистохимическое исследование выполняли путем оценки индекса пролиферации гепатоцитов с помощью иммуноморфологической детекции белка Ki-67.

Для статистической обработки данных был использован пакет программ STATGRAPHICS Centurion 18, версия 18.1.12 (Statgraphics Technologies, Inc., США). 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 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.

Моделирование резекции печени. Во всех группах выполняли типичную резекцию печени (~ 70% объема), согласно модели, предложенной G. Higgins и R. Anderson. Операцию осуществляли под внутримышечным наркозом препаратом «Золетил-100» в дозе 8 мкг/кг в асептических условиях. В качестве хирургического доступа использовали верхнюю срединную лапаротомию. Выполняли резекцию левых и медиальной долей печени. Осуществляли контроль гемостаза. Операционную рану ушивали послойно с использованием полигидроксиацетиловой нити 4/0.

Устройство для инъекционного введения лекарственных препаратов. Устройство состоит из силового механизма, емкости для препарата, соединенной с опорной полостью, впускного и выпускного клапанов, регулятора выдавливаемого объема препарата. Устройство имеет блок управления и индикации температуры, давления и скорости введения препарата (рис. 2).



Рисунок 2 – Устройство для инъекционного введения лекарственных препаратов с насадкой для выполнения внутривенных инъекций

При проведении эксперимента использовали насадки для выполнения внутривенных инъекций с 9 иглами «G28» и для ирригационного введения лекарственных препаратов.

Интраоперационное внутрибрюшинное введение цианокобаламина и адеметионина (I блок исследования). После резекции левых и медиальной долей печени в операционную рану устанавливали ранорасширитель, что позволяло обеспечить достаточную визуализацию. Внутрибрюшинное введение цианокобаламина осуществляли с помощью устройства для инъекционного введения лекарственных препаратов, выполняли орошение брюшной полости раствором цианокобаламина общим объемом 1,0 мл, при этом избегали нанесения раствора на оставшиеся доли печени. Внутрибрюшинное введение адеметионина в объеме 1,0 мл выполняли аналогичным образом.

Интраоперационное внутривенное введение цианокобаламина и адеметионина (II блок исследования). После резекции левых и медиальной долей печени в операционную рану устанавливали ранорасширитель, что позволяло визуализировать поверхность оставшихся долей печени. В паренхиме оставшихся долей печени с помощью насадки с 9 иглами производили инъекции лекарственного препарата общим объемом 1,0 мл. Глубина введения составляла 2-3 мм, что обеспечивало минимальную травматизацию печеночной ткани, предупреждало повреждение сосудов, однако не вызывало отслоение капсулы печени. Расстояние между иглами было фиксированным и составило 5 мм, что позволило обеспечить равномерное распределение препарата в ткани печени.

Способ интраоперационного комбинированного введения цианокобаламина и адеметионина (III блок исследования). После резекции левых и медиальной долей печени в операционную рану устанавливали ранорасширитель, что позволяло визуализировать поверхность оставшихся долей печени. С помощью устройства для инъекционного введения лекарственных препаратов в паренхиме долей печени производили 9 инъекций цианокобаламина общим объемом 0,5 мл. Глубина введения игл составляла 2-3 мм, расстояние между иглами было стандартизировано и составило 5 мм. После этого выполняли орошение брюшной полости раствором адеметионина в объеме 0,5 мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

При изучении динамики цитолитического синдрома к 14-м суткам было отмечено, что нормализация показателей у всех животных отмечалась только во 2-й контрольной группе. Максимальные показатели холестатического синдрома были зарегистрированы на 1-е сутки после резекции печени. Наибольшие значения ЩФ, ГГТП и ОХ отмечались в 1-й контрольной группе, 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 нормализация БЛ наблюдалась 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, нарушение углеводного и азотистого обменов у всех животных, к 14-м суткам нормализации показателей не отмечали, исключение составили уровень КР и МЧ в опытной группе. На 14-е сутки наибольшие значения ОБ зарегистрированы во 2-й контрольной группе. При анализе липидного профиля отмечали нарушение жирового обмена с первых по 7-е сутки после резекции печени, при этом статистически значимые различия наблюдались только на 1-е сутки при сравнении данных опытной и 1-й контрольной групп. К 14-м суткам эксперимента показатели нормализовались у всех животных.

При оценке активности систем антиоксидантной защиты и динамики уровня продуктов окисления наибольшая активность ферментативной системы защиты отмечалась на 5-е и 7-е сутки после резекции печени во 2-й контрольной группе, при этом наблюдали значительное снижение ДНФГ.

При оценке динамики экспрессии факторов роста максимальные значения IL-1 β были выявлены на 5-е сутки, TGF- β 1 – на 7-е сутки после резекции печени при внутрибрюшинном введении цианокобаламина.

При оценке результатов морфологических и иммуногистохимических методов в I блоке исследования было выявлено отсутствие выраженного влияния внутрибрюшинного введения адеметионина и цианокобаламина на вступление малоактивных клеток в митотический цикл, отсутствие фиброзных и воспалительных изменений в ткани печени, что подтверждалось недостоверными различиями между группами при подсчете количества двуядерных гепатоцитов, ретикулярных и коллагеновых волокон, тучных клеток.

Таким образом, исследования, проведенные в I блоке, демонстрируют преимущественное влияние внутрибрюшинного введения адеметионина на восстановление функциональной активности печени, что сопровождается снижением показателей синдромов цитолиза, холестаза, окислительного стресса, частичным восстановлением белково-синтетической функции печени и нормализацией общего состояния у 77,8% животных на 5-е сутки после операции. Внутрибрюшинное введение цианокобаламина оказывает преимущественное влияние на азотистый обмен, повышение экспрессии факторов роста IL-1 β и TGF- β 1, пролиферативную активность гепатоцитов, что приводит к восстановлению 85,26% массы печени на 14-е сутки после резекции. Полученные результаты обусловлены различными механизмами действия данных препаратов.

Адеметионин улучшает состояние клеточной стенки гепатоцитов, препятствует цитолизу и перекисному окислению липидов и белков, восстанавливает состояние фосфолипидов и белков-гистонов.

Цианокобаламин, в свою очередь, способствует активации первичных и вторичных митогенов, декомпактизации примембранного хроматина и вступлению гепатоцитов в митоз, тем самым стимулируя пострезекционную регенерацию как за счет пролиферации, так и гипертрофии клеток. Однако, при его внутрибрюшинном введении происходит распространение препарата с кровотоком и снижение его воздействия в результате депонирования в легких.

Результаты II блока исследования. Во II блоке исследования на 5-е сутки после резекции печени нормализация общего состояния наблюдалась при внутривнутрипеченочном введении цианокобаламина (опытная группа) у всех животных, что превышало показатели 1-й контрольной группы (внутрипеченочное введение NaCl) на 83,33%, 2-й контрольной (внутрипеченочное введение адеметионина) – на 94,44%. Следует отметить, что к 14-м суткам в каждой из контрольных групп нормализации общего состояния у 16,67% животных не отмечали.

При оценке восстановления 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%.

Наибольшие показатели цитолиза были зарегистрированы на 5-е сутки эксперимента при внутривнутрипеченочном введении адеметионина. Нормализация АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП и ОХ на 7-е сутки после резекции печени отмечалась только в опытной группе. При оценке показателей синдрома печеночно-клеточной недостаточности наблюдалось значительное снижение белково-синтетической функции печени и нарушение углеводного и азотистого обменов у всех животных. В опытной группе на 7-е сутки отмечали нормализацию уровней ГЛ, КР и МЧ. Общий белок к 14-м суткам после операции был значительно снижен во всех группах, при этом лучший результат был зарегистрирован в опытной группе – на 8,09% ниже нормы. Наибольшая активность ферментативной системы антиоксидантной защиты отмечалась на 5-е и 7-е сутки после резекции печени в опытной группе, при этом наблюдали значительное снижение продуктов окисления. В большей степени окислительный стресс был выражен при внутривнутрипеченочном введении адеметионина.

Динамика показателей экспрессии факторов роста демонстрировала повышение более чем в 2 раза показателей IL-1 β и TGF- β 1 в опытной группе, в сравнении с 1-й контрольной группой. Во 2-й контрольной группе отмечалось снижение концентрации первичных и вторичных митогенов.

При оценке результатов морфологических и иммуногистохимических методов исследования на 14-е сутки после резекции при внутривнутрипеченочном введении цианокобаламина было выявлено повышение пролиферативной активности гепатоцитов, индекса пролиферации Ki-67 в 3,84 раза, в сравнении с 1-й контрольной группой (рис. 3, 4), а также отсутствие фиброзных изменений в печени.

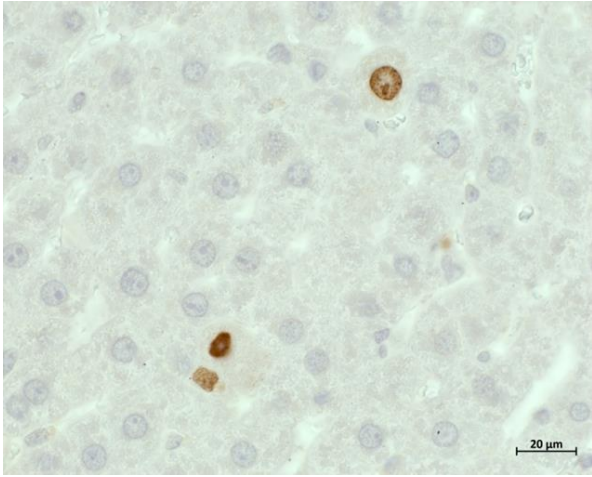


Рисунок 3 – 1 контрольная группа. Ткань печени с Ki-67-позитивными ядрами гепатоцитов. 5-е сутки. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: иммуногистохимическое окрашивание белка Ki-67. x20

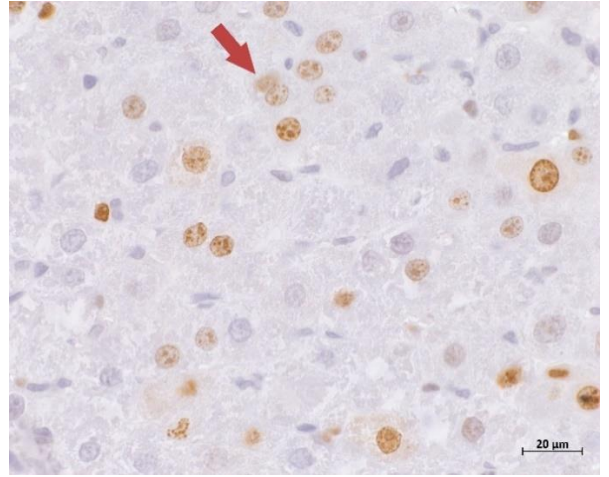


Рисунок 4 – Опытная группа. Ткань печени с Ki-67-позитивными ядрами гепатоцитов, увеличение их количества. Стрелкой отмечен двуядерный гепатоцит с Ki67-позитивными ядрами 5-е сутки. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: иммуногистохимическое окрашивание белка Ki-67. x20

Отмечалось негативное влияние внутрипеченочного введения адеметионина на печеночную ткань, снижение количества митозов на 48,38%, в сравнении с 1-й контрольной группой, а также развитие фиброзных (рис. 5, 6), цирротических и воспалительных (рис. 7, 8) изменений.

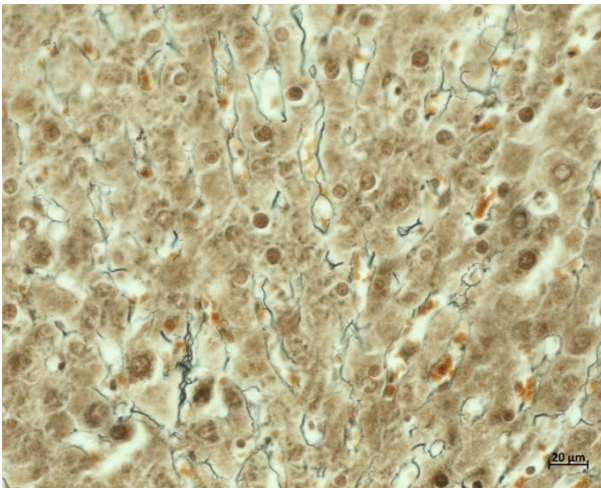


Рисунок 5 – 1 контрольная группа. Ткань печени с ретикулярными волокнами. 14-е сутки. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: импрегнация серебром. x20.

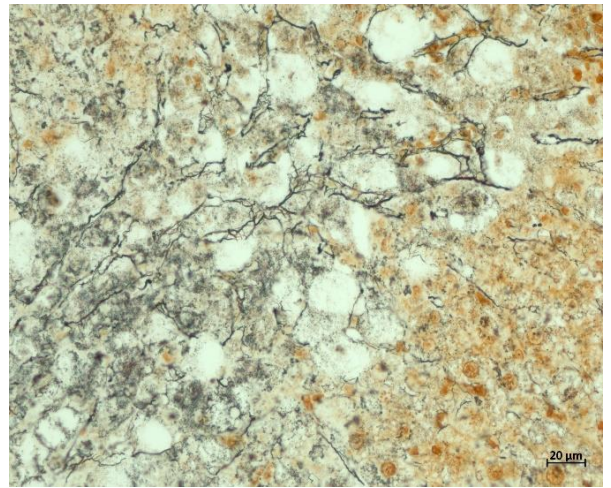


Рисунок 6 – 2 контрольная группа. Ткань печени с утолщенными ретикулярными волокнами, формирование плотной ретикулярной сети. 14-е сутки. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: импрегнация серебром. x20

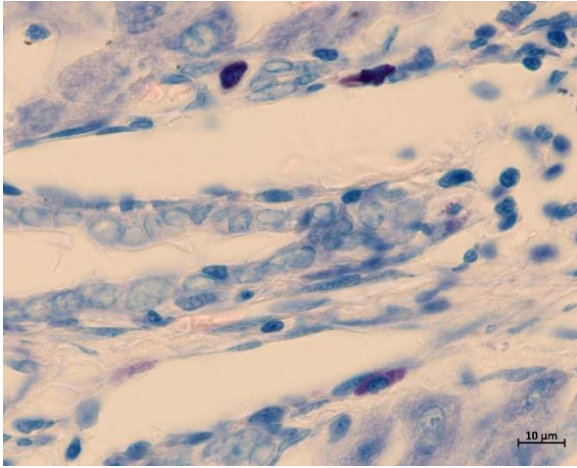


Рисунок 7 – 1 контрольная группа. Ткань печени с единичными тучными клетками. 7-е сутки. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: окрашивание по Романовскому-Гимзе. x10

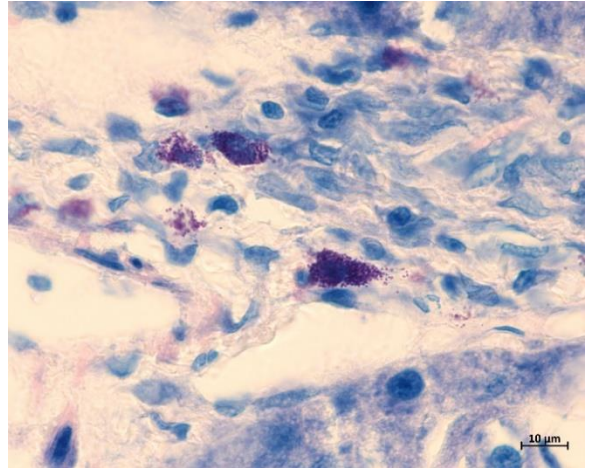


Рисунок 8 – 2 контрольная группа. Ткань печени с множественными тучными клетками. 7-е сутки. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: окрашивание по Романовскому-Гимзе. x10

При окрашивании по Массону-Голднеру оценивали расположение, размер и количество коллагеновых волокон в строме печени. Изменения структуры печеночной ткани не было выявлено в 1-й контрольной и опытной группах. При внутрипеченочном введении адеметионина (2-я контрольная группа) отмечалось увеличение количества и утолщение коллагеновых волокон, а также формирование периваскулярного фиброза (рис. 9, 10).

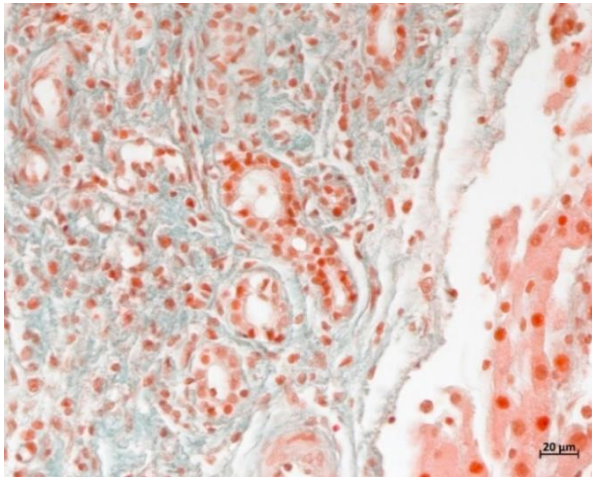


Рисунок 9 – 1 контрольная группа. Ткань печени с типично расположенными, не утолщенными коллагеновыми волокнами. 14-е сутки. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: окрашивание по Массону-Голднеру. x20

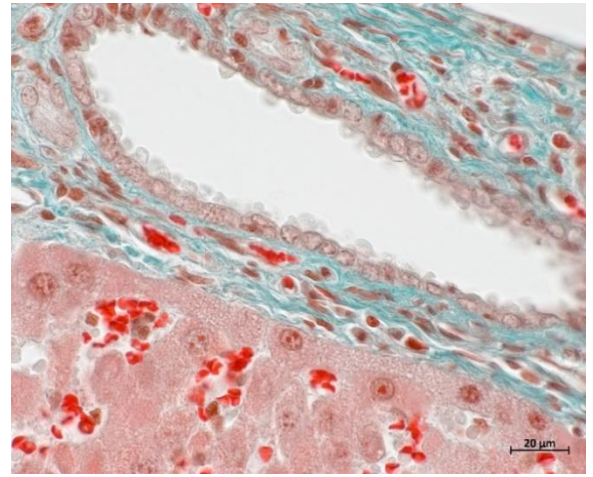


Рисунок 10 – 2 контрольная группа. Ткань печени с измененными коллагеновыми волокнами. Количество коллагеновых волокон увеличено, периваскулярный фиброз. 14-е сутки. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: окрашивание по Массону-Голднеру. x20

Таким образом, исследования, проведенные во II блоке, демонстрируют, что при внутрипеченочном введении цианокобаламина наблюдается практически полная нормализация показателей синдромов цитолиза и холестаза, восстановление углеводного и жирового обменов, снижение окислительного стресса, повышение экспрессии факторов роста, пролиферативной активности гепатоцитов в 3,84 раза, что приводит к восстановлению до 95,27% от исходной массы печени к 14-м суткам после резекции. Полученные результаты, вероятнее всего, связаны с направленным транспортом цианокобаламина в печень и возможностью его локального воздействия, это приводит к активации хроматина в ядрах гепатоцитов, повышению синтеза метильных групп и процессов метилирования ДНК, что стимулирует пролиферативную активность гепатоцитов и вступление в митоз даже малоактивных клеток. Наблюдается быстрое восстановление массы печени и, как результат, восстановление ее функциональной активности и защитных свойств. При внутрипеченочном введении адеметионина выявлены значительные нарушения функции печени, которые не восстанавливались к 14-м суткам после резекции, снижение защитных антиоксидантных свойств, показателей IL-1 β и TGF- β 1, а также развитие фиброзных, цирротических и воспалительных изменений печени. Полученные данные могут быть связаны с изменением внутренней среды клетки при внутрипеченочном введении адеметионина и, как результат, наличием выраженных воспалительных изменений, которые приводят к замещению ткани печени соединительной тканью с развитием фиброзных и цирротических процессов.

Результаты III блока исследования. В III блоке исследования нормализация общего состояния наблюдалась на 5-е сутки после операции при применении способа внутрипеченочного введения цианокобаламина с внутрибрюшинным введением адеметионина (опытная группа) – у всех животных, что превышало показатели контрольной группы (внутрибрюшинное введение адеметионина и цианокобаламина) на 22,22%. При оценке восстановления массы печени к 14-м суткам максимальные показатели наблюдались также в опытной группе – 95,04% от исходной (табл. 1).

Таблица 1 – Динамика средней массы печени в опытной и контрольной группах исследования, г

Группа	Сутки после резекции			
	1	5	7	14
Контрольная	4,45 \pm 0,39	7,57 \pm 1,49 ²	9,73 \pm 1,12 ²	11,60 \pm 0,76 ²
Опытная	4,65 \pm 0,29	6,27 \pm 0,30 ²	8,05 \pm 1,13 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)

При изучении динамики показателей цитолитического синдрома наибольшие значения были зарегистрированы в контрольной группе на 1-е сутки после

резекции печени. Нормализация показателей отмечалась в опытной группе на 7-е сутки, в контрольной – на 14-е сутки. Нормализация параметров холестатического синдрома после резекции печени была зарегистрирована только в опытной группе: ЩФ, ГГТП, ОХ – на 7-е сутки, БЛ – на 14-е сутки. При оценке показателей синдрома печеночно-клеточной недостаточности наблюдалось снижение белково-синтетической функции печени и нарушение углеводного и азотистого обменов у всех животных. В опытной группе на 7-е сутки отмечали нормализацию ГЛ и МЧ, на 14-е сутки – 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.

Наибольшая активность ферментативной и неферментативной 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 показатели МДА и ДНФГ в опытной группе были ниже на 33,28% и 71,43%, в сравнении с данными контрольной группой.

Оценка динамики показателей экспрессии факторов роста демонстрирует значительное повышение IL-1 β и TGF- β 1 в опытной группе - на 5-е сутки данные показатели превышали значения контрольной группы на 20,00% и 27,23%, на 7-е сутки - на 108,45% и 31,52%, соответственно (табл. 2).

Таблица 2 – Динамика показателей факторов роста IL-1 β и TGF- β 1 в опытной и контрольной группах исследования, пг/мл

Сутки после резекции	IL-1 β		TGF- β 1	
	Контрольная группа	Опытная группа	Контрольная группа	Опытная группа
1	37,07 [31,24;41,65]	34,57 [30,25;40,12]	1854,67 [1245;2205]	3520,67 ¹ [2945;4102]
5	52,46 ² [48,15;58,23]	62,95 ^{1,2} [58,25;70,15]	2992,17 ² [2658;3259]	3807,00 ¹ [3221;4324]
7	38,46 ² [32,15;45,68]	80,17 ^{1,2} [71,45;88,26]	3146,50 ² [2651;3741]	4138,17 ¹ [3658;4780]
14	25,31 [20,15;30,45]	23,05 [20,56;25,12]	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 ($p < 0,05$)

При оценке результатов морфологических и иммуногистохимических методов исследования было определено влияние внутрипеченочного введения цианокобаламина, дополненного внутрибрюшинным введением адеметионина на повышение пролиферативной активности гепатоцитов (рис. 11, 12).

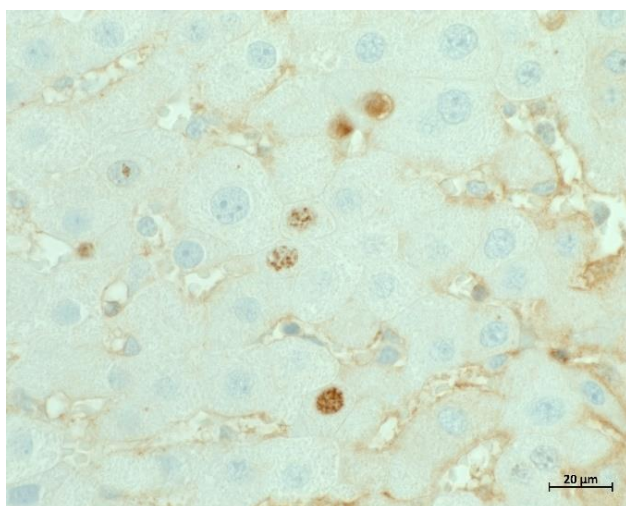


Рисунок 11 – Контрольная группа. Ткань печени с Ki-67-позитивными ядрами гепатоцитов. 7-е сутки. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: иммуногистохимическое окрашивание белка Ki-67. x20

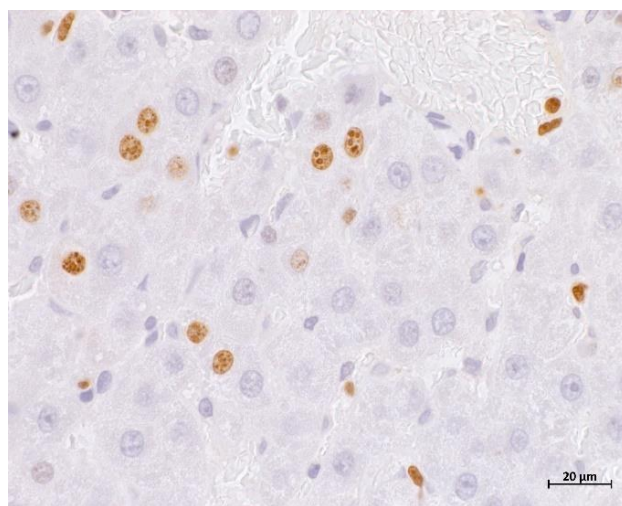


Рисунок 12 – Опытная группа. Ткань печени с Ki-67-позитивными ядрами гепатоцитов. Значительное увеличение количества Ki-67-позитивных ядер гепатоцитов. 7-е сутки. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: иммуногистохимическое окрашивание белка Ki-67. x20

Следует отметить при этом отсутствие фиброзных и воспалительных изменений в печени при внутripеченочном введении цианокобаламина, дополненном внутрпбрюшинным введением адеметионина, а также повышение индекса пролиферации гепатоцитов на 68,84% в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, исследования, проведенные в III блоке, демонстрируют, что внутripеченочное введение цианокобаламина, дополненное внутрпбрюшинным введением адеметионина, на 7-е сутки после резекции печени способствует нормализации показателей синдромов цитолитиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, активации систем антиоксидантной защиты, снижению продуктов окисления, повышению IL-1 β на 108,45% и TGF- β 1 на 31,23%, в сравнении с контрольной группой. Также следует отметить, что при применении разработанного способа наблюдается повышение пролиферативной активности гепатоцитов на 68,84%, что приводит к восстановлению к 14-м суткам после резекции 95,04% от исходной массы печени, при отсутствии фиброзных и воспалительных изменений.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны способ стимуляции пострезекционной регенерации печени, основанный на интраоперационных внутripеченочном введении цианокобаламина с внутрпбрюшинным применением адеметионина и устройство для его осуществления.

2. Внутрпбрюшинное введение цианокобаламина обеспечивает повышение экспрессии факторов роста IL-1 β и TGF- β 1 и пролиферативной активности гепатоцитов, что приводит к восстановлению на 14-е сутки после

резекции 85,26% от исходной массы печени, в сравнении с группой, в которой стимуляцию репаративной регенерации печени не выполняли ($p < 0,05$), оказывает минимальное влияние на синдромы цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, окислительного стресса. Внутривнутрибрюшинное введение адеметионина способствует нормализации общего состояния животных в 77,78% случаев, отдельных биохимических показателей, купированию окислительного стресса, восстановлению к 14-м суткам послеоперационного периода 75,70% от исходной массы печени; не оказывает значимого влияния на динамику факторов роста и морфологические характеристики печеночной ткани.

3. Внутривнутрипеченочное введение цианокобаламина способствует снижению показателей синдромов цитолиза и холестаза, восстановлению углеводного и жирового обменов, повышению экспрессии факторов роста, пролиферативной активности гепатоцитов в 3,84 раза, приводит к восстановлению исходной массы печени после резекции к 14-м суткам на 13,4% больше, в сравнении с внутривнутрипеченочным введением 0,9% раствора NaCl ($p < 0,05$). Внутривнутрипеченочное введение адеметионина приводит к повышению показателей синдромов цитолиза, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности, окислительного стресса, снижению скорости репаративной регенерации печеночной ткани, показателей IL-1 β и TGF- β 1 в сравнении с внутривнутрипеченочным введением 0,9% раствора NaCl ($p < 0,05$), а также к развитию фиброзных, цирротических и воспалительных изменений, отсутствующих в других группах.

4. Разработанный способ внутривнутрипеченочного введения цианокобаламина с внутривнутрибрюшинным применением адеметионина, на 7-е сутки после резекции печени способствует нормализации биохимических показателей, купированию окислительного стресса, повышению IL-1 β на 108,45% и TGF- β 1 на 31,23%, пролиферативной активности гепатоцитов на 68,84%, что приводит к восстановлению исходной массы печени после резекции к 14-м суткам на 8,67% больше, в сравнении с внутривнутрибрюшинным введением обоих препаратов ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После резекции ~ 70% массы печени с целью ускорения процессов регенерации целесообразно интраоперационное внутривнутрипеченочное введение цианокобаламина с внутривнутрибрюшинным введением адеметионина.

2. С целью стимуляции пролиферативной активности гепатоцитов, повышения репаративного потенциала печени при резекции ~ 70% ее массы рекомендовано интраоперационное внутривнутрипеченочное введение цианокобаламина.

3. С целью активации систем антиоксидантной защиты, нормализации биохимических показателей при резекции ~ 70% массы печени рекомендовано интраоперационное внутривнутрибрюшинное введение адеметионина.

4. При применении цианокобаламина и адеметионина для стимуляции пострезекционной регенерации печени противопоказания отличающиеся от указанных производителем не выявлены.

5. В связи с экспериментально доказанными цирротическими, фиброзными и воспалительными изменениями ткани печени внутривенное введение адemetионина не рекомендовано.

6. Внутривенное и внутривентральное применение адemetионина и цианокобаламина рекомендовано осуществлять с использованием разработанного устройства для введения препаратов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного исследования являются теоретической основой для изучения клеточных и генных механизмов регуляции репаративной регенерации печени. Исследование создает теоретические предпосылки для изменения концепции интра- и послеоперационного ведения пациентов при обширных операциях на печени, дальнейшего морфологического и иммуногистохимического изучения функционирования гепатоцитов при наличии факторов, влияющих на процессы метилирования ДНК и запускающих митотическое деление клетки.

В рамках договора с Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере №1510ГССС15-L/8798, создано малое промышленное предприятие ООО «Унимед» (директор А.Ю. Лаптиёва), целью работы которого является организация серийного производства разработанного устройства для инъекционного введения лекарственных препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Laptiyova, A. Y. Methods of intraoperative correction of hepatic dysfunction / A. Y. Laptiyova, A. A. Andreev, A. P. Ostroushko // International Journal of Humanities and Natural Sciences. – 2022. – № 7-3 (70). – С. 27-29.

2. **Prevention of post-resection acute liver failure by various methods of cyanocobalamin administration in the experiment / A. Y. Laptiyova, A. A. Andreev, A. A. Glukhov, D. A. Atiakshin, A. P. Ostroushko, S. N. Boyev, T. G. Nikishina, E. V. Mikulich, P. I. Koshelev, E. A. Andreeva // International Journal of Biomedicine. – 2020. – Volume 10, № 3. – P. 257-261.**

3. Влияние экспрессии факторов роста на процесс регенерации печени / А. А. Глухов, А. Ю. Лаптиёва, А. А. Андреев, А. П. Остроушко // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 1 (133). – С. 15-22.

4. **Интраоперационные способы стимуляции репаративной регенерации печени в эксперименте / А. Ю. Лаптиёва, А. А. Андреев, А. А. Глухов, В. В. Шишкина, А. П. Остроушко, Л. Н. Антакова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2023. – Том 16, № 4. – С. 294-302.**

5. Основные механизмы реализации лечебного действия цианокобаламина при патологии печени / А. А. Глухов, А. А. Андреев, А. Ю. Лаптиёва, А. П. Остроушко // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2020. – № 4. – С. 84-90.

6. Особенности пострезекционной регенерации гепатоцитов под влиянием внутривенного введения цианокобаламина / А. А. Андреев,

В. В. Шишкина, А. Ю. Лаптиева, А. А. Глухов, А. П. Остроушко // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2021. – Том 10, № 3. – С. 27-34.

7. Первичная профилактика пострезекционной печеночной недостаточности / А. А. Глухов, А. А. Андреев, А. Ю. Лаптиева, А. П. Остроушко // Профилактическая медицина. – 2020. – Том 23, № 5-2. – С. 44-45.

8. **Репаративная регенерация печени после сегментарной резекции (литературный обзор) / А. А. Андреев, А. П. Остроушко, А. Ю. Лаптиева, А. А. Глухов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5-6. – С. 183-190.**

9. **Современные подходы в изучении печёночной недостаточности на биологических моделях / А. Ю. Лаптиева, А. А. Глухов, А. А. Андреев, М. С. Верлянок, А. П. Остроушко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2022. – Том 15, № 3 (56). – С. 262-267.**

10. Яшкова, М. А. Влияние цианокобаламина на экспрессию фактора TGF- β после резекции печени в эксперименте / М. А. Яшкова, А. Ю. Лаптиева, А. П. Остроушко // Многопрофильный стационар. – 2022. – Том 9, № 2. – С. 85-87.

Патенты РФ

1. Патент на изобретение № RU 2720451 С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/28 (2006.01), А61К 31/714 (2006.01), А61Р 1/16 (2006.01). Способ стимуляции пострезекционной пролиферации гепатоцитов путем внутривенного введения цианокобаламина : № 2019113614 ; заявл. 06.05.2019 ; опубл. 29.04.2020 / Лаптиева А. Ю., Глухов А. А., Андреев А. А., Остроушко А. П., Соколов А. П., Новомлинский В. В. ; патентообладатель Лаптиева А. Ю.

2. Патент на полезную модель № RU 213859 U1 Российская Федерация, МПК А61М 5/00 (2006.01). Устройство для инъекционного введения лекарственных препаратов : № 2022104143 ; заявл. 17.02.2022 ; опубл. 30.09.2022 / Остроушко А. П., Лаптиева А. Ю., Глухов А. А., Андреев А. А., Шишкина В. В., Антакова Л. Н., Самойленко Т. В. ; патентообладатель ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко».

3. Патент на изобретение № RU 2023129221 А Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01), А61В 5/00 (2006.01). Способ моделирования цирроза печени в эксперименте : № 2023129221 : заявл. 11.11.2023 : опубл. 01.03.2024 / Лаптиева А. Ю., Андреев А. А., Глухов А. А., Остроушко А.П.; Шишкина В. В., Микулич Е.В., Антакова Л.Н. ; патентообладатель ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко».

База данных

База данных № RU 2022622163 Российская Федерация. Пострезекционная регенерация печени: реестр публикаций : № 2022622087 ; заявл. 25.08.2022; опубл. 30.08.2022 / Лаптиева А. Ю., Глухов А. А., Андреев А. А., Остроушко А. П.; патентообладатель Лаптиева А. Ю.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АСТ – аспаргатаминотрансфераза;
БЛ – общий билирубин;
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза;
ГЛ – глюкоза;
ГП – глутатионпероксидаза;
ГР – глутатионредуктаза;
ДНФГ-производные – производные 2,4-динитрофенилгидразин;
КАГ – коэффициент атерогенности;
КР – креатинин;
ЛПВП – липопротеины высокой плотности;
ЛПНП – липопротеины низкой плотности;
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности;
МДА – малоновый диальдегид;
МЧ – мочевины;
ОБ – общий белок;
ОХ – общий холестерин;
СОД – супероксиддисмутаза;
ТГ – триглицериды;
ТРП – типичная резекция печени;
ЩФ – щелочная фосфатаза;
IL – интерлейкин;
NaCl – хлорид натрия;
TGF- β – трансформирующий фактор роста β .