

В. В. Плечев, С. Л. Шилов, И. И. Шарипов, Д. В. Плечева,
З. В. Султанаева, О. В. Коношенко

О возможности улучшения результатов реконструктивной хирургии желудочно-кишечного тракта

Башкирский государственный медицинский университет
450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2; тел. (3472) 24-11-65

Проведены экспериментальные исследования с целью изучения гистоморфологических результатов формирования анастомозов полых органов с применением 5-оксиметилурацила (5-ОМУ) в сочетании с клеем «Сульфакрилат». Новый метод успешно применен в хирургическом лечении желудочно-кишечного тракта подопытных животных. Отмечена высокая активность 5-ОМУ как иммуностимулятора, а также наличие у него выраженных антиоксидантных свойств. Применение 5-ОМУ снижает воспалительные изменения и вызывает ускорение процессов регенерации тканей. Авторы считают, что субсерозное введение 5-ОМУ может быть рекомендовано для широкого применения в клинической практике в реконструктивной хирургии ЖКТ.

Ключевые слова: 5-оксиметилурацил, анастомоз, регенерация.

Пиримидиновые основания и многие их синтетические производные являются составной частью нуклеиновых кислот, поэтому, влияя на синтез нуклеотидов, они обладают многообразным действием на организм, стимулируют лейкопоэз и эритропоэз, повышают резистентность организма к инфекции, стимулируя иммунитет, оказывают противовоспалительное действие, обладают анаболическим и антикатаболическим действием, ускоряют репаративные процессы ¹⁻¹¹.

В 1946 г. был синтезирован метилурацил (МУ), впоследствии разрешенный к широкому применению в качестве стимулятора лейкопоэза. Идея поиска лекарственных средств среди соединений, близких по структуре к пиримидинам организма человека, принадлежит Н. В. Лазареву ¹².

При изучении других производных МУ ^{13, 14} были обнаружены более активные соединения — 5-оксиметилурацил (5-ОМУ), 2-метил-4-амино-6-оксипиримидин и суперацил. Эти соединения изучались в основном на кафедре фармакологии Башкирского государственного медицинского университета под руководством и при непосредственном участии

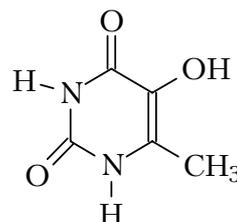
Д. Н. Лазаревой — Е. К. Алехиным, В. В. Плечевым, С. Х. Сарманаевым, В. А. Мышкиным, А. Б. Бакировым, В. А. Давыдовой, Н. Б. Яфаровой, З. Л. Бакировой и др. ¹⁵⁻²⁰.

Препараты МУ и пентоксил нашли применение во многих областях медицины. В хирургической практике в качестве ранозаживляющего, а также иммуностимулирующего препарата широко применяется МУ ^{21, 22}.

Одним из наиболее эффективных производных МУ является 5-ОМУ — «минорное» основание, которое часто встречается в транспортной РНК, меньше в других типах РНК, а также в ДНК, и выполняет существенную роль в функционировании и метаболизме этих биохимических структур ²³⁻²⁵.

5-ОМУ значительно отличается от МУ выраженным иммуностимулирующим действием и антиоксидантной активностью, что позволяет ожидать более выраженного противовоспалительного и ранозаживляющего эффекта при его применении ²⁶⁻²⁷. В 2002 г. разрешено применение 5-ОМУ в качестве иммуностимулятора (ФСП 42-0415-2777-02).

Химическая формула 5-ОМУ



С целью изучения гистоморфологических результатов формирования анастомозов полых органов в присутствии ОМУ, в сочетании с клеем «Сульфакрилат», учитывая выраженные антимикробные и противовоспалительные свойства данных препаратов, нами проведены экспериментальные исследования на 60 кроликах породы «шиншилла» весом 2.3–2.5 кг, в возрасте 11–12 мес.

В контрольной группе формирование анастомозов выполнено традиционными способами, в основной группе формирование анас-

Дата поступления 01.02.06

Контрольная группа

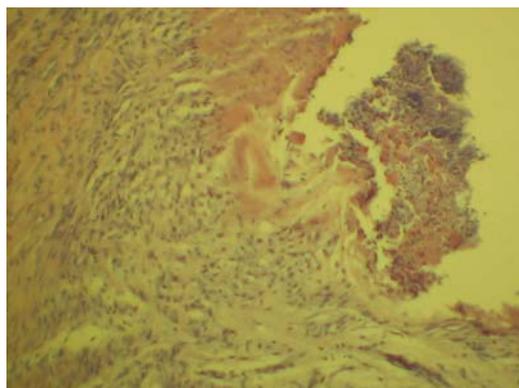


Рис. 1. 3 сутки

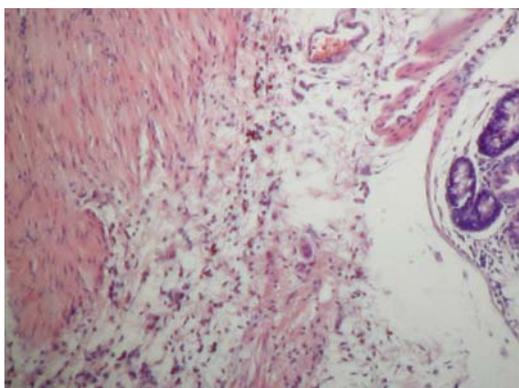


Рис. 3. 5-е сутки

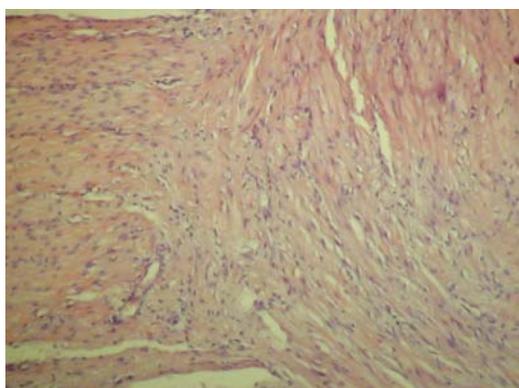


Рис. 5. 10-е сутки

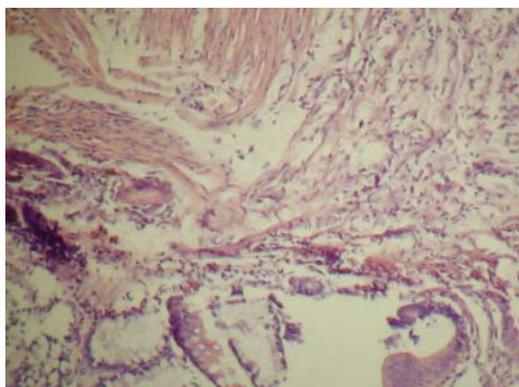


Рис. 7. 30-е сутки

Основная группа

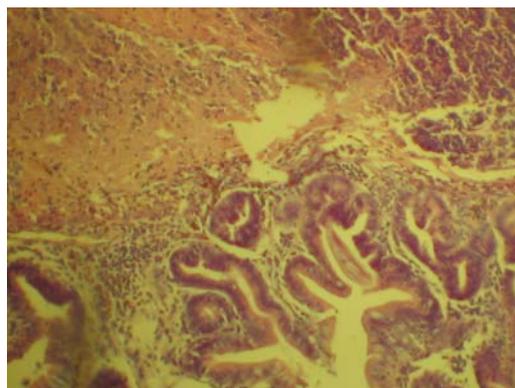


Рис. 2. 3 сутки

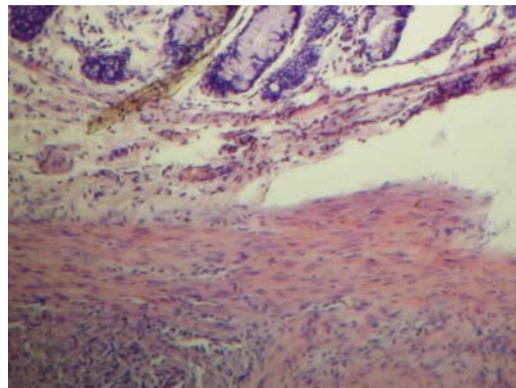


Рис. 4. 5-е сутки

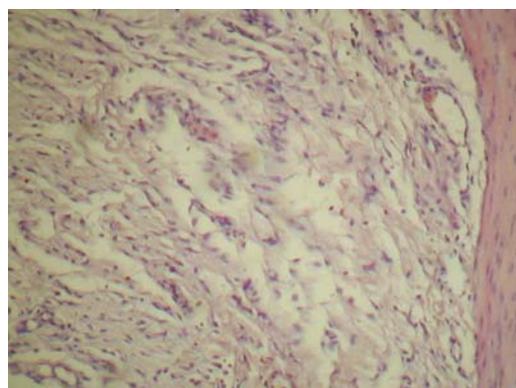


Рис. 6. 10-е сутки

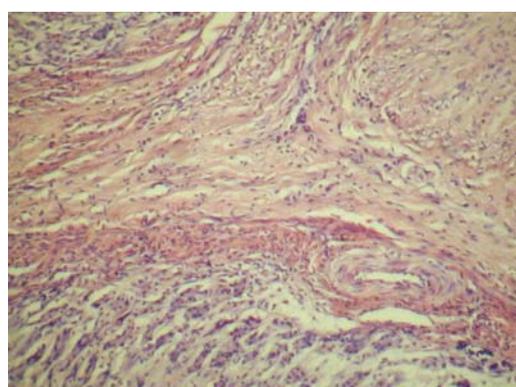


Рис. 8. 30-е сутки

томозов произведено с применением 5-ОМУ. Под внутривенным наркозом у экспериментальных животных на участках с идентичным кровоснабжением формировалось от 4 до 7 желудочных, тонкокишечных и толстокишечных однорядных анастомозов, с последующим субсерозным введением 5-ОМУ из расчета 100 мг/кг, а также нанесением порошкообразного 5-ОМУ на стенки анастомозируемых органов с последующей фиксацией препарата клеевой пленкой (Сульфакрилат).

Изучено в динамике воздействие препарата на стенки анастомозируемых полых органов, показатели интрамурального кровотока в зоне анастомоза, физические (прочностные) свойства сформированных анастомозов, с последующим гистоморфологическим исследованием, что подтверждено 1254 препаратами. Забор материала проводился на 3–5–7–10–30 сутки. Выведение животных из эксперимента производилось с использованием методов, регламентированных в приказах МЗ РФ, внутривенным введением 2.5% раствора тиопенталата натрия (из расчета 100 мг на 1 кг массы тела). Проведенные исследования показали, что, начиная с 3 суток реометрические, физические и гистоморфологические результаты в основной группе превосходят аналогичные результаты в контрольной группе. На рис. 1–6 представлены сравнительные микрофотографии анастомозов в раннем послеоперационном периоде в контрольной и основной группах. В случаях применения 5-ОМУ менее выражены воспалительные изменения, а регенерация тканей более продуктивна и проявляется в более ранние сроки. Начиная с 3 суток, отмечено начало вторичной эпителизации, а также более быстрое созревание соединительной ткани.

На 5–7 сутки в области анастомозов сохраняются воспалительные изменения – мелкие очаги некроза с перифокальной воспалительной реакцией, причем в случаях применения 5-ОМУ изменения минимальные; замещение очагов некроза происходит за счет соединительной ткани, в которой к 7 суткам преобладают фибробласты.

На 10 сутки во всех случаях применения 5-ОМУ отмечены минимальные воспалительные изменения. Регенеративная реакция представлена активным разрастанием оформленной соединительной ткани с преобладанием фибробластов и выраженной васкуляризацией во всех слоях кишечной стенки.

Таким образом, местное применение 5-ОМУ значительно снижает воспалительные изменения в зоне анастомоза, а также вызывает ускорение процессов регенерации в зоне анастомоза у подопытных животных.

Субсерозное введение 5-ОМУ из расчета 100 мг/кг может быть рекомендовано для широкого применения в клинической практике как один из способов профилактики несостоятельности анастомозов в хирургии желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Алехин Е. К. // Фармакол. и токсикол. – 1969. – Т. 32, №1. – С. 68.
2. Алехин Е. К. Влияние производных пиримидина на поглотительную функцию ретикулоэндотелиальной системы: Автореф. Дисс. канд. мед. наук. – Уфа, 1969.
3. Яфарова Н. Б. // Тр. БГМИ. – 1972. – Т. 18. – С. 255.
4. Плечев В. В. Стимуляция некоторыми производными пиримидина поглотительной способности ретикулоэндотелиальной системы при ее различных функциональных состояниях: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Уфа, 1974.
5. Лазарева Д. Н., Яфарова Н. Б., Алехин Е. К. Производные пиримидинов- стимуляторы иммунологических свойств организма / Фармакология здравоохранению: Тез. докл. 6 Всес. Съезда фармакологов. – Л., 1975. – С. 117.
6. Лазарева Д. Н., Алехин Е. К., Плечев В. В. Влияние пиримидинов на подготовительную способность ретикулоэндотелиальной системы и зависимость их действия от химического строения / Фармакологическая регуляция воспалительных процессов: Тез. докл. – Л., 1972. – С. 141.
7. Алехин Е. К., Плечев В. В. // Антибиотики. – 1970. – №6. – С. 540.
8. Бакиров А. Б. Сравнительное действие продигозана, производных пиримидина и их комбинаций на иммунологические свойства организма: Автореф. Дисс. канд. мед. наук. – Уфа, 1980.
9. Давыдова В. А. // Фармакол. и токсикол. – 1972. – Т. 35. – №3. – С. 319.
10. Бакирова З. А. К вопросу о механизме действия производных пиримидина / Фундам. Науки – практич. здравоохранению: Тез. докл. – Уфа, 1990. – С. 9.
11. Бакирова З. А. Влияние производных пиримидина на сердечно-сосудистую систему: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Уфа, 1987.
12. Лазарев Н. В. Значение пиримидиновых производных для медицины / Матер. Конф. по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных. – Ростов-на-Дону, 1961. – С. 3.
13. Лазарева Д. Н. // Фармакол. и токсикол. – 1975. – Т. 38. – №3. – С. 311.

14. Бакиров А. Б. Лазарева Д. Н. Влияние метилурацила, продигозана и их комбинаций на иммунологические свойства организма и поствакцинальный иммунитет / Лекарственное воздействие на воспалительные, трофические и иммунологические процессы.— Уфа, 1980.— С. 11.
15. Лазарева Д. Н. Стимуляция пиримидинами функции ретикулоэндотелиальной системы и сопротивляемость к инфекции / Стимуляторы функций ретикулоэндотелиальной системы.— Уфа, 1967.— С. 17.
16. Алехин Е. К. Сочетание иммуномодуляторов как метод повышения их эффективности: Автореф. дисс. докт. мед. наук.— М., 1985.— 40 с.
17. Плечев В. В. Влияние некоторых производных пиримидина на эффективность антибиотикотерапии экспериментальных инфекций / Актуальные вопросы аллергии, иммунитета и защитных механизмов организма.— Уфа, 1973.— С. 91.
18. Сарманаев С. Х. Иммуностимулирующие свойства производных пиримидина: Автореф. дисс. канд. мед. наук.— Уфа, 1987.
19. Мышкин В. А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами: Автореф. дисс. докт. мед. наук.— Челябинск, 1998.
20. Давыдова В. А. Сравнительное действие пирогенала, метилурацила, окметацила и их комбинаций на активность ретикулоэндотелиальной системы и сопротивляемость к инфекции: Автореф. дисс. канд. мед. наук.— Уфа, 1978.
21. Яфарова Н. Б. Влияние пиримидиновых производных на иммунологические свойства организма: Автореф. дисс. докт. мед. наук.— Уфа, 1973.
22. Лазарева Д. Н., Алехин Е. К. Проблема повышения неспецифических стимуляторов антиинфекционной резистентности // Лекарственное воздействие на воспалительные, трофические и иммунологические процессы.— Уфа, 1980.— С. 4–6.
23. Мышкин В. А., Бакиров А. Б. Оксиметилурацил (очерки экспериментальной фармакологии).— Уфа, 2001.— 218 с.
24. Мышкин В. А. Применение оксиметилурацила для повышения неспецифической резистентности организма к токсическим агентам: Автореф. дисс. канд. мед. наук.— Уфа, 1982.
25. Бакиров А. Б., Алехин Е. К. Сравнительное изучение иммуномодулирующей активности продигозана и оксиметацила / Токсикология и фармакология антиоксидантов.— Уфа, 1983.— С. 39.
26. Бакиров А. Б. / Антибиотики.— 1979.— Т. XXIV, №9.— С. 673.
27. Бакиров А. Б. Комплексная иммунохимиотерапия инфекционных осложнений у больных хроническим лимфолейкозом: Автореф. дисс. докт. мед. наук.— Челябинск, 1995.