

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОБЪЁМОВ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ $CCl_4$ -ГЕПАТИТА НА АКТИВНОСТЬ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА

А. В. Туровский, С. Я. Дьячкова

Воронежский государственный университет  
Поступила в редакцию 01.03.2012 г.

**Аннотация.** Работа посвящена исследованию комплементарной активности, активности лизоцима и  $\beta$ -лизинов в различных кровеносных сосудах при операционных и токсических воздействиях на печень животных. Выявлено, что резекция печени на фоне токсического гепатита приводит к резкому угнетению активности исследуемых гуморальных факторов естественной резистентности, выраженность которого зависит от объёма резекции. В то же время малый объём резекции (1/3 печени) в отдельные сроки даже в условиях хронического гепатита может частично восстанавливать активность лизоцима и  $\beta$ -лизинов.

**Ключевые слова:** резекция печени; токсический гепатит; комплемент; лизоцим;  $\beta$ -лизины.

**Abstracts.** Work is devoted research to complementary activity, activity **lysozyme** and  $\beta$ -lyzin in various blood vessels at operational and toxic influences on a liver of animals. It is revealed that the resection of a liver against a toxic hepatitis leads to sharp oppression of activity of investigated humoral factors of the natural resistance which expressiveness depends on volume of a resection. At the same time the small volume of a resection (1/3 liver) in separate terms even in the conditions of a chronic hepatitis can partially restore activity **lysozyme** and  $\beta$ -lyzin.

**Keywords:** liver resection; toxic hepatitis; complement; **lysozyme**;  $\beta$ -lyzin.

### ВВЕДЕНИЕ

Частичная гепатэктомия может применяться в трансплантологии у здоровых доноров [1], в гепатохирургии при лечении очаговых заболеваний [2, 3], а также в качестве стимулятора обратимости склеротических процессов при хроническом диффузном поражении органа [4, 5] и при опухолях [6]. В связи с этим, актуальным является изучение функциональных критериев естественной иммунологической резистентности организма в условиях малой и объёмной гепатэктомии, тем более, что ряд её факторов синтезируется в печени [7]. Ещё большее значение имеет определение этих факторов при резекции в условиях хронического гепатита.

Среди гуморальных факторов естественного иммунитета наиболее известными и зна-

чимыми являются система комплемента, лизоцим,  $\beta$ -лизины [8].

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Работа выполнена на 213 белых полвозре-  
лых крысах (самках) массой 180-230 г.

Все подопытные животные были разделены на 10 серий опытов:

1 серия — здоровые (интактные) животные;

2 серия — животные, исследованные на 65-е сутки введения  $CCl_4$ ;

3 серия — животные с  $CCl_4$ -гепатитом на 3 сутки после отмены гепатотоксина;

4 серия — животные с  $CCl_4$ -гепатитом на 7 сутки после отмены гепатотоксина;

5 серия — животные с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом на 3 сутки лапаротомии;

6 серия — животные с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом на 7 сутки лапаротомии;

7 серия — животные с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом на 3-и сутки после КРП;

8 серия — животные с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом на 7-е сутки после КРП;

9 серия — животные с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом на 3-и сутки после ОРП;

10 серия — животные с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом на 7-е сутки после ОРП.

Резекцию печени (РП) осуществляли под эфирным наркозом по видоизменённой П.Н.Савиловым и В.М.Крюковым (1984) методике G.M. Higgins, E.M. Andersen (1931) [9], удаляя электроножом часть левой (краевая резекция печени — КРП) или левую и среднюю доли органа (объёмная резекция печени — ОРП), что предотвращало кровотечение и воспаление.

Хронический гепатит воспроизводили по методике Д.С. Саркисова и Л.С. Рубецкого путём подкожного введения 50% раствора тетрахлорметана ( $CCl_4$ ) на оливковом масле из расчёта 0,1 мл/100 мг массы тела через день в течение 65 суток, с 2-недельными перерывами после 6 и 13 инъекциями. КРП или ОРП осуществляли на 65 сутки введения гепатотоксина сразу после последней инъекции.

Забор крови из печёночных вен проводили по методике П.Н. Савилова *in situ* [10]. Кровь забирали в следующей последовательности: междолевой печёночный синус, портальная вена, аорта стерильными гепаринизированными шприцами по принципу «один сосуд — один шприц». Исследования проводили в динамике.

Определение общей комплементарной активности (ОКА) проводили путём спектрофотометрического анализа степени гемолиза

сенсibilизированных эритроцитов барана (СЭБ). Активность лизоцима и  $\beta$ -лизинов в сыворотке определяли чашечным способом с использованием в качестве тест-микроба культуры *Micrococcus lysodeikticus* и *Bacillus subtilis* соответственно [11].

Данные обработаны с учётом критерия Стьюдента.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно (табл. 1), 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 печёночных вен, а активность  $\beta$ -лизинов — в портальной крови ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными других сосудов, что косвенно указывает на иммунную защищённость печени.

Развитие токсического  $CCl_4$ -гепатита привело к достоверному снижению всех без исключения исследуемых показателей во всех трёх сосудах ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой (табл. 1). В динамике на 3 сутки хронического гепатита достоверно ( $p < 0,05$ ) снижалась активность комплемента и  $\beta$ -лизинов в артериальной крови, в крови портальных вен наблюдалось снижение активности всех трёх показателей, в крови печёночных вен достоверно снижалась только активность  $\beta$ -лизинов. К 7-м суткам во всех трёх сосудах начала восстанавливаться активность лизоцима (табл. 2), не достигая, впрочем, достоверных величин.

После лапаротомии на фоне токсического гепатита все исследуемые показатели во всех

Таблица 1.

Комплементарная активность ( $CH_{50}$  ед/мл), активность лизоцима и  $\beta$ -лизинов сыворотки крови у здоровых животных ( $M \pm m$ )

	Комплемент	Лизоцим	$\beta$ -лизины
Аорта	18,82 $\pm$ 1,28	1,56 $\pm$ 0,14	1,43 $\pm$ 0,12
Портальная вена	19,85 $\pm$ 1,26	1,44 $\pm$ 0,09	2,09 $\pm$ 0,21 <sup>▲</sup>
Печёночные вены	17,64 $\pm$ 0,95	2,85 $\pm$ 0,42 <sup>▲▼</sup>	1,42 $\pm$ 0,09 <sup>▼</sup>

Примечание: <sup>▲</sup> <sup>▼</sup> ( $p < 0,05$ ) — достоверность различий по отношению к соответствующим показателям артериальной и портальной крови.

Таблица 2

Комплементарная активность ( $CH_{50}$  ед/мл), активность лизоцима и  $\beta$ -лизинов сыворотки крови у животных с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом

	Сутки после развития гепатита	Комплемент	Лизоцим	$\beta$ -лизины
Аорта	1	13,09 ± 0,87	1,13 ± 0,02	1,24 ± 0,04
	3	10,39 ± 0,58*	1,15 ± 0,02	1,02 ± 0,02*
	7	10,06 ± 0,65	1,18 ± 0,04	1,01 ± 0,07
Портальная вена	1	14,03 ± 0,92	1,19 ± 0,06	1,28 ± 0,05
	3	10,07 ± 0,57*	1,03 ± 0,01*▲▶	1,05 ± 0,04*
	7	9,89 ± 0,61	1,19 ± 0,06	1,03 ± 0,15
Печёночные вены	1	9,01 ± 1,02*▼	1,24 ± 0,08 ▲	1,12 ± 0,03*▲▼
	3	8,74 ± 0,46	1,11 ± 0,03*	1,01 ± 0,01*
	7	8,81 ± 1,07	1,16 ± 0,05	1,01 ± 0,03

Примечание: ▲ ▼ ▶ (p<0,05) — по отношению к аналогичному показателю артериальной, портальной крови и крови печёночных вен соответственно; \* (p<0,05) — к предыдущему периоду исследования.

сосудах на 3 сутки достоверно не отличались от аналогичных в те же сроки после развития гепатита. Но на 7 сутки происходило значимое (p<0,05) увеличение активности  $\beta$ -лизинов, не достигавшее, впрочем, уровня подобных показателей у здоровых животных. На 7 сутки после лапаротомии на фоне гепатита комплементарная активность достоверно (p<0,05) снижалась в крови аорты и печёночных вен по сравнению с ранними сроками (3 сутки) исследования (табл. 3).

После проведения КРП на фоне токсического гепатита на 3-й день активность лизоцима во всех трёх сосудах не отличалась от аналогичного периода после лапаротомии; на 7-й день после КРП достоверно (p<0,05) выросла как по сравнению с 3-м днём, так и по сравнению с аналогичным показателем после лапаротомии на фоне гепатита.

Активность  $\beta$ -лизинов на 3-и сутки после КРП на фоне гепатита по сравнению с лапаротомией и гепатитом достоверно уменьшилась только в портальной вене; на 7-е сутки после КРП достоверный рост был замечен в крови портальной и печёночных вен. Следует отметить, что на 7-е сутки после КРП при гепатите активность  $\beta$ -лизинов в крови печёночных вен несколько повышалась по сравнению с остальными сосудами в отличие от этого же периода после одного гепатита и лапаротомии при гепатите.

Комплементарная активность на 3-и и 7-е сутки после гепатита и КРП во всех трёх сосудах достоверно снижалась в сравнении с 1, 3 и 4, 5 и 6 сериями опытов (норма, гепатит, гепатит + лапаротомия) (табл. 4).

ОРП на фоне токсического гепатита к 7 суткам вызывала 100% летальность среди

Таблица 3

Комплементарная активность ( $CH_{50}$  ед/мл), активность лизоцима и  $\beta$ -лизинов сыворотки крови у животных с лапаротомией на фоне хронического  $CCl_4$ -гепатита

	Сутки после лапаротомии на фоне гепатита	Комплемент	Лизоцим	$\beta$ -лизины
Аорта	3	10,76 ± 0,98	1,05 ± 0,06	1,07 ± 0,02
	7	8,67 ± 0,83*	1,12 ± 0,13	1,26 ± 0,07*
Портальная вена	3	10,07 ± 1,94	1,03 ± 0,04	1,14 ± 0,02
	7	9,08 ± 0,63	1,11 ± 0,12	1,31 ± 0,09*
Печёночные вены	3	9,23 ± 1,01	1,01 ± 0,01	1,04 ± 0,013
	7	7,62 ± 0,88*	1,09 ± 0,09	1,27 ± 0,09*

Примечание: ● (p<0,05) — по отношению к предыдущему периоду исследования.

Комплементарная активность ( $CH_{50}$  ед/мл), активность лизоцима и  $\beta$ -лизинов сыворотки крови у животных с КРП на фоне хронического  $CCl_4$ -гепатита

	Сутки после КРП на фоне гепатита	Комплемент	Лизоцим	$\beta$ -лизины
Аорта	3	$7,98 \pm 0,41$	$1,01 \pm 0,06$	$1,07 \pm 0,02$
	7	$7,46 \pm 0,33$	$1,32 \pm 0,1^*$	$1,09 \pm 0,04$
Портальная вена	3	$7,73 \pm 0,39$	$1,04 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,01$
	7	$7,28 \pm 0,57$	$1,27 \pm 0,05^*$	$1,11 \pm 0,06^*$
Печёночные вены	3	$7,40 \pm 0,48$	$1,01 \pm 0,003$	$1,03 \pm 0,01$
	7	$6,72 \pm 0,4$	$1,24 \pm 0,12^*$	$1,16 \pm 0,08^*$

Примечание: \* ( $p < 0,05$ ) — по отношению к предыдущему периоду исследования.

подопытных животных. На 3-и сутки после ОРП все показатели были на достоверно низком уровне. Но, если активность лизоцима и  $\beta$ -лизинов была одинаково низкая во всех сосудах, то комплементарная активность была достоверно ниже именно в крови печёночных вен по сравнению с данными артериальной и портальной крови (табл. 5).

Итак, можно предположить, что комплементарная активность напрямую зависит от состояния печени; по мере увеличения повреждения печёночной ткани снижается комплементарная активность и это объясняется тем, что непосредственно в печени образуются С3 и С9 белки системы комплемента. Активность лизоцима при токсических повреждениях печени быстрее восстанавливается после КРП (на 7-й день), но происходит это не за счёт печёночных механизмов, т.к. в крови печёночных вен эта активность по сравнению с кровью других кровеносных со-

судов не превосходит уровень, характерный для нормы.

В наше время роль печени в регуляции содержания и активности  $\beta$ -лизинов в крови остаётся не исследованной. Исходя из полученных данных можно предположить, что печень играет лишь регулируемую, но не образующую роль в активности  $\beta$ -лизинов. У крыс наибольшая активность их проявляется в сосудах кишечника [12]. В норме максимальная активность  $\beta$ -лизинов фиксируется в притекающей от органов ЖКТ к печени крови портальной вены, на выходе из печени (кровь печёночных вен) активность  $\beta$ -лизинов не отличается от аналогичного показателя в артериальной крови. При токсическом повреждении печени наиболее выражено падение активности  $\beta$ -лизинов именно в крови печёночных вен, зато после КРП даже на фоне гепатита, наблюдается усиление активности данного фактора на 7-й день после

Комплементарная активность ( $CH_{50}$  ед/мл), активность лизоцима и  $\beta$ -лизинов сыворотки крови у животных с ОРП на фоне хронического  $CCl_4$ -гепатита

	Сутки после ОРП на фоне гепатита	Комплемент	Лизоцим	$\beta$ -лизины
Аорта	3	$6,27 \pm 0,48$	$1,0 \pm 0$	$1,0 \pm 0$
	7	—	—	—
Портальная вена	3	$6,03 \pm 0,52$	$1,0 \pm 0$	$1,0 \pm 0$
	7	—	—	—
Печёночные вены	3	$5,08 \pm 0,62 \blacktriangle \blacktriangledown$	$1,0 \pm 0$	$1,0 \pm 0$
	7	—	—	—

Примечание:  $\blacktriangle \blacktriangledown$  ( $p < 0,05$ ) — по отношению к аналогичному показателю артериальной и портальной крови

операции по сравнению с кровью остальных кровеносных сосудов, что даёт основание предположить некоторое стимулирующее действие КРП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, резекция печени на фоне токсического гепатита приводит к резкому угнетению всех механизмов синтеза комплемента, выраженность которого зависит от объёма резекции.

Операционные вмешательства на фоне хронического ССІ<sub>4</sub>-гепатита существенно подавляют выработку лизоцима в организме, но КРП на этом фоне способствует мобилизации защитных механизмов и наблюдается некоторое повышение этого показателя.

КРП на фоне хронического гепатита также способствует некоторому усилению активности β-лизинов на 7 сутки в сравнении с более ранними сроками исследования.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В. Трансплантация части печени живого родственного донора / С.В.Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 1999. — №4. — С.3-9.
2. Журавлёв В.А. Хирургия гемангиом печени / В.А.Журавлёв // Вестник хирургии. — 1986. — №7. — С.27-29.
3. Зубахин А.А. Функциональное состояние системы гемостаза на различных стадиях гепатофиброза у мышей / А.А.Зубахин, С.Н.Кутина, Д.Н.Маянский // Бюлл. экспер. биологии и медицины. — 1992. — №7. — С.22-24.
4. Малышев Ю.И. Новый способ лечебной резекции печени при циррозе и хроническом

гепатите / Ю.И.Малышев, С.А.Пышкин // Рак печени. — М., 1977. — С.123-124.

5. Лебедев К.А. Иммунология в клинической практике / К.А. Лебедев. — М., 1996. — 387 с.

6. Альперович Б.И. Резекция печени при опухолях / Б.И.Альперович // Вопросы онкологии. — 1986. — Т32, №1. — С.98-100.

7. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л.Йегера. — М.: Медицина, 1990. — Т.1. — 528 с.

8. Змушко Е.И. Клиническая иммунология : рук. для врачей / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин. — СПб. : Питер, 2001. — 574 с.

9. Савилов П.Н. Способ моделирования печёночной недостаточности и устройство для его осуществления / П.Н.Савилов, В.М.Крюков. Рац. предложение №801 от 10.02.84, выданное Воронежским мединститутом.

10. Савилов П.Н. Механизмы лечебного действия гипербарической оксигенации при резекции печени (экспериментальное исследование). Дисс. ... д-ра мед наук / П.Н. Савилов. — ВГМА Воронеж, 2007.

11. Дьячкова С.Я. Бактерицидные свойства в исследованиях общей сывороточной бактерицидности, лизоцима, β-лизинов и чувствительности химиопрепаратов к микроорганизмам / С.Я. Дьячкова // Вестник ВГУ. Серия : химия, биология, фармация. — 2003. — №1. — С.96-98.

12. Бухарин О.В. Система β-лизина и её роль в клинической и экспериментальной медицине / О.В. Бухарин, В.Д. Васильев.— Томск: ТГУ, 1977. — 189 с.

---

*Туровский Александр Владимирович* — ассистент кафедры фармакологии фармацевтического факультета ВГУ; e-mail: [turovsky@pharm.vsu.ru](mailto:turovsky@pharm.vsu.ru)

*Turovsky Alexandr V.* — Assistant Professor of pharmacology, Voronezh ; e-mail: [turovsky@pharm.vsu.ru](mailto:turovsky@pharm.vsu.ru)

*Дьячкова Светлана Яковлевна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, Воронежский государственный университет

*Dyachkova Svetlana Ya.* — M.D., Full Professor of pharmacology department, Voronezh State University