

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Научная статья

УДК 611.36:616.36-008.5

doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-109-117

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

**ВЛИЯНИЕ НОВОГО МАГНИЙСОДЕРЖАЩЕГО СОЕДИНЕНИЯ
НА ДИНАМИКУ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ
ПРИ ОБРАТИМОМ ХОЛЕСТАЗЕ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

***Михаил Александрович Морозов¹, Екатерина Валериевна Блинова²,
Василий Иванович Давыдкин¹, Григорий Александрович Демяшкин²,
Владислав Владимирович Чаткин¹**

¹Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Саранск, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить влияние и эффективность производного 2-аминоэтансульфоновой кислоты (ЛБК-527) на динамику апоптоза и регенераторного потенциала гепатоцитов при обратимом холестазе у крыс в эксперименте. **Материалы и методы.** 130 белым нелинейным лабораторным крысам-самцам формировали обратимую окклюзию холедоха при помощи фиксации общего желчного протока к внутренней поверхности передней брюшной стенки при помощи латексного жгута. Продолжительность окклюзии составляла 5 суток, после чего восстанавливали пассаж желчи с последующим внутривенным введением ЛБК-527 и препарата сравнения Адemetионина в средних терапевтических дозах. Животных выводили из эксперимента на 1, 3, 7, 14, 21 сутки после восстановления пассажа желчи с последующим извлечением печени для иммуногистохимического изучения экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза печеночных клеток. **Результаты.** В ходе исследования было установлено, что внутривенное введение исследуемой субстанции и препарата сравнения уже с 3 суток приводит к значительному снижению экспрессии каспазы-3 с последующим восстановлением ее уровня до нормальных значений уже к концу эксперимента. Кроме того, при изучении уровня экспрессии Ki-67 уже с 1 суток после восстановления пассажа желчи отмечался выраженный рост данного показателя, что свидетельствует об активации пролиферативного потенциала гепатоцитов. **Заключение.** При изучении молекулярно-клеточных механизмов действия ЛБК-527 было установлено, что он обладает выраженным гепатопротекторным эффектом, сопоставимым с препаратом сравнения адemetионином. Эффект заключается в снижении выраженности апоптоза и интенсификации регенераторных процессов в печени.

Ключевые слова: механическая желтуха, обратимый холестаз, печень, ЛБК-527, адemetионин

Для цитирования: Морозов М. А., Блинова Е. В., Давыдкин В. И., Демяшкин Г. А., Чаткин В. В. Влияние нового магнийсодержащего соединения на динамику апоптоза и пролиферации гепатоцитов при обратимом холестазе у крыс в эксперименте // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 1. С. 109–117. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-109-117.

* © Морозов М. А., Блинова Е. В., Давыдкин В. И., Демяшкин Г. А., Чаткин В. В., 2024.

**THE EFFECT OF A NEW MAGNESIUM-CONTAINING COMPOUND
ON THE DYNAMICS OF APOPTOSIS AND PROLIFERATION OF HEPATOCYTES
IN REVERSIBLE CHOLESTASIS IN RATS IN AN EXPERIMENT**

Mikhail A. Morozov¹, Ekaterina V. Blinova²,
Vasiliy I. Davydkin¹, Grigoriy A. Demyashkin²,
Vladislav V. Chatkin¹

¹National Research Mordovian State University named after. N. P. Ogareva, Saransk, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Objective – to study the effect and effectiveness of a derivative of LBK-527 on the dynamics of apoptosis and regenerative potential of hepatocytes in reversible cholestasis in rats in an experiment. **Material and methods.** Reversible occlusion of the choledochus was formed in 130 white non-linear male laboratory rats by fixing the common bile duct to the inner surface of the anterior abdominal wall using a latex tourniquet. After 5 days, the passage of bile was restored, followed by intravenous administration of LBK-527 and a comparison drug (ademethionine) in medium therapeutic doses. The animals were removed from the experiment on 1, 3, 7, 14, 21 days after the restoration of the bile passage, followed by liver extraction for immunohistochemical study of the expression of markers of proliferation and apoptosis of liver cells. **Results.** It was found that intravenous administration of the substance under study and the comparison drug from the 3rd day leads to a significant decrease in the expression of caspase-3, followed by the restoration of its level to normal values by the end of the experiment. In addition, when studying the expression level of Ki-67, a marked increase in this indicator was observed from the 1st day after the restoration of the bile passage, which indicates the activation of the proliferative potential of hepatocytes. **Conclusion.** When studying the molecular and cellular mechanisms of action of LBK-527, it was found that it has a pronounced hepatoprotective effect and consists in reducing the severity of apoptosis and intensification of regenerative processes in the liver.

Key words: mechanical jaundice, reversible cholestasis, liver, LBK-527, ademethionine

For citation: Morozov M. A., Blinova E. V., Davydkin V. I., Demyashkin G. A., Chatkin V. V. The effect of a new magnesium-containing compound on the dynamics of apoptosis and proliferation of hepatocytes in reversible cholestasis in rats in an experiment. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (1): 109–117. doi: 10.17021/1992-6499-2024-1-109–117. (In Russ.).

Введение. Механическая желтуха (МЖ) – это тяжелая хирургическая патология, которая приводит к выраженным нарушениям печеночно-клеточного гемостаза, что связано с повышением концентрации желчных ингредиентов внутри протоковой системы и развитием желчной гипертензии [1]. Наличие желчной обструкции независимо от генеза требует принятия срочных мер с целью предотвращения развития декомпенсированной печеночной недостаточности, так как смертность при данной патологии составляет от 7,6 до 36 % [2]. Выполнение открытых оперативных вмешательств на высоте желтухи связано с риском развития серьезных осложнений в послеоперационном периоде до 60 % и вероятностью смертельного исхода от 5,6 до 35,0 % [2].

Острая печеночная недостаточность является одной из наиболее значимых причин летальности пациентов с обструктивным холестазом. Среди причин, приводящих к такой патологии, можно выделить холестатический эндотоксикоз, выраженность которого зависит от степени тяжести МЖ, повышенной чувствительности печеночных структур к повреждающим факторам некроза и операционной травмы, нарушения внутрипеченочной гемодинамики, дистрофических изменений гепатоцитов, развития «реперфузионного синдрома» после восстановления пассажа желчи и др. [3].

Несмотря на широкое внедрение в билиарную хирургию инновационных малоинвазивных технологий, послеоперационная летальность больных с обструктивным холестазом остается высокой и достигает 23,2 % [4]. Кроме того, по данным зарубежных мета-анализов предоперационное дренирование желчных путей не дает достоверного снижения летальности и частоты послеоперационных осложнений [5].

Для восстановления нормального функционального состояния печени у пациентов после мини-инвазивного восстановления пассажа желчи требуется от 12 до 35 суток в зависимости от тяжести печеночной недостаточности, развившейся за время МЖ [6].

По вопросу профилактики и лечения послеоперационной острой печеночной недостаточности нет единого мнения и четких рекомендаций, хотя очевидно, что дальнейшее повышение эффективности лечения зависит от полноты восстановления функциональной активности печени в послеоперационном периоде [7]. Введение гепатопротекторов в состав комплексного лечения пациентов после декомпрессивных вмешательств позволяет ускорить восстановление структуры печени, сократить предоперационный период основного этапа операции, сроки нормализации показателей цитолиза и холестаза, а также повышает устойчивость к оксидативному стрессу за счет восстановления антиоксидантной системы, стабилизирует мембраны лизосом и др. [8]. Сегодня при данной патологии существует небольшой спектр гепатопротекторов с доказанной эффективностью, которые выпускаются преимущественно за рубежом. Учитывая это обстоятельство, существует потребность в создании отечественного и недорогого лекарственного препарата, обладающего выраженной гепатопротекторной активностью [9].

Исследование динамики апоптоза и пролиферации гепатоцитов открывает доступ к пониманию молекулярно-клеточных предпосылок в изменении гомеостаза печеночной ткани, что является важным компонентом фундаментальных исследований в медицине. В качестве маркера апоптоза целесообразно использовать изучение экспрессии каспазы-3, так как она является важным показателем цитотоксичности апоптического стимула [10]. С целью изучения пролиферативной активности гепатоцитов изучали экспрессию белка Ki-67 как наиболее часто используемого маркера пролиферации [11]. Таким образом, изучение экспрессии данных маркеров после восстановления пассажа желчи является одним из важнейших показателей структурно-функционального состояния органа.

Цель: изучить влияние и эффективность производного 2-аминоэтансульфоновой кислоты на динамику апоптоза и регенераторного потенциала гепатоцитов при обратимом холестазе у крыс в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Предметом исследования явилось магниевое производное 2-аминоэтансульфоновой кислоты (шифр разработчика ЛБК-527), являющееся донатором сульфоновых групп. В качестве препарата сравнения использовали S-аденозил-L-метионин (адеметионин) («Гептрал», фирма-производитель, «АВВОТТ», США).

Эксперименты были выполнены на базе центра перспективных исследований инновационных лекарственных средств Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» на 130 белых нелинейных крысах-самцах, разделенных на 5 групп. Группу 1 составили интактные животные (n = 10), группу 2 – ложнооперированные крысы (n = 30), группу 3 – животные с обратимой МЖ без медикаментозной коррекции (n = 30), группу 4 – особи с обратимой МЖ на фоне введения ЛБК-527 (n = 30), группу 5 – крысы с обратимой МЖ на фоне введения Адеметионина (n = 30).

Протоколы лабораторных экспериментов прошли этическую экспертизу на заседании Локального этического комитета Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» (01.10.2021 г., протокол №99).

В качестве обезболивания во время проведения хирургических вмешательств использовали внутрибрюшинное введение водного раствора «Золетил 100,0» («VIRBAC», Франция) в дозе 20 мг/кг + «Ксила» («Interchemie werken De Adelaar», В. В., Нидерланды) в дозировке 1,2 мл/кг.

Для формирования обратимого холестаза использовали авторскую методику: «Способ формирования обратимой механической желтухи» [12]. Продолжительность окклюзии составила 5 суток, после чего восстанавливали пассаж желчи. В группе ложнооперированных животных выполняли срединную лапоротомию, осуществляли доступ к холедоху и брыжейке двенадцатиперстной кишки, после чего послойно ушивали лапоротомную рану.

После ликвидации билиарной окклюзии животным, получавшим исследуемую субстанцию, ежедневно в хвостовую вену вводили водный раствор ЛБК-527 в дозе 28 мг/кг в объеме 0,4 мл. Крысам из группы сравнения внутривенно вводили адеметионин в дозе 60 мг/кг в объеме 0,4 мл. В качестве растворителя использовали 0,9 % раствор хлорида натрия. Животным без лечения и ложнооперированным крысам ежедневно внутривенно вводили эквивалентный объем изотонического раствора хлорида натрия.

Продолжительность эксперимента после ликвидации МЖ и восстановления пассажа желчи составила 21 день. На 1, 3, 7, 14 и 21 сутки из эксперимента выводили по 6 животных. Их наркотизировали и выводили из эксперимента с последующим извлечением печени, ее фиксацией и изготовлением парафиновых блоков для иммуногистохимического исследования.

Иммуногистохимические исследования фрагментов печени выполнены в ручном режиме в лаборатории гистологии и иммуногистохимии Сеченовского университета. В качестве первичных использовали кроличьи антитела к Ki-67 ("Thermo Fisher", Clone MM1, 1:100) и каспазе-3 ("Thermo Fisher", Clone 74T2, 1:500). Вторичные – универсальные антитела ("HiDef Detection™ HRP Polymersystem", "CellMarque", США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Подсчет количества иммунопозитивных клеток (гепатоцитов) проводили в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении $\times 400$ (в %).

При статистической обработке данных использован дисперсионный анализ (ANOVA) для определения наличия или отсутствия статистически значимой разницы между средними значениями трех или более независимых групп с применением критерия Даннета.

Результаты исследования и их обсуждение. О формировании МЖ после окклюзии холедоха судили по желтушному окрашиванию глазных яблок и ушных раковин, появлению светлого кала и темной окраски мочи. Удаление латексного жгута сопровождалось нормализацией цвета глаз и ушных раковин, а также восстановлением физиологической окраски мочи и кала, что свидетельствовало о восстановлении пассажа желчи по желчевыводящим путям и подтверждалось при выведении животного из эксперимента и лапаротомии.

В ходе иммуногистохимического исследования ядерное окрашивание с антителами к каспазе-3 и Ki-67 было обнаружено во всех исследуемых группах. При исследовании уровня экспрессии Ki-67 у ложнооперированных и интактных крыс не было обнаружено статистически достоверных различий (табл. 1). Наибольшее количество печеночных клеток с экспрессией данного белка было обнаружено в области портальной дольки (рис. 1). Большинство Ki-67-позитивных гепатоцитов визуализировано в районе триад, центре печеночной дольки, а также в промежуточной (2-ой) зоне. Единичные гепатоциты с экспрессией белка регенерации часто определялись по ходу суженных синусоидов *v. portae* и в области перисинусоидального пространства. Кроме того, Ki-67-позитивные печеночные клетки визуализировались во второй и частично в третьей зонах печеночного ацинуса.

Таблица 1. Иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67
Table 1. Immunohistochemical reactions with antibodies to Ki-67

Группы	Ki-67, М $\pm$ SD				
	Время вывода из эксперимента				
	1 сут.	3 сут.	7 сут.	14 сут.	21 сут.
Интактные животные	18,4 $\pm$ 0,3				
Ложнооперированные животные	18,2 $\pm$ 0,4				
ОМЖ без лечения	6,1 $\pm$ 0,2 ^a	7,2 $\pm$ 0,1 ^a	7,7 $\pm$ 0,4 ^a	9,3 $\pm$ 0,1 ^a	11,2 $\pm$ 0,2 ^a
ОМЖ + ЛБК-527	8,1 $\pm$ 0,3 ^b	8,9 $\pm$ 0,1 ^b	9,3 $\pm$ 0,4 ^b	13,8 $\pm$ 0,3 ^b	15,3 $\pm$ 0,8 ^b
ОМЖ + адеметионин	7,9 $\pm$ 0,1 ^c	8,8 $\pm$ 0,1 ^c	9,5 $\pm$ 0,1 ^c	14,4 $\pm$ 0,6 ^c	15,8 $\pm$ 0,1 ^c

Примечание: ОМЖ – обратимая МЖ; ЛБК-527 – 2-аминоэтансульфонат магния: *a* – различия при сравнении ОМЖ без лечения с группой ложнооперированных животных статистически достоверны при $p < 0,05$; *b* – различия при сравнении группы ОМЖ без лечения с группой ОМЖ + ЛБК-527 статистически достоверны при $p < 0,05$; *c* – различия при сравнении группы ОМЖ без лечения с группой ОМЖ + адеметионин статистически достоверны при $p < 0,05$.

Note: OMJ is reversible mechanical jaundice; LBK-527 – 2-magnesium aminoethanesulfonate: *a* – differences when comparing the group OMJ with the group of falsely operated animals are statistically significant at $p < 0,05$; *b* – differences when comparing the group OMJ without treatment with the group of reversible mechanical jaundice + LBK-527 statistically significant at $p < 0,05$; *c* – differences when comparing the group OMJ without treatment with the ademetionine group are statistically significant at $p < 0,05$.

Таким образом, при изучении распределения Ki-67 позитивных печеночных клеток у интактных и ложнооперированных животных можно сделать вывод о том, что наиболее выраженные процессы регенерации гепатоцитов происходят в области перипортальных зон, что обусловлено наличием здесь стволовых прогенитальных клеток, а также частично звездчатых клеток печени.

При изучении экспрессии Ki-67 у животных с обратимым холестазом без лечения на 3 и 7 сутки после восстановления пассажа желчи были обнаружены значительные нарушения гистоархитектоники печени, на фоне которых регистрировали почти трехкратное снижение количества Ki-67 позитивных гепатоцитов по сравнению с интактными и ложнооперированными животными (табл. 1). При изучении топографических особенностей распределения Ki-67 окрашенных печеночных клеток было обнаружено диффузное снижение экспрессии, не зависящее от кровотока (рис. 2).

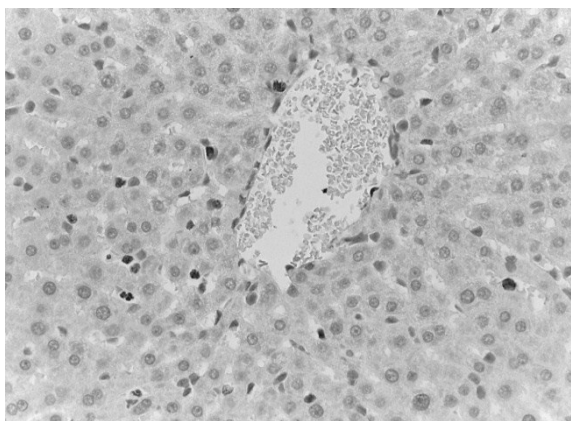


Рис. 1. Печень ложнооперированных животных. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 1. Liver of falsely operated animals. Immunohistochemical reaction with antibodies to Ki-67; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

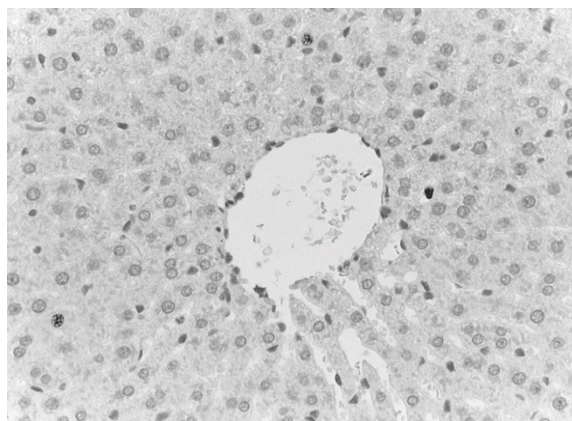


Рис. 2. Печень крысы с обратимым холестазом без лечения на 3 сутки после снятия окклюзии. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 2. Liver of a rat with reversible cholestasis without treatment on the 3rd day after removal of occlusion. Immunohistochemical reaction with antibodies to Ki-67; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

В печеночном ацинусе снижение экспрессии данного белка регистрировали вплоть до 14 суток с постепенным повышением, однако даже к концу эксперимента уровень данного показателя был значительно ниже нормального показателя. Внутривенное введение исследуемой субстанции и препарата сравнения сопровождалось более стремительным увеличением уровня Ki-67 позитивных гепатоцитов практически во всех зонах долек печени по сравнению с животными без лечения (табл. 1, рис. 3, 4), что свидетельствует об активации пролиферации гепатоцитов.

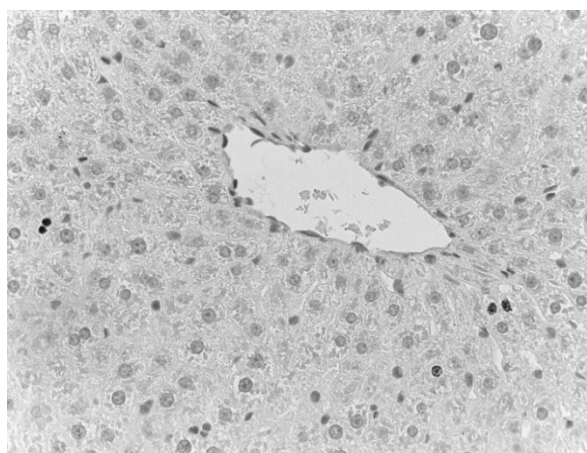


Рис. 3. Печень крысы с обратимым холестазом на фоне введения ЛБК-527 на 14 сутки после снятия окклюзии. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 3. Liver of a rat with reversible cholestasis on the background of administration of LBK-527 on the 14th day after removal of occlusion. Immunohistochemical reaction with antibodies to Ki-67; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

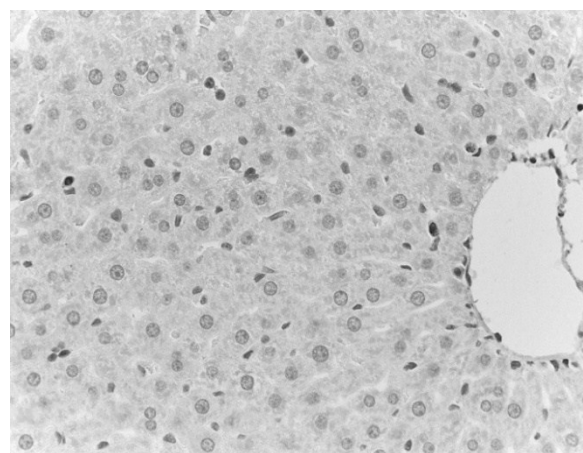


Рис. 4. Печень крысы с обратимым холестазом на фоне введения Адemetионина на 14 сутки после снятия окклюзии. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 4. Rat liver with reversible cholestasis on the background of Ademetionine administration on day 14 after occlusion removal. Immunohistochemical reaction with antibodies to Ki-67; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

При изучении экспрессии каспазы-3 в печени ложнооперированных животных их распределение зависело от топографии и практически не отличалось от ситуации у интактных животных (табл. 2, рис. 5). Меньше всего гепатоцитов с экспрессией данного белка было обнаружено в районе портальной дольки, триад, промежуточной зоне, в центре печеночной дольки, а также в области перисинусоидальных пространств и по ходу большинства кровеносных сосудов.

Таблица 2. Иммуногистохимические реакции с антителами к каспазе-3
Table 2. Immunohistochemical reactions with antibodies to caspase-3

Группы	Каспаза-3, М ± SD				
	1 сут.	3 сут.	7 сут.	14 сут.	21 сут.
Интakтные животные	9,3±0,1				
Ложнооперированные животные	9,4±0,2				
ОМЖ без лечения	16,1±0,2 ^a	16,2±0,1 ^a	14,3±0,2 ^a	12,8±0,2 ^a	11,9±0,1 ^a
ОМЖ + ЛБК	15,9±0,1 ^b	14,5±0,2 ^b	13,1±0,1 ^b	11,8±0,1 ^b	10,1±0,2 ^b
ОМЖ + адеметионин	16,1±0,1 ^c	14,3±0,1 ^c	12,8±0,1 ^c	11,5±0,1 ^c	9,7±0,2 ^c

Примечание: ОМЖ – обратимая МЖ; ЛБК-527 – 2-аминоэтансульфонат магния: *a* – различия при сравнении ОМЖ без лечения с группой ложнооперированных животных статистически достоверны при $p < 0,05$; *b* – различия при сравнении группы ОМЖ без лечения с группой ОМЖ + ЛБК-527 статистически достоверны при $p < 0,05$; *c* – различия при сравнении группы ОМЖ без лечения с группой ОМЖ + адеметионин статистически достоверны при $p < 0,05$.

Note: OMJ is reversible mechanical jaundice; LBK-527 – 2-magnesium aminoethanesulfonate: *a* – differences when comparing the group OMJ with the group of falsely operated animals are statistically significant at $p < 0,05$; *b* – differences when comparing the group OMJ without treatment with the group of reversible mechanical jaundice + LBK-527 statistically significant at $p < 0,05$; *c* – differences when comparing the group OMJ without treatment with the ademetonine group are statistically significant at $p < 0,05$.

Развитие холестаза сопровождалось ростом экспрессии каспаза-3-позитивных гепатоцитов в 1,7 раз по сравнению с интактными и ложнооперированными крысами (табл. 2). Гепатоциты с экспрессией данного белка были обнаружены преимущественно по периферии дольки печени (рис. 6). Несмотря на постепенное снижение выраженности экспрессии каспаза-3-позитивных гепатоцитов, высокий уровень экспрессии данного белка в паренхиме печени контрольных животных фиксировали вплоть до последнего дня эксперимента (табл. 2), что свидетельствовало о прогрессировании апоптоза в ткани печени.

При анализе распределения каспазы-3 в печени животных на фоне лечения сначала отмечали умеренное повышение (в 1,5 раза), затем – последующее снижение их количества по сравнению со значениями контрольной группы практически во всех зонах печеночных долек, особенно вокруг центральной вены (табл. 2, рис. 7, 8). Указанные изменения уровня каспазы-3 свидетельствуют о наличии гепатопротекторного эффекта исследуемой субстанции и препарата сравнения, что отражается в уменьшении выраженности апоптоза гепатоцитов.

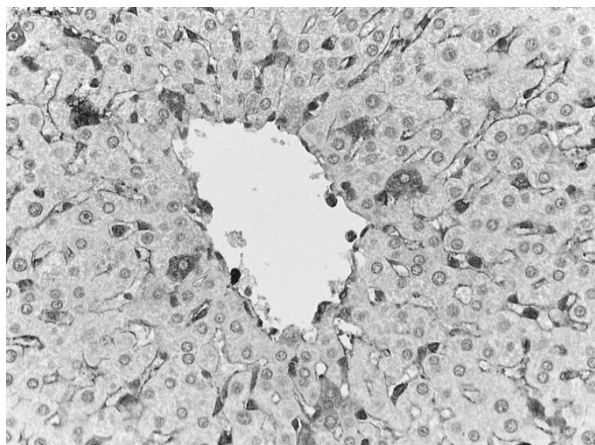


Рис. 5. Печень ложнооперированных животных. Иммуногистохимическая реакция с антителами к каспазе-3; докрашивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 5. Liver of falsely operated animals. Immunohistochemical reaction with antibodies to caspase-3; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

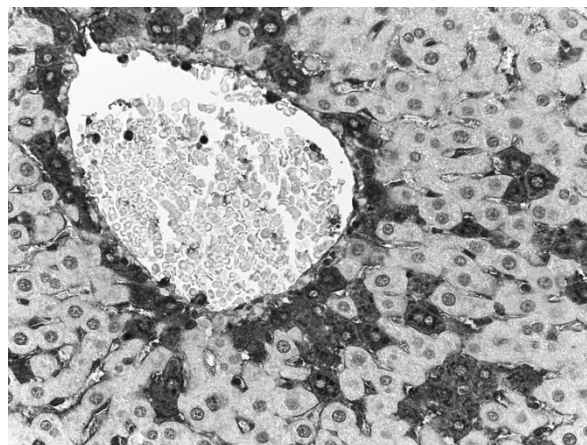


Рис. 6. Печень крысы с обратимым холестазом без лечения на 3-и сутки после снятия окклюзии. Иммуногистохимическая реакция с антителами к каспазе-3; докрашивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 6. Liver of a rat with reversible cholestasis without treatment on the 3rd day after removal of occlusion. Immunohistochemical reaction with antibodies to caspase-3; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

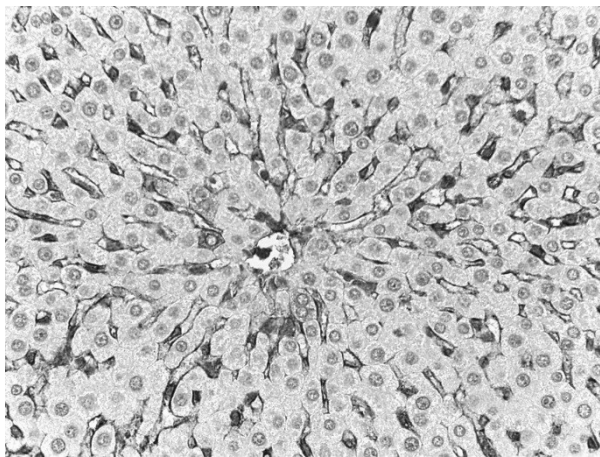


Рис. 7. Печень крысы с обратимым холестазом на фоне введения ЛБК-527, на 14 сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к каспазе-3; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 7. Rat liver with reversible cholestasis on the background of administration of LBK-527, on day 14. Immunohistochemical reaction with antibodies to caspase-3; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

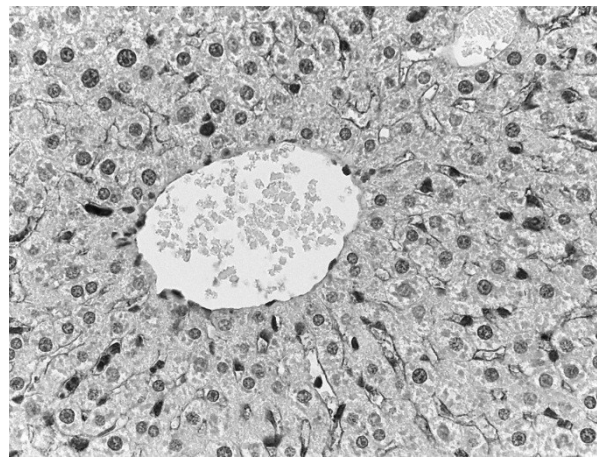


Рис. 8. Печень крысы с обратимым холестазом на фоне введения адеметионина на 14 сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к каспазе-3; докрасивание ядер – гематоксилином. Ув. ×400

Fig. 8. Rat liver with reversible cholestasis on the background of Ademetionine administration on day 14. Immunohistochemical reaction with antibodies to caspase-3; core staining with hematoxylin. Magnified ×400

Восстановление гистоархитектоники печени, в первую очередь, ее паренхимы (гепатоцитов), осуществляется за счет физиологической и репаративной регенерации (пролиферации, дифференцировки и миграции гепатоцитов, а также дезорганизации стромального компонента и ангиогенеза). Скорость регенеративных процессов напрямую зависит от глубины и объема возникших повреждений. При этом прослеживается фаза усиленной пролиферации – активация митотической активности гепатоцитов, которая проявляется в повышении уровня Ki67. Восстановление происходит, как правило, во второй промежуточной зоне, где располагается максимальное количество прогениторных клеток, а гибель – вокруг центральной вены. В качестве индукторов выступают: запуск внутриклеточных компенсаторных механизмов гепатоцитов на фоне возникшей печеночной недостаточности разной степени; гипоксия, оксидативный стресс, воспаление (цитокины и др.); метаболический криз – стетнеогенез на фоне резкого снижения гликогена.

Выводы:

1. Оклюзия желчных протоков приводит к смещению пролиферативно-апоптотического баланса гепатоцитов в сторону их апоптоза, активность которого прямо пропорциональна патоморфологическим изменениям паренхимы. Несмотря на восстановление пассажа желчи иммуногистохимическая картина печени характеризуется сохранением проапоптотического потенциала печени на фоне значительного ослабления регенераторных возможностей органа.
2. Введение ЛБК-527 способствует запуску репаративных процессов в печени, оцененных экспрессией Ki-67 и каспаза-3, являющихся маркером пролиферации и терминальной стадии апоптоза на модели обратимого холестаза. Причем данный гепатопротекторный эффект не уступал аналогичному эффекту препарата сравнения адеметионину.
3. Введение ЛБК-527 на модели обратимого холестаза обладает выраженным гепатопротекторным эффектом, сопоставимым с препаратом сравнения адеметионином, что отражается в снижении выраженности апоптоза и активации регенераторного потенциала гепатоцитов [11].

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Рыбачков В. В., Майоров М. М., Дряженков И. Г., Дубровина Д. Е. О степени эффективности хирургического пособия при механической желтухе // Пациентоориентированная медицина и фармация. 2023. Т. 1, № 2. С. 8–14. doi: org/10.37489/2949-1924-0008.
2. Makhmudova G. F., Nurboboyev A. U. Treatment of mechanical jaundice via the modern way // Scientific progress. 2021. Vol. 2. no. 6. P. 530–537.
3. Liu J. J., Sun Y.M., Xu Y., Mei H. W., Guo W., Li Z. L. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice // World Journal of Gastrointestinal Surgery. 2023. Vol. 15, no. 7. P. 1262–1276. doi: 10.4240/wjgs.v15.i7.1262.
4. Вебер В. Р., Кашаева М. Д., Прошин А. В., Швецов Д. А., Дубовая Т. К., Буйкин С. В., Бочкарева А. Н. Значение лимфоденирующих операций в комплексном лечении неопухолевых механических желтух // Вестник Новгородского государственного университета. 2023. Т. 2, № 131. С. 302–311. doi: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).302-311.
5. Berber E., Engle K. L., String A., Garland A. M., Chang G., Macho J., Pearl J. M., Siperstein A. E. Selective use of tube cholecystostomy with interval laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis // Archives of Surgery. 2000. Vol. 135, no. 3. P. 341–346. doi: 10.1001/archsurg.135.3.341.
6. Эргашев У. Ю., Зохилов А. Р., Минавархужаев Р. Р., Абдусаломов Б. А., Ортикбоев Ф. Д. Оценка эффективности малоинвазивных операций при механической желтухе и применение алгоритма // European Journal of Interdisciplinary Research and Development. 2023. № 12. С. 6–16.
7. Беляев А. Н., Бояркин Е. В., Костин С. В., Беспалов Н. Н., Бабась Д. В., Фролова В. В. Антиоксидантное действие отрицательных аэроионов в коррекции печеночной дисфункции при механической желтухе // Анализы хирургической гепатологии. 2023. Т. 28, № 1. С. 48–52. doi: org/10.16931/1995-5464.2023-1-48-52.
8. Власов А. П., Шейранов Н. С., Маркин О. В., Шукшин А. Н., Афонькин А. А., Мышкина Н. А. Оптимизация лечения больных механической желтухой // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 2. С. 74–82. doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-8.
9. Кондратова Д. В. Особенности региональной экономической безопасности фармацевтической отрасли // Научный форум / отв. ред. Гуляев Г. Ю. Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г. Ю.), 2023. С. 51–53.
10. Дятлова А. С., Дудков А. В., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения // Успехи современной биологии. 2018. Т. 138, № 2. С. 126–137.
11. Шафигуллина З. А., Медведева С. Ю., Данилова И. Г. Роль клеточного компонента стромы в компенсаторных процессах при диффузном повреждении печени // Токсикологический вестник. 2018. № 3 (150). С. 32–37.
12. Пат. 2785942 Рос. Федерация, МПК G09B 23/28 (2006/01). Способ формирования обратимой механической желтухи / Морозов М. А., Блинова Е. В., Давыдкин В. И., Морозова Н. И., Бородин Е. Н., Балашкина А. А.; заявитель и патентообладатель Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева. № 2021136063/14 (076008); заявл. 08.12.2021; опубл. 15.12.2022.

References

1. Rybachkov V. V., Mayorov M. M., Dryazhenkov I. G., Dubrovina D. Ye. On the degree of effectiveness of surgical aid for obstructive jaundice. Patsientoorientirovannaya meditsina i farmatsiya = Patient-oriented medicine and pharmacy. 2023; 1(2): 8–14. doi: org/10.37489/2949-1924-0008. (In Russ.).
2. Makhmudova G. F., Nurboboyev A. U. Treatment of mechanical jaundice via the modern way. Scientific progress. 2021; 2(6): 530–537.
3. Liu J. J., Sun Y.M., Xu Y., Mei H. W., Guo W., Li Z. L. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice. World Journal of Gastrointestinal Surgery. 2023; 15(7): 1262–1276. doi: 10.4240/wjgs.v15.i7.1262.
4. Veber V. R., Kashaeva M. D., Proshin A. V., Shvetsov D. A., Dubovaya T. K., Buykin S. V., Bochkareva A. N. The importance of lymphatic drainage operations in the complex treatment of non-tumor obstructive jaundice. Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Novgorod State University. 2023; 2(131): 302–311. doi: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).302-311. (In Russ.).
5. Berber E., Engle K. L., String A., Garland A. M., Chang G., Macho J., Pearl J. M., Siperstein A. E. Selective use of tube cholecystostomy with interval laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Archives of Surgery. 2000; 135(3): 341–346. doi: 10.1001/archsurg.135.3.341.

6. Ergashev U. Yu., Zokhirov A. R., Minavarkhuzhaev R. R., Abdusalomov B. A., Ortikboev F. D. Evaluation of the effectiveness of minimally invasive operations for obstructive jaundice and application of the algorithm. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*. 2023; 12: 6–16. (In Russ.).
7. Belyaev A. N., Boyarkin Ye. V., Kostin S. V., Bepalov N. N., Babas D. V., Frolova V. V. Antioxidant effect of negative air ions in the correction of liver dysfunction in obstructive jaundice. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of surgical hepatology*. 2023; 28(1): 48–52. doi: org/10.16931/1995-5464.2023-1-48-52. (In Russ.).
8. Vlasov A. P., Sheyranov N. S., Markin O. V., Shukshin A. N., Afonkin A. A., Myshkina N. A. Optimization of treatment of patients with obstructive jaundice. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = News of higher educational institutions . Volga region. Medical Sciences*. 2022; 2: 74–82. doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-8. (In Russ.).
9. Kondratova D. V. Features of regional economic security of the pharmaceutical industry. *Nauchnyy forum = Scientific forum*. Ed. by Gulyaev G. Yu. Penza: Nauka i Prosveshchenie (IP Gulyaev G. Yu.); 2023: 51–53. (In Russ.).
10. Dyatlova A. S., Dudkov A. V., Linkova N. S., Khavinson V. Kh. Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: role in the development of pathology and in the processes of cellular aging. *Uspekhi sovremennoy biologii = Advances in modern biology*. 2018; 138(2): 126–137. (In Russ.).
11. Shafigullina Z. A., Medvedeva S. Yu., Danilova I. G. The role of the cellular component of the stroma in compensatory processes in diffuse liver damage. *Toksikologicheskiy vestnik = Toxicological Bulletin*. 2018; 3(150): 32–37. (In Russ.).
12. Morozov M. A., Blinova Ye. V., Davydkin V. I., Morozova N. I., Borodina Ye. N., Balashkina A. A. Patent 2785942 Russian Federation, IPC G09B 23/28 (2006/01). Method for the formation of reversible obstructive jaundice. Applicant and patent holder National Research Mordovian State University named after. N. P. Ogareva. No. 2021136063/14 (076008); declared 12/08/2021; published 12/15/2022. (In Russ.).

Информация об авторах

М. А. Морозов, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, офтальмологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия, e-mail: m-i-s-h-e-l@mail.ru.

Е. В. Блинова, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: pyrk@yandex.ru.

В. И. Давыдкин, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, офтальмологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия, e-mail: v-dav@mail.ru.

Г. А. Демьяшкин, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии Института трансляционной медицины и биотехнологий, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: dr.dga@mail.ru.

В. В. Чаткин, студент, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия, e-mail: chatkin_v@mail.ru.

Information about the authors

M. A. Morozov, postgraduate student, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia, e-mail: m-i-s-h-e-l@mail.ru.

E. V. Blinova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: rk@yandex.ru.

V. I. Davydkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia, e-mail: v-dav@mail.ru.

G. A. Demyashkin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: dr.dga@mail.ru.

V. V. Chatkin, student, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia, e-mail: chatkin_v@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 24.09.2023; одобрена после рецензирования 22.12.2023; принята к публикации 30.01.2024.

The article was submitted 24.09.2023; approved after reviewing 22.12.2023; accepted for publication 30.01.2024