

Таблица 2 – Результаты хирургического лечения больных с ГНПС

Показатели	2013	2014	2015
Частота ВАНК, %	18,2%	17,2%	16,7%
Количество умерших/летальность, %	2/6,1%	1/3,5%	2/5,6%
Длительность лечения, к/д	28	23	25

### **Выводы.**

1. Количество больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС, находящихся на лечении в общехирургических стационарах не имеет тенденции к снижению.

2. Комплексный, дифференцированный подход в стратегии хирургического лечения больных с ГНПС, в сочетании с применением усовершенствованной методики ДАС позволил добиться позитивных результатов лечения.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Игнатович И. Н. Хирургия и ангиология диабетической стопы: монография / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко. – Минск : БГМУ, 2013. – 304 с

2. Дистальные ампутации стопы при гнойно-некротических осложнениях хронической артериальной недостаточности нижних конечностей / С.М. Смотрин, А.Г. Кузнецов // Инструкция по применению № 006-0209: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 30.10.09. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 10 с.

## **МАРКЕРЫ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛАБОРАТОРНЫМ КРЫСАМ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ**

*Курбат М.Н.*

*Гродненский государственный медицинский университет*

В лабораторной практике известно большое количество экспериментальных методов воспроизведения иммунодефицита. Наиболее часто с помощью введения цитостатиков: циклофосфида, циклофосфана, метотрексата, азатиоприна. Однако, вышеуказанные препараты обладают доказанной выраженной гепатотоксичностью [1].

Прямые гепатотоксические эффекты лекарственных средств (ЛС) определяются дозой ЛС, поэтому их негативный эффект

обычно предсказуем, и в ряде случаев имеется возможность профилактики токсического (лекарственного) поражения печени (ЛПП).

Патогенетически прямые гепатотоксические реакции развиваются по цитолитическому, холестатическому или смешанному варианту с соответствующей клинической манифестацией. ЛПП, связанные с токсическим действием метаболитов ЛС, обычно непредсказуемы. В их развитии имеет значение снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома P<sub>450</sub>, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов ЛС. При этом нарушается детоксикационная, белоксинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности. Иногда данная группа ЛПП рассматривается в рамках идиосинкразии [2, 3].

Учитывая вышесказанное нами был предпринят поиск лекарственного средства с выраженным иммуносупрессивным эффектом и минимальным токсическим влиянием на гепатоцит.

В последние годы внимание исследователей и клиницистов привлекает микофенолата мофетил (ММФ), который успешно применяется наряду с азатиоприном для подавления реакции отторжения трансплантата и относится к иммунодепрессантам антиметаболического типа. ММФ представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты. ММФ - мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозинового нуклеотидов *de novo*.

Механизм, путем которого ММФ подавляет ферментную активность ИМФДГ, по-видимому, связан с тем, что ММФ структурно имитирует как кофактор никотинамиддинуклеотидфосфата, так и катализирующую молекулу воды. Это препятствует окислению ИМФ в ксантозо-5-монофосфат – важнейший этап биосинтеза гуанозинового нуклеотидов *de novo*. ММФ оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма.

Для моделирования иммунодепрессии ММФ вводился белым беспородным крысам самцам, средней массой 200-240 г, содержащихся на стандартном рационе вивария без ограничения доступа к воде. За 12 часов до забоя животных лишали пищи. Препарат вводили в дозе 40 мг/кг/сутки, в/желудочно через зонд один раз в сутки. Длительность введения составила 7 и 14 суток. Экспериментальные животные получали в/желудочно эквивалентное количество 0,9% раствора натрия хлорида.

После декапитации в крови лабораторных животных по стандартным биохимическим методикам на автоматическом биохимическом анализаторе BS-330 (Shenzen Mindray Biomedical, Китай) определяли концентрацию общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), являющиеся общепризнанными критериями гепатотоксичности [4], которые представлены в таблице.

Таблица – Изменение биохимических показателей у экспериментальных животных при введении ММФ (40 мг/кг/сутки)

Показатель	Контроль	ММФ 7 сут	ММФ 14 сут
АЛТ	75,19±6,460	68,30±7,541	71,37±6,129
АСТ	148,63±10,264	153,26±11,861	212,14±40,615
ЩФ	539,36±36,518	461,46±33,388	459,56±43,138
Общий билирубин	4,32±0,336	3,09±0,286*	3,64±0,255
ГГТП	4,43±1,139	-	3,33±0,388

\*-  $p < 0,05$  с сравнением с контролем (по t критерию Стьюдента).

Как видно из данных таблицы, при введении ММФ не происходит повышение активности печеночных органоспецифических ферментов, что свидетельствует об отсутствии признаков развития гепатотоксичности при поступлении в организм животных ММФ в суточной дозе 40 мг/кг.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hanusova, V. Potential anti-cancer drugs commonly used for other indications / V. Hanusova et al. // Curr. Cancer Drug Targets. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 35-52.
2. Lewis, J.H. Drug-induced liver disease / J.H.Lewis // Med. Clin. North Am. –2000. – Vol. 84. – P. 1275–1311.
3. Lucena, M.I. Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoim-

mune hepatitis / M.I.Lucena [et al.] // J. Hepatol. –2011. – Vol. 55, N. 4. – P. 820–827.

4. Бабанина, Н.В. Опыт применения гепатопротектора «Гептор» (Адеметеонин) у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение / Н.В. Бабанина // Медиаль. – 2013. – № 2. – С. 59–61.

## **МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОЦЕНКА ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТА МОФЕТИЛА МИКОФЕНОЛАТОМ**

*Курбат М.Н., Кравчук Р.И., Островская О.Б., Горшкова Д.А.*

*Гродненский государственный медицинский университет*

Гепатотоксичность нередко является довольно опасным побочным эффектом лекарственной терапии. Для врача лекарственные поражения печени (ЛПП) являются сложной клинической проблемой в связи с широким спектром клинкоморфологических проявлений и отсутствием разработанных четких принципов терапии кроме отмены лекарственных средств [1]. При ЛПП в патологический процесс обычно вовлекаются гепатоциты, холангиоциты, stellatные и эндотелиальные клетки [2].

Широким спектром гепатотоксических эффектов обладают лекарственные средства, обладающие иммуносупрессивным эффектом. Одним из новых мощных иммуносупрессоров цитостатического механизма действия является микофенолата мофетил (ММФ). Этот препарат нарушает синтез гуанозиновых нуклеотидов, угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и продукцию антител. При этом ММФ отличается наименьшей гепатотоксичностью по сравнению с другими иммунодепрессантами [3].

**Цель.** Изучить влияние ММФ на микро- и ультраструктуру печени крыс с целью оценки возможности его применения для моделирования иммунодефицитного состояния с минимальным гепатотоксическим эффектом.

**Методы исследования.** Эксперимент выполнен на 12 крысах-самцах массой  $232,5 \pm 20,35$  г. Животные опытной группы (n=6) получали ММФ интрагастрально в суточной дозе 40 мг/кг на протяжении 7 суток. Контрольным животным (n=6) вводили эквивалентное количество 0,9% раствора хлорида натрия. После забоя животных одни образцы печени фиксировали в жидкости