

## КОРРЕКЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕКСИКОРА

Перьков А.А.<sup>1</sup>, Ямпольский Л.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НОУ ВПО «Региональный открытый социальный институт», г. Курск, Россия (305009, г. Курск, ул. Маяковского, д. 85), e-mail: [anperkov@yandex.ru](mailto:anperkov@yandex.ru)

---

Выполнено экспериментальное исследование на 15 собаках с целью изучения влияния мексикора на фоне временного портокавального шунтирования на выраженность ишемического повреждения ткани печени после пережатия печеночно-двенадцатиперстной связки. Животные разделены на две группы. Первую группу составили 12 животных, которым проводилась противоишемическая защита. Во второй группе из трех собак коррекция ишемии не проводилась. Установлено, что в группе без противоишемической защиты развитие цитолитического, холестатического и гепатодепрессивного синдромов было резко выражено. В экспериментальной группе с коррекцией ишемии биохимические показатели подвергались значительно меньшим изменениям с нормализацией их к седьмым суткам наблюдения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение противоишемической защиты снижает тяжесть поражения печени вследствие кислородного голодания, предотвращает развитие ишемических изменений в органе и обеспечивает защитный и лечебный эффекты.

Ключевые слова: мексикор<sup>®</sup>, ишемия печени, противоишемическая защита.

## ISHEMIC LIVER INJURY CORRECTION WITH APPLICATION OF MEXICOR<sup>®</sup>

Perkov A.A.<sup>1</sup>, Yampolsky L.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Regional Open Social Institute, Kursk, Russia (305009, Kursk, Mayakovsky street, 85), e-mail: [anperkov@yandex.ru](mailto:anperkov@yandex.ru)

---

The experiment involved 15 dogs. The research is devoted to the influence of mexicor<sup>®</sup> against the background temporary porto-caval shunting. The idea was to learn it's impact on the intensity of ischemic injury of hepar tissue after hepatic-duodenum ligaments clamping. The animals were devived into two groups. 12 animals of the first group were treated with the anti-ischemic protection. The three dogs from the second group did not have the ishemic correction. The results showed that animals of the second experimental group suffered the development of cytolytic, cholestatic and hepatodepressivesyndroms. In comparison with the second group, the first one presented low changes of biochemical showings which normilized to the seven day of experiment. The conclusion of the experiment is concentrated in idea that the use of anti-ischemic protection reduces the level of liver injury caused by oxygen starvation, prevents the development of ischemic modification in the organ and provides protective and treatment effects.

Keywords: mexicor<sup>®</sup>, hepar ischemia, anti-ischemic protection.

### Введение

В настоящее время одной из важнейших в хирургии печени является проблема гемостаза. Массивное кровотечение, стоящее в ряду наиболее опасных осложнений, нередко приводит к летальному исходу. Предотвратить это можно применением наиболее оптимального и эффективного способа – пережатием печеночно-двенадцатиперстной связки (ПДС) [1]. Но при этом могут развиваться портальная гипертензия, гипоксия и ишемия печени, дестабилизироваться гемодинамика [3], что после 15-минутного (и более) воздействия приводит к необратимым морфофункциональным изменениям в печени вплоть до появления в ее ткани некротических участков [5, 7, 9].

Для улучшения микроциркуляции в печени и с целью позитивного воздействия на ткани органа можно применять препараты антиоксидантной направленности [8], которые, влияя на диффузию и утилизацию кислорода, способствуют улучшению анаэробного и аэробного

энергообмена, уменьшают тканевую гипоксию и энергодефицит, повышают оксигенацию тканей и стимулируют репаративно-регенеративные процессы [4]. Одним из перспективных препаратов этой группы является мексикор [2, 6], применение которого при ишемии печени может благоприятствовать улучшению клинических результатов.

В связи с этим **целью** данной работы являлась оценка эффективности лечебного и профилактического воздействия мексикора в эксперименте на выраженность ишемического поражения печени в условиях длительной ишемии печени (30 минут).

### **Материалы и методы исследования**

Для профилактики и лечения ишемии и гемодинамических изменений, возникающих при резекции печени, в условиях временного ее выключения из кровообращения и купирования реперфузионных расстройств за 2 часа до операции животному (собаке) внутривенно струйно, вводили мексикор в виде 5 % раствора в дозе 10 мг/кг веса. После этого под внутривенным гексеналовым наркозом (0,03 г/кг) выполняли лапаротомию. Затем интраоперационно, перед пережатием ПДС для разгрузки портальной системы накладывали временный экстракорпоральный портокавальный шунт между одной из тонкокишечных вен (вена портального бассейна) и подкожной веной на передней конечности животного (система верхней полой вены). Перед работой шунт заполняли 5 % раствором глюкозы с гепарином, который вводили из расчета 120 Ед/кг веса животного. Затем производили инфильтрацию печеночно-двенадцатиперстной связки 10 мл 0,25 % раствора новокаина и пережимали ее эластичным зажимом на 30 минут. После устранения блокады печеночно-двенадцатиперстной связки наложенный шунт снимали, канюлируемые вены перевязывали. Раны на передней брюшной стенке и передней конечности животного ушивали наглухо. В послеоперационном периоде мексикор вводили 1 раз в сутки в 8<sup>00</sup> на протяжении 7 дней.

Исследование выполнено на 15 беспородных собаках с контрольным забором крови из бедренной вены для биохимических исследований у всех животных. 12 животным проводилась противоишемическая защита, 3 собаки составили группу без коррекции ишемии. Наблюдение проводилось до 7-х суток включительно, из опыта животные выводились для взятия морфологического материала. Биохимические исследования (определение АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубина, щелочной фосфатазы, фибриногена, ПТИ, общего белка) проводились по общепринятым методикам.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась путем вычисления средних арифметических (М) и средних ошибок средних (m). Достоверными считали различия при вероятности ошибки менее 5 % ( $p < 0,05$ ).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При биохимических исследованиях сыворотки крови экспериментальных животных было выявлено, что без коррекции ишемии печени развивались цитолитический и, в меньшей степени, холестатический и гепатодепрессивный синдромы.

30-минутная реперфузия характеризовалась увеличением активности АЛТ, АСТ, ЛДГ с достижением максимальных значений на 3-и сутки после операции (табл. 1), причем их возвращения к исходным величинам до окончания эксперимента не отмечалось. Коррекция ишемии печени по предложенному нами способу уменьшала активность трансаминаз после оперативного вмешательства при всех сроках наблюдения. Так, 30-минутный промежуток реперфузии характеризовался уменьшением значений АЛТ, АСТ и ЛДГ по сравнению с соответствующими без противоишемической защиты с применением мексикора. Наиболее выраженные изменения трансаминаз были отмечены на третьи сутки эксперимента, однако к концу 7-х суток эти показатели нормализовались.

Таблица 1

Динамика изменения показателей цитолитического синдрома (M±m)

| № п/п | условия опыта       | время после ишемии (суток) | АЛТ<br>n=15                 | АСТ<br>n=15                 | ЛДГ<br>n=15                 |
|-------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1     | контроль            | -                          | 0,74±0,08                   | 0,46±0,06                   | 1,37±0,15                   |
| 2     | ишемия              | 30 мин                     | 1,47±0,12                   | 1,14±0,07                   | 1,69±0,19                   |
| 3     | ишемия,<br>мексикор | 30 мин                     | 0,86±0,04                   | 0,53±0,07                   | 1,42±0,16                   |
| 4     | ишемия              | 1                          | 2,95±0,15 <sup>*1</sup>     | 1,72±0,09 <sup>*1</sup>     | 2,48±0,11 <sup>*1</sup>     |
| 5     | ишемия,<br>мексикор | 1                          | 0,98±0,11 <sup>*1</sup>     | 0,71±0,13 <sup>*1</sup>     | 1,51±0,09 <sup>*1</sup>     |
| 6     | ишемия              | 3                          | 3,25±0,26 <sup>*1,4</sup>   | 2,10±0,29 <sup>*1,4</sup>   | 3,19±0,21 <sup>*1,4</sup>   |
| 7     | ишемия,<br>мексикор | 3                          | 1,12±0,14 <sup>*1,5</sup>   | 0,92±0,06 <sup>*1,5</sup>   | 1,74±0,12 <sup>*1,5</sup>   |
| 8     | ишемия              | 7                          | 2,81±0,09 <sup>*1,4,6</sup> | 1,54±0,07 <sup>*1,4,6</sup> | 2,72±0,18 <sup>*1,4,6</sup> |
| 9     | ишемия,<br>мексикор | 7                          | 0,76±0,13 <sup>*1,5,7</sup> | 0,47±0,08 <sup>*1,5,7</sup> | 1,39±0,06 <sup>*1,5,7</sup> |

Примечание: единицы измерения АЛТ, АСТ, ЛДГ – ммоль/(ч·л); здесь и далее: \* достоверность различий по сравнению со значениями колонок 1 - 9 соответствует уровню значимости  $p < 0,05$ ; n-количество животных в группе.

Сравнение результатов экспериментов в группах с введением мексикора и без него, выявило, что сроки повышений и понижений активности ферментов совпадали, но амплитуда изменений на фоне введения антиоксидантного препарата была значительно меньше.

После применения нами противоишемической защиты, в противоположность данным, полученным при 30-минутной ишемии без введения мексикора и портокавального шунтирования (табл. 2), наблюдалось незначительное повышение значений билирубина и щелочной

фосфатазы лишь в течение первых трех суток послеоперационного периода с нормализацией их к седьмым суткам.

Таблица 2

Изменение показателей холестатического синдрома в динамике (M±m)

| № п/п | условия опыта    | время после ишемии (суток) | билирубин n=15               | щелочная фосфатаза; n=15    |
|-------|------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1     | контроль         | -                          | 13,46±0,27                   | 2,46±0,29                   |
| 2     | ишемия           | 30 мин                     | 18,44±0,79                   | 2,91±0,37                   |
| 3     | ишемия, мексикор | 30 мин                     | 13,57±0,78                   | 2,53±0,31                   |
| 4     | ишемия           | 1                          | 30,12±1,04 <sup>*1</sup>     | 3,11±0,28 <sup>*1</sup>     |
| 5     | ишемия, мексикор | 1                          | 14,08±0,64 <sup>*1</sup>     | 2,72±0,14 <sup>*1</sup>     |
| 6     | ишемия           | 3                          | 25,11±1,64 <sup>*1,4</sup>   | 3,02±0,24 <sup>*1,4</sup>   |
| 7     | ишемия, мексикор | 3                          | 14,72±0,87 <sup>*1,5</sup>   | 2,81±0,21 <sup>*1,5</sup>   |
| 8     | ишемия           | 7                          | 20,24±0,73 <sup>*1,4,6</sup> | 2,61±0,14 <sup>*1,4,6</sup> |
| 9     | ишемия, мексикор | 7                          | 13,45±0,63 <sup>*1,5,7</sup> | 2,49±0,16 <sup>*1,5,7</sup> |

Примечание: единицы измерения: билирубин-мкмоль/л; щелочная фосфатаза-ммоль/(ч.л).

Без проведения противоишемических мероприятий проявлялись резко выраженные признаки гепатодепрессивного синдрома (табл. 3), что характеризовалось значительным ростом таких показателей, как фибриноген, ПТИ, общий белок, которые и на момент окончания эксперимента к своим исходным значениям не возвращались. Введение мексикора на фоне временного экстракорпорального портокавального шунтирования при 30-минутном выключении печени из кровотока сопровождалось незначительным снижением ПТИ, общего белка и фибриногена с полным восстановлением этих показателей к 7 суткам.

Таблица 3

Динамика изменения показателей гепатодепрессивного синдрома (M±m)

| № п/п | условия опыта    | время после ишемии (суток) | фибриноген n=15           | ПТИ n=15                  | общий белок n=15          |
|-------|------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1     | контроль         | -                          | 3,88±0,18                 | 81,7±2,11                 | 70,1±1,12                 |
| 2     | ишемия           | 30 мин                     | 3,12±0,14                 | 80,3±1,97                 | 68,4±2,03                 |
| 3     | ишемия, мексикор | 30 мин                     | 3,82±0,16                 | 81,2±1,98                 | 69,6±1,74                 |
| 4     | ишемия           | 1                          | 2,97±0,23 <sup>*1</sup>   | 62,5±1,39 <sup>*1</sup>   | 61,3±1,08 <sup>*1</sup>   |
| 5     | ишемия, мексикор | 1                          | 3,77±0,13 <sup>*1</sup>   | 80,4±1,94 <sup>*1</sup>   | 69,1±1,85 <sup>*1</sup>   |
| 6     | ишемия           | 3                          | 3,09±0,15 <sup>*1,4</sup> | 62,7±1,47 <sup>*1,4</sup> | 60,4±1,12 <sup>*1,4</sup> |
| 7     | ишемия,          | 3                          | 3,73±0,14 <sup>*1,5</sup> | 79,8±1,73 <sup>*1,5</sup> | 68,3±1,16 <sup>*1,5</sup> |

|   |                     |   |                               |                               |                               |
|---|---------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|   | мексикор            |   |                               |                               |                               |
| 8 | ишемия              | 7 | 3,41±0,14 <sup>*1, 4, 6</sup> | 75,8±2,05 <sup>*1, 4, 6</sup> | 67,8±1,09 <sup>*1, 4, 6</sup> |
| 9 | ишемия,<br>мексикор | 7 | 3,85±0,13 <sup>*1, 5, 7</sup> | 81,6±2,01 <sup>*1, 5, 7</sup> | 69,8±2,09 <sup>*1, 5, 7</sup> |

Примечание: единицы измерения: фибриноген–мг/л; ПТИ- %; общий белок– г/л.

Морфологические исследования образцов ткани печени, полученных у животных, без коррекция ишемии, выявили нарушение архитектоники печеночной паренхимы с дискомплексацией балок гепатоцитов, расширением синусоидов и набуханием цитоплазмы гепатоцитов. Отмечалось появление большого количества лейкоцитов между печеночными дольками и балками на фоне резкого снижения количества ШИК- позитивных веществ в гепатоцитах вплоть до их отсутствия. Для всех участков долек была характерна картина с резко выраженной зернистой и вакуольной дистрофией гепатоцитов в сочетании с липоидозом, отмечались обширные участки коагуляционного некроза паренхимы.

На фоне антиоксидантной терапии с временным экстракорпоральным шунтирование – гистоархитектоника печеночной паренхимы была сохранена при отсутствии нарушений в балочной структуре. Синусоиды хорошо структурированы, умеренно расширены, полнокровие центральных вен выражено умеренно, преимущественно в центролобулярных участках. У гепатоцитов границы были четкими, цитоплазма однородной, мелкозернистой, ядра – изоморфные с сохраненной структурой.

Таким образом, можно отметить, что внутривенное введение мексикора с наложением временного экстракорпорального портокавального шунта при 30-минутной ишемии печени способствует нормализации биохимических процессов, препятствуя развитию гепатонегативных синдромов и нарушению структуры печеночной паренхимы. Противоишемическая защита с применением предложенной нами схемы предотвращает развитие ишемических изменений в органе, что значительно снижает тяжесть возможного поражения печени вследствие кислородного голодания и обеспечивает не только защитный, но и лечебный эффект, делая возможным его использование с лечебной и профилактической целью.

### Список литературы

1. Андрейман Л.А., Меерсон Л.Г., Бренце А.А. Острая ишемия печени в эксперименте // Острая ишемия органов и меры борьбы с постишемическими расстройствами. – М., 1983. – С. 132-134.

2. Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В. и соавт. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 21-26.
3. Израелашвили М.Ш. Временное выключение афферентных сосудов одной половины печени // Хирургия. – 1983. – С. 50-53.
4. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи совр. биологии. – 1993. – Т. 113. – Вып. 4. – С. 442-455.
5. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т. 1. – С. 73-87.
6. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II) // ФАРМиндекс-Практик. – 2004. – № 7. – С. 48-63.
7. Шнейвайс В.Б., Левин Г.С. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе острого некроза печени при висцерально-ишемическом шоке // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1996. – № 2. – С. 39-43.
8. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease / B. Halliwell // Ann. Rev. Nutr.-1996. – Vol. 16. – P. 33-50.
9. Rosser B.G., Gores G.J. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108. – P. 252-275.

**Рецензенты:**

Затолокин В.Д., д.м.н., профессор, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии с курсом госпитальной хирургии медицинского института государственного университета, г. Орел.

Яковлева Т.П., д.м.н., зав. кафедрой охраны труда, факультета охраны труда и окружающей среды Российского государственного социального университета, г. Москва.