

ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ПЕЧЕНИ

Б. Г. Юшков, И. Г. Данилова, Ю. С. Храмцова¹

На модели частичной гепатэктомии показана возможность ее регуляции восстановительных процессов с помощью иммуномодуляторов. Установлено, что наряду с Т-лимфоцитами в репаративной регенерации важную роль играют макрофаги.

Ключевые слова: регенерация, иммуномодуляторы, макрофаги, лимфоциты

ВВЕДЕНИЕ

В 60-е годы 20-го века R. G. Burwell сформулировал гипотезу, согласно которой иммунная система контролирует рост тканей и “анализирует, насколько велик каждый орган” [8, 9]. С тех пор предпринимаются многочисленные попытки расшифровки роли отдельных ее звеньев в регуляции физиологической и патологической регенерации органов и тканей.

Признание важной роли иммунной системы в регуляции регенераторных процессов ставит вопрос о целесообразности применения иммуномодуляторов для воздействия на репаративные процессы в поврежденных тканях.

Целью данной работы явилась оценка возможности регуляции процесса регенерации в печени с помощью различных иммунокорректоров.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на беспородных крысах-самцах массой 180 – 230 г, содержащихся на обычном рационе вивария.

Регенерацию печени индуцировали удалением 2/3 массы органа. Препараты вводили однократно до оперативного вмешательства. Контрольную группу составляли животные с резекцией печени без введения иммуномодуляторов.

Уровень регенераторных процессов определяли через 4 и 17 ч после операции путем измерения массы регенерирующей печени, а также процентного содержания в ткани сухого вещества. На гистологических препаратах подсчитывали митотический индекс и количество двуядерных клеток на тысячу гепатоцитов.

В эксперименте были использованы препараты, относящиеся к группе иммуномодуляторов [6]. Тималин представляет комплекс пептидов вилочковой железы, при введении которого изменяется структура тимуса за счет пролиферации и дифференцировки лимфоидных элементов и увеличения в нем числа зрелых лим-

фоцитов [2]. Полиоксидоний — синтетический препарат, стимулирующий Т- и В-лимфоциты, антителообразование, а также активирующий фагоциты и клетки-киллеры [7]. Тамерит — синтетический препарат производное аминоталгидразида, избирательно регулирует функционально-метаболическую активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют (табл. 1), что если у нелеченных животных через 4 ч после резекции масса оставшейся ткани снижается по отношению к исходной послеоперационной величине, то под действием всех препаратов масса регенерата увеличивается. Через 17 ч после операции в случае тималина и полиоксидония, в отличие от тамерита, дальнейшего прироста регенерирующего остатка не наблюдается. Эффект тамерита, по-видимому, связан в том числе и с непосредственным воздействием препарата на купферовские клетки печени, поскольку резекция печени как таковая в ранние сроки после воздействия способствует миграции звездчатых ретикулоэндотелиоцитов в регенерирующую печень [3] и увеличению числа печеночных макрофагов за счет их усиленного притока с кровью [4]. Возможно, тамерит, как регулятор макрофагальной активности, затрагивает активность этих клеток. Действие двух других препаратов наряду с гепатоцитами связано с активацией в основном Т- и В-лимфоцитов.

Поскольку увеличение массы регенерата может быть связано как с возрастанием клеточной массы, так и отеком ткани органа, был проведен сравнительный анализ процентного содержания сухой массы ткани в сохранившейся ткани печени (табл. 2).

Оказалось, что масса сухого вещества регенерирующей ткани у нелеченных животных снижена во все сроки эксперимента в одинаковой степени, в то время как величина сырого регенерата на 17 ч уже превышает исходную величину. Ни один из использованных препаратов не оказывает влияния на изменения величины сухой массы регенерата. Таким образом, возрастание массы регенерирующей печени обусловлено на-

¹ Лаборатория иммунофизиологии (зав. — проф. Б. Г. Юшков) Института иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, 620219, ул. Первомайская, 91.

Таблица 1. Масса регенерирующего остатка печени ($M \pm m$)

Препарат	Исходное состояние, мг	4 ч		17 ч	
		мг	% прироста	мг	% прироста
Контроль	3746,9 ± 157,58	2850,0 ± 142,35**	0	5232,50 ± 487,40**	139,64 ± 9,80
Тамерит	2698,00 ± 260,30	4026,00 ± 377,128**	149,22 ± 13,98	4931,66 ± 89,266**	183,56 ± 5,27*
Тималин	2790,93 ± 201,67	3924,29 ± 373,60**	118,04 ± 13,39	4075,71 ± 388,16**	146,03 ± 13,91
Полиоксидоний	1722,08 ± 159,35	2180,00 ± 201,54	126,60 ± 11,70	2914,02 ± 16,41**	169,22 ± 12,57

* $p < 0,05$ относительно показателя у контрольных животных.** $p < 0,05$ относительно исходного состояния.

Таблица 2. Масса сухого остатка регенерирующей печени в мг и %

Препарат	Исходное состояние		4 ч		17 ч	
	мг	% сухой массы	мг	% сухой массы	мг	% сухой массы
Контроль	1581,20 ± 66,50		812,84 ± 84,84**	28,20 ± 1,48	1620,30 ± 149,73	31,0 ± 1,08
Тамерит	1138,56 ± 109,85	42,2 ± 1,16	923,22 ± 89,26	22,9 ± 0,77*	1310,72 ± 153,72	26,33 ± 1,11*
Тималин	1177,77 ± 85,11		894,73 ± 101,22	27,23 ± 0,81	965,44 ± 120,06	23,19 ± 1,39*
Полиоксидоний	726,72 ± 67,24		555,37 ± 50,64**	25,71 ± 1,08	714,32 ± 98,42	24,0 ± 2,02*

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4 различия достоверны при $p < 0,05$ относительно: * — контроля; ** — исходного состояния.

коплением в ней жидкости. Если тималин и полиоксидоний на этот процесс не влияют, то тамерит значительно усиливает его (табл. 1). И здесь прослеживается его влияние на макрофаги, поскольку известно, что макрофаги способствуют выделению NO [5], который способен регулировать тонус сосудистой стенки и ее проницаемость. Возможно, с этим связано усиление депонирующей функции регенераторного участка.

При гистологическом анализе срезов регенерирующей печени в трех различных областях: в примыкаю-

щей непосредственно к месту повреждения, в средней части на расстоянии 5 см и самой отдаленной от очага резекции (табл. 3) выявлено, что полиоксидоний и тималин не влияют на митотическую активность гепатоцитов, тогда как под действием тамерита число митозов увеличивается в ранние сроки равномерно во всех зонах, а на 17 ч — в наибольшей степени в средней. Последнее, по-видимому, связано с сохранением целостности клеток и сосудистого русла, что вполне согласуется с ранее проведенными исследованиями [1], показавшими в культуре клеток различных органов, что макрофаги, стимулированные тамеритом способствуют вступлению клеток в S-фазу митотического цикла.

Оценка развития процессов внутриклеточной регенерации по числу двуядерных клеток показала, что на нее, в отличие от клеточной регенерации, препараты влияют по-разному (табл. 4). Полиоксидоний уже с ранних сроков приводит к увеличению процента двуядерных клеток во всех зонах одинаково. При этом показатель сохраняется на одном уровне до 17 ч. В случае тималина первоначальное увеличение доли этих клеток в последующем в результате их деления сменяется падением показателя не только относительно 4-х часов, но и по отношению к контрольным животным. Эффект тамерита в наибольшей степени проявляется в средней зоне регенерата, где в поздние сроки доля двуядерных клеток на 4 ч ниже, а на 17 ч выше, чем у нелеченных животных. Тамерит задерживает развитие внутриклеточной регенерации, в то время как тималин не оказывая влияние на скорость развития процесса, значительно усиливает его выраженность. Полиоксидоний, стимулируя внутриклеточную регенерацию, за-

Таблица 3. Митотический индекс в регенерирующем остатке, %о

Препарат	Участок печени	4 часа после резекции	17 часов после резекции
Контроль	Очаг резекции	0,25 ± 0,25	0,25 ± 0,25
	Средний	0,25 ± 0,25	0,25 ± 0,25
	Дальний от резекции	0	0,25 ± 0,25
Тамерит	Очаг резекции	1,0 ± 0,77	2,0 ± 0,71*
	Средний	2,0 ± 0,45*	5,5 ± 0,13*
	Дальний от резекции	2,6 ± 0,93*	2,8 ± 0,73*
Тималин	Очаг резекции	0	1,0 ± 0,40
	Средний	0	1,0 ± 0,40
	Дальний от резекции	0	1,0 ± 1,0
Полиоксидоний	Очаг резекции	0,57 ± 0,29	0,6 ± 0,39
	Средний	0,43 ± 0,20	0,4 ± 0,24
	Дальний от резекции	0,43 ± 0,29	0,6 ± 0,24

держивает деление клеток, занимая промежуточное положение между двумя предыдущими препаратами.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что в регуляции восстановления поврежденных тканей важное место занимает иммунная система. При этом отдельные компоненты ее играют различную роль в регуляции механизмов восстановительных процессов после резекции печени. Макрофагальная система организма усиливает депонирующую функцию печени на фоне увеличения клеточных митозов, но задерживает процессы внутриклеточной регенерации, тогда как действие Т-лимфоцитов сопровождается как возникновением отека в регенераторном участке, так и усилением внутриклеточных процессов регенерации.

ВЫВОДЫ

1. Препараты, обладающие иммуномодулирующим действием (тималин, полиоксидоний, тамерит), оказывают выраженный эффект на пострезекционную регенерацию печени.

2. Изменение функционального состояния отдельных звеньев иммунной системы — Т-лимфоцитов, макрофагов влияет на течение репаративных процессов в печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Т. Абидов, А. В. Караулов, *Центр современной медицины*, Москва (2002), сс. 22 – 23.
2. О. В. Коркушко, В. Х. Хавинсон, Г. М. Бутенко и др., *Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения*, Наука, Санкт-Петербург (2002).
3. Д. Н. Маянский, *Хроническое воспаление*, Медицина, Москва (1991).
4. А. Н. Маянский, О. И. Пикуза, *Клинические аспекты фагоцитоза*, Магариф, Казань (1993).

Таблица 4. Количество двуядерных клеток в регенерирующем остатке, %

Препарат	Участок печени	4 часа после резекции	17 часов после резекции
Контроль	Очаг резекции	25,0 ± 3,18	15,75 ± 2,06
	Средний	22,5 ± 1,32	17,75 ± 1,03
	Дальний от резекции	21,3 ± 0,88	16,0 ± 3,0
Тамерит	Очаг резекции	24,0 ± 2,58	21,2 ± 1,88
	Средний	16,6 ± 1,66	29,83 ± 2,51*
	Дальний от резекции	18,7 ± 2,51	24,6 ± 2,08*
Тималин	Очаг резекции	66,5 ± 5,30*	9,0 ± 2,8
	Средний	67,0 ± 1,41*	9,5 ± 2,7*
	Дальний от резекции	63,0 ± 2,87*	8,0 ± 2,04*
Полиоксидоний	Очаг резекции	87,57 ± 6,12*	89,6 ± 5,2*
	Средний	101,0 ± 1,64*	98,0 ± 3,49*
	Дальний от резекции	104,0 ± 6,6*	95,5 ± 4,9*

5. Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов, *Анестезиол. и реаниматол.*, № 1, 8 – 12 (2001).
6. *Энциклопедия лекарств* (РЛС), Москва (2002).
7. В. В. Юшков, Т. А. Юшкова, *Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров*, ООО “ИРА УТК”, Екатеринбург (2002).
8. P. Burch, R. G. Burwell, and N. R. Rowell, *Brit. Med. J.*, **13** (5436), 723 (1965).
9. R. G. Burwell, *J. Bone Joint Surg.*, № 45, 386 – 401 (1963).

Поступила 13.01.05

EFFECT OF IMMUNOMODULATORS ON LIVER REGENERATION

B. G. Yushkov, I. G. Danilova, and Yu. S. Khramtsova

Institute of Immunology and Physiology, Urals Division of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, ul Pervomaiskaya 91, Yekaterinburg, Russia

The directed influence of immunomodulators on various chains of the immune system makes possible the control over liver restoration processes, as demonstrated on the model of hepatic resection. It is established that macrophages together with T-lymphocytes play a very important role in the process of liver regeneration.