

УДК: 616.36-002+576.345.001.6-097.3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

С.Я. Дьячкова, А.В. Туровский

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

E-mail: turovsky@pharm.vsu.ru

Изучены гуморальные и клеточные факторы естественной резистентности в различных кровеносных сосудах при экспериментальном CCl_4 -гепатите. Выявлено резкое снижение всех факторов с преобладанием супрессии клеточного звена в печеночных венах и постепенным значимым повышением лизоцима к 14 суткам, что предполагает использование в постдезинтоксикационном периоде соответствующих иммунопротекторов.

Ключевые слова: токсический гепатит; естественная иммунная резистентность.

EXPERIMENTAL APPROACHES TO IMMUNOPHARMACOTHERAPY FOR TOXIC HEPATITIS

S.Ya. Dyachkova, A.V. Turovsky

Voronezh State University, Voronezh

E-mail: turovsky@pharm.vsu.ru

Humoral and cellular factors of natural resistance in different blood vessels for experimental CCl_4 -hepatitis have been studied. Sharp decrease of all factors have been detected with prevailing suppression of cellular link in liver veins and gradual increase of lysozyme by 14 days which supposes the use of corresponding immunoprotectors in post-desintoxication period.

Keywords: toxic hepatitis, natural immune resistance.

В фармакотерапии токсического гепатита, вызванного действием химических токсических веществ, алкоголем, а также вирусами, приоритетны дезинтоксикационные мероприятия и гепатотропные средства. В то же время печень играет немаловажную роль в естественном иммунитете [3], в силу чего крайне важно знать, как изменяются его гуморальные и клеточные факторы при токсическом гепатите и возможно ли восстановление иммунных функций организма при пораженной печени.

Работа выполнена на 121 белых половозрелых крысах (самках) массой 180-230 г. Все подопытные животные были разделены на 4 серии опытов: 1 серия – здоровые (интактные) животные; 2 серия – животные, исследованные на 3 сутки после введения CCl_4 ; 3 серия – животные на 7 сутки после отмены гепатотоксина; 4 серия – животные на 14 сутки после отмены гепатотоксина.

Хронический гепатит воспроизводили по методике Д.С. Саркисова и Л.С. Рубецкого путем подкожного введения 50% раствора тетрахлорметана (CCl_4) на оливковом масле из расчета 0,1 мл/100 мг массы тела. Гепатотоксин вводили через день в течение 65 суток. После 6 и 13 инъекции делали двухнедельные перерывы.

Забор крови из 3-х кровеносных сосудов проводили по методике П.Н. Савилова *in situ* [2] микрохирургическим способом в последовательности: междолевой печеночный

синус, портальная вена, аорта стерильными гепаринизированными шприцами по принципу «один сосуд – один шприц».

Общую комплементарную активность (ОКА) определяли спектрофотометрически по степени гемолиза сенсibilизированных эритроцитов барана. Активность лизоцима и β -лизинов в сыворотке крови определяли чашечным способом с использованием в качестве тест-микроба культуры *Micrococcus lisodeiticus* и *Bacillus subtilis* соответственно [1].

Фагоцитарную активность нейтрофилов из крови трех сосудов исследовали к *Staphylococcus aureus* 209 и *Escherichia coli coli K-12*. Определяли фагоцитарное число (ФЧ) как процент клеток, поглотивших исследуемый тест-микроб, рассчитанный на 100 клеток, и фагоцитарный индекс (ФИ) – среднее число микробов, поглощаемых одной клеткой, при подсчете 100 клеток.

Данные обработаны с учетом критерия Стьюдента. Комплементарная активность сыворотки крови здоровых животных в различных кровеносных сосудах существенно не различалась ($p > 0,05$), в то время как активность лизоцима была достоверно выше в крови печеночных вен, а активность β -лизинов – в портальной крови ($p < 0,05$) в сравнении с данными других сосудов, что косвенно указывает на иммунную защищенность печени.

Токсический CCl_4 -гепатит привел к достоверному снижению всех гуморальных показателей во всех трех сосудах ($p < 0,05$) по сравнению с нормой (рис. 1). Так, на 3 сутки CCl_4 -гепатита достоверно ($p < 0,05$) снижалась активность комплемента и β -лизинов в артериальной крови, в портальной – наблюдалось снижение активности всех трех показателей, а в крови печеночных вен достоверно снижалась только активность β -лизинов. К 7-м суткам во всех трех сосудах проявилась лишь тенденция к восстановлению активности лизоцима ($p > 0,05$), однако, к 14 суткам эта тенденция наметилась к β -лизинам, а к лизоциму в печеночных венах увеличилась значимо ($p < 0,05$), что предполагает его раннее иммуновосстановление.

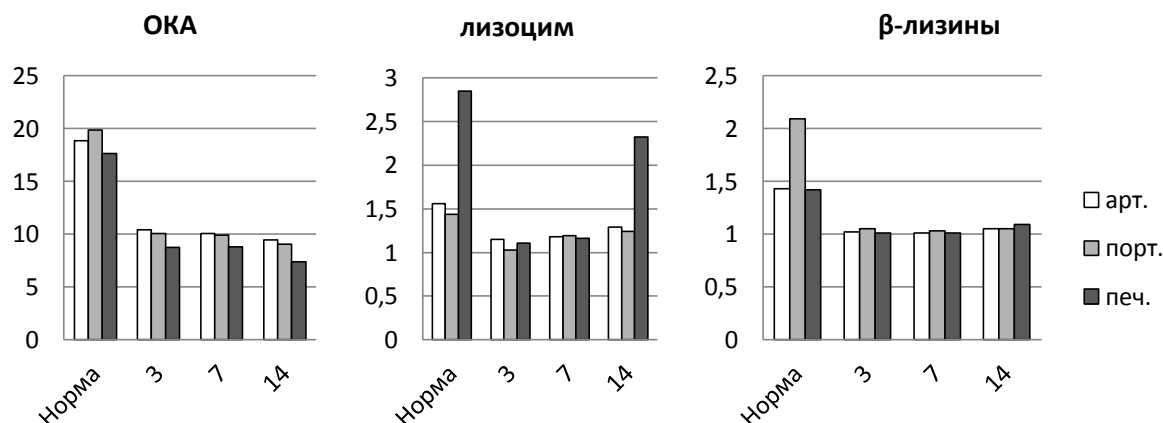


Рисунок 1 – Гуморальные факторы сыворотки крови у здоровых животных и у животных с хроническим CCl_4 -гепатитом

Показатели фагоцитоза у интактных крыс в крови печеночных вен были выше, чем в артериальной и портальной, тогда как интенсивность поглощения ими исследуемых микроорганизмов ($p > 0,05$) не изменялась (рис. 2).

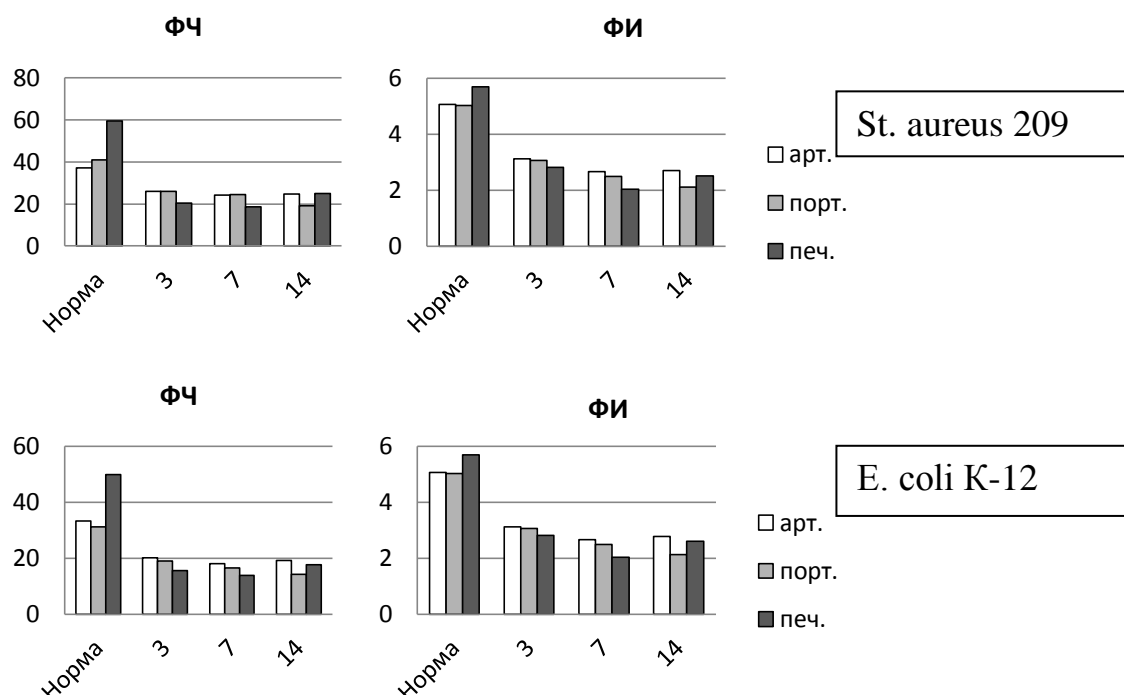


Рисунок 2 – Клеточные факторы крови разных сосудов у здоровых животных и у животных с хроническим CCl_4 -гепатитом

Клеточные факторы после CCl_4 -гепатита уже в ранние сроки были существенно снижены ($p < 0,05$) к обоим исследуемым штаммам во всех трех сосудах без последующего восстановления. Напротив, происходило дальнейшее падение к 7 суткам ФЧ к *St. aureus* в портальной крови и крови печеночных вен, а ФИ в крови всех трех сосудов; к *E. coli* снижались и ФЧ, и ФИ в крови всех трех сосудов ($p < 0,05$). По сравнению с артериальной кровью и ФЧ, и ФИ в крови печеночных вен были значимо ниже к *St. aureus* на 3-и и 7-е сутки; а к *E. coli* – с первых суток развития гепатита, что косвенно подтверждало глубокое морфофункциональное поражение печени, т.к. и к 14 суткам эти показатели не восстанавливались.

Выводы

1. При резком угнетении гуморальных факторов естественной резистентности, вызванном CCl_4 -гепатитом, к 14 суткам существенно ($p < 0,05$) повышался уровень лизоцима в печеночных венах.
2. Активность и интенсивность фагоцитоза клеток крови 3-х сосудов значимо снижались и не восстанавливались к 14 суткам.
3. Снижение естественной резистентности при CCl_4 -гепатите предполагает использование соответствующих иммунопротекторов в постдеинтоксикационном периоде.

Библиографический список

1. Дьячкова С.Я. Бактерицидные свойства в исследованиях общей сывороточной бактерицидности, лизоцима, β -лизинов и чувствительности химиопрепаратов к микроорганизмам // Вестник ВГУ. Серия : Химия, Биология, Фармация. – 2003. – №1. – С.96-98.
2. Савилов П.Н. Механизмы лечебного действия гипербарической оксигенации при резекции печени (экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук. – Воронеж: ВГМА, 2007.

3. Савилов, П.Н. Участие печени в регуляции гуморального звена естественной резистентности организма млекопитающих / П.Н. Савилов, С.Я. Дьячкова // Иммунология Урала. – 2005. – №1 (4). – С. 25-26.

Дьячкова Светлана Яковлевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры фармакологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета. Область научных интересов: иммунология, иммунофармакология, гепатология. E-mail: turovsky@pharm.vsu.ru.

Туровский Александр Владимирович – ассистент кафедры фармакологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета. Область научных интересов: иммунология, иммунофармакология, гепатология. E-mail: turovsky@pharm.vsu.ru.