

УДК 616.36-008.6

DOI: 10.14427/jipai.2023.4.66

## Влияние фармакологических агентов, ингибирующих гипериммунный ответ, на функциональную активность и морфометрические показатели печени

В.Ю. Земко<sup>1</sup>, А.М. Дзядзько<sup>2</sup>, Н.Ю. Коневалова<sup>1</sup><sup>1</sup> Витебский государственный медицинский университет, Витебск<sup>2</sup> Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск

## Influence of pharmacological agents inhibiting hyperimmune response on activity and morphometric indicators of liver function

V.Y. Ziamko<sup>1</sup>, A.M. Dzyadzko<sup>2</sup>, N.U. Kanevalava<sup>1</sup><sup>1</sup> Vitebsk State Medical University, Belarus<sup>2</sup> Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Belarus

### Аннотация

*Цель:* изучить влияние лекарственных средств, ингибирующих гипериммунный ответ, на морфологические и функциональные изменения в печени.

*Материалы и методы.* Нами проведено экспериментальное исследование на 26 крысах-самцах линии Вистар весом 250-350 г, составивших 5 экспериментальных групп: 3 опытные, 1 контрольную и 1 интактную. В качестве фармакологических агентов использовали поливинилпирролидон, С1-ингибитор человеческий рекомбинантный, ингибитор интерлейкина-6 в дозе на кг массы тела. На 14-й день крыс выводили из эксперимента. Изучали лабораторные показатели и морфологию образцов печени.

*Результаты и обсуждение.* С1-ингибитор и ингибитор интерлейкина-6 приводят к снижению площади гепатоцитов и их ядер, однако воздействие последним стимулирует пролиферацию печени за счёт увеличения количества двуядерных гепатоцитов. Поливинилпирролидон и ингибитор интерлейкина-6 вызывают рост трансаминаз, амилазы и мочевины, в то же время оказывая положительное влияние на обмен электролитов.

*Заключение.* Исследованные фармакологические агенты, накапливаемые в клетках Купфера, не повреждают интактную печень, но вызывают её дисфункцию при системном воспалительном ответе.

### Ключевые слова

Системный воспалительный ответ, поливинилпирролидон, С1-ингибитор, ингибитор интерлейкина-6, печень.

### **Введение**

Печень с её функциями занимает одно из ведущих мест среди систем и органов, поражае-

### Summary

*Aim:* to study influence of drugs that inhibit hyperimmune response on morphological and functional changes in the liver.

*Materials and methods.* We conducted an experimental study on 26 male Wistar rats with body weight of 250-350 g., which were divided in 5 groups: 3 experimental, 1 control and 1 intact. Polyvinylpyrrolidone, human recombinant C1 inhibitor, interleukin-6 inhibitor at a dose per kg of body weight were used as pharmacological agents. On the 14th day rats were taken out of the experiment with subsequent blood sampling for biochemical and liver - for histological studies.

*Results and discussion.* C1-inhibitor and interleukin-6 inhibitor lead to a decrease in the area of hepatocytes and their nuclei, however, exposure to the latter stimulates liver proliferation by increasing the number of binuclear hepatocytes. Polyvinylpyrrolidone and interleukin-6 inhibitor cause an increase of transaminases, amylase and urea, at the same time having a positive effect on electrolyte metabolism.

*Conclusion.* The investigated pharmacological agents accumulated in Kupffer cells do not damage the intact liver but cause its dysfunction in systemic inflammatory response.

### Keywords

Systemic inflammatory response, polyvinylpyrrolidone, C1-inhibitor, interleukin-6 inhibitor, liver.

мых при сепсисе. Принимая активное участие в системном воспалительном ответе (СВО), печень контролирует метаболические, дезинтоксикаци-

онные, иммунные и другие реакции. Исход при сепсисе зачастую обусловлен полиорганной недостаточностью, при которой преимущественно освещаются дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, однако роль печёночной недостаточности изучена мало [1]. Так, клетки Купфера (печёночные макрофаги), продуцирующие как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины, кислородные радикалы и протеазы, не только участвуют в иммунном ответе на различные чужеродные агенты, но и повреждают печень при их гиперактивации. Таким образом, учитывая важную роль печени в индукции иммунного ответа при СВО, изучение патологических процессов, происходящих в печени, представляет значительный научно-практический интерес, в том числе при неинфекционном СВО, связанном с трансплантацией органов и тканей.

Нами выбран ряд фармакологических агентов, которые, по данным немногочисленных научных исследований, так или иначе способны оказывать ингибирующее влияние на систему иммунитета, что может иметь положительный эффект в предотвращении отторжения органов в ранний послеоперационный период. Важную роль в отторжении пересаженного органа или его части у реципиента является чрезмерная активация иммунного ответа на чужеродный агент за счёт неконтролируемой сверхактивности клеток Купфера. Патологические вещества и компоненты, выделяемые вследствие внутриклеточных реакций из-за некроза гепатоцитов и синусоидных капилляров в период дефицита кислорода и неадекватной работы сосудов после реперфузии, способны индуцировать стерильный СВО [2,3].

Лекарственные средства на основе поливинилпирролидона (ПВП) используются с целью ослабления токсического действия на организм. Их положительный эффект основан на связывании патологических веществ, токсинов и их выведении из организма через различные системы организма, включая печень. По мнению А.Б. Пупышева и соавторов, ПВП ослабляет иммунный ответ за счёт угнетения макрофагов, в том числе клеток Купфера, в 1-е сутки использования лекарственного препарата. Учитывая невозможность распознавания ПВП поверхностными рецепторами фагоцитов, его действие основано на нарушении окислительно-восстановительных процессов, происходящих внутри лизосом, что нарушает метаболизм препарата на органном уровне [4].

Ингибитор С1 относят к ингибиторам протеаз, который функционирует для ингибирования

системы комплемента, чтобы предотвратить чрезмерную активацию или спонтанную активацию. Ингибирование достигается путём связывания и необратимого подавления протеаз C1r и C1s комплекса C1, что приводит к отключению всех последующих событий в каскаде активации комплемента. Ингибитор C1 также может ингибировать различные другие протеазы, включая калликреин, фактор XIa и фактор XIIa. В свою очередь, известно, что C1-INH (ингибитор C1-эстеразы) синтезируется клетками Купфера и является функциональным маркером макрофагов зрелой ткани [5].

Учитывая продукцию ИЛ-6 в том числе активированными макрофагами, подавление вышеупомянутого цитокина представляет практический интерес в возможности регулировать гипериммунный ответ у реципиентов в рамках неинфекционного СВО. Однако, несмотря на низкий риск развития гепатотоксичности, в рамках применения препарата «тоцилизумаб» было зафиксировано острое печёночное повреждение, поэтому его применение при высоком уровне трансаминаз ограничено и требует проведения дальнейших экспериментальных исследований [6].

Таким образом, оценка возможности влияния на амплитуду реакций СВО посредством временной блокады функций печёночных макрофагов фармакологическими агентами, метаболизм которых связан с накоплением их в макрофагах, по нашей гипотезе, может угнетать функциональную активность этих клеток. Это даёт в свою очередь возможность выиграть время для использования дополнительных лечебно-диагностических опций и в то же время может предотвратить дополнительное повреждение вследствие снижения интенсивности реакций СВО.

**Цель:** изучить влияние лекарственных средств, ингибирующих гипериммунный ответ, на морфологические и функциональные изменения в печени.

### Материалы и методы

В рамках проведённого экспериментального исследования на 26 белых крысах линии Вистар, самцах весом 250-350 грамм в возрасте 5-6 месяцев изучено влияние лекарственных средств, ингибирующих гипериммунный ответ, на морфологические и функциональные изменения в печени. Комитет по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

(протокол от 24.01.2022) одобрил проведение экспериментального исследования. Для исследования было выделено 5 экспериментальных групп: 3 опытные, 1 контрольная и 1 интактная. В качестве фармакологических агентов использовали ПВП (Российская Федерация) в опытной группе 1, С1-ингибитор человеческого рекомбинантный (С1-inhibitor human recombinant, expressed in CHO cells) (США) в опытной группе 2, ингибитор интерлейкина-6 (ИЛ-6) (Япония) в опытной группе 3. Для моделирования СВО трём опытным и контрольной группам крыс вводили 0,5 мл суспензии *Klebsiella pneumoniae* ( $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл) внутрибрюшинно. Для подтверждения развития СВО проводили оценку уровня прокальцитонина. Критерием моделирования СВО принимали уровень прокальцитонина  $>0,5$  нг/мл (BRANMS PCT, Франция). На втором этапе вводили вышеупомянутые фармакологические агенты по схеме, представленной в таблице 1.

За включёнными в исследование группами крыс наблюдали ежедневно в фиксированное время. Сравнительный анализ жизнеспособности гепатоцитов проводили с использованием витального красителя – трипанового синего (внутрибрюшинно в объёме 0,5 мл). На 14-й день все группы крыс выводили из эксперимента методом декапитации под лёгким эфирным наркозом. При выведении забирали кровь для биохимического и печень – для морфологического исследований, которое проводили на кафедре патологической анатомии и судебной медицины с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. Готовили препараты печени, окрашенные гематоксилин-эозином и трипановым синим-эозином.

Проведён анализ морфологических (количества ядер и двуядерных гепатоцитов, площади (S) ядер и гепатоцитов, ядерно-цитоплазматического отношения, диаметра синусоидов (D)) и лабораторных показателей (глюкозы, общего белка, альбумина, аспаратаминотрансферазы (АсАТ),

аланинаминотрансферазы (АлАТ), общего билирубина, амилазы, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы, мочевины, креатинина, кальция, фосфора, магния) в программе Statistica. С учётом ненормального распределения показателей равенство величин медиан всех выборок проверяли с применением критерия Краскелла-Уолиса, для оценки различий по уровню какого-либо признака между интактной и контрольной, контрольной и каждой из опытных групп, а также интактной и каждой из опытных групп использовали критерий Манна-Уитни.

### Результаты и обсуждение

В интактной группе уровень прокальцитонина составил менее 0,5 нг/мл ( $p=0,03$ ), в то время как в контрольной и опытной группах – более 0,5 нг/мл. Анализ Краскелла-Уолиса показал статистически значимые различия между исследуемыми группами в следующих лабораторных показателях: АсАТ ( $p=0,002$ ), общий билирубин ( $p=0,010$ ), амилаза ( $p=0,004$ ), мочевая кислота ( $p=0,028$ ), кальций ( $p=0,001$ ), фосфор ( $p=0,003$ ), магний ( $p=0,000$ ). Полученные в результате исследования лабораторные показатели крови отражены в таблице 2.

При стимуляции СВО клебсиеллой в контрольной группе по сравнению с интактной отмечено достоверное повышение общего билирубина в 1,3 раза ( $p=0,02$ ), ЛДГ – в 1,8 раза ( $p=0,04$ ). Вышеупомянутые изменения указывали на повреждение гепатоцитов. Снижение внеклеточного кальция в 1,3 раза ( $p=0,028$ ), в том числе внутриклеточного, является следствием гиперпродукции NO при СВО, механизм действия которого основан на циклически гуанозинмонофосфат-зависимом снижении внутриклеточной концентрации кальция [7].

Проведённый анализ Краскелла-Уолиса показал статистически значимые различия между исследуемыми группами в следующих результатах гистологического исследования: количество ядер

**Таблица 1. Характеристика включённых в исследование групп крыс**

№	N	Лекарственное средство	Способ введения	Количество, мл/кг	Частота введения
1	5	Поливинилпирролидон	внутрибрюшинно	1,2	ежедневно в течение 3 дней
2	3	С1-ингибитор человеческого рекомбинантный	внутривенно	0,5	однократно
3	5	Ингибитор ИЛ-6	внутрибрюшинно	0,15	однократно
4	6	0,9% раствор NaCl	внутривенно	0,5	однократно
5	7	Не вводили лекарственные средства	–	–	–

**Таблица 2. Лабораторные показатели крови, Ме; LQ-UQ**

Показатель	Интактная группа (n=7)	Контрольная группа (n=6)	Опытная группа 1 (n=5)	Опытная группа 2 (n=3)	Опытная группа 3 (n=5)	$P_{\text{Манна-Уитни}}$
Глюкоза, ммоль/л	6,8; 6,43-7,28	6,95; 6,65-7,18	6,9; 6,5-7,4	6,9 6,55-7,35	6,6; 6,4-6,6	$p_{\text{ик}}=0,080$ , $p_{\text{ко1}}=0,111$ , $p_{\text{ко2}}=0,857$ , $p_{\text{ко3}}=0,286$ , $p_{\text{ио1}}=1,000$ , $p_{\text{ио2}}=1,000$ , $p_{\text{ио3}}=0,556$
Общий белок, г/л	75,4; 74,73-77,63	81,6; 74,3-88,93	69,2; 69,15-69,3	76,2 74,5-76,65	78,8; 68,7-79,1	$p_{\text{ик}}=0,690$ , $p_{\text{ко1}}=1,000$ , $p_{\text{ко2}}=0,629$ , $p_{\text{ко3}}=0,413$ , $p_{\text{ио1}}=0,286$ , $p_{\text{ио2}}=0,857$ , $p_{\text{ио3}}=0,905$
Альбумины, г/л	37,45; 35,7-38,18	40,6; 37,6-43,25	39,4; 38,5-40,3	38,2; 37,9-38,25	35,7; 35,1-36,1	$p_{\text{ик}}=0,200$ , $p_{\text{ко1}}=0,190$ , $p_{\text{ко2}}=0,400$ , $p_{\text{ко3}}=0,190$ , $p_{\text{ио1}}=1,000$ , $p_{\text{ио2}}=0,629$ , $p_{\text{ио3}}=0,286$
АлАТ, U/L	38,1; 29,53-97,7	23,8; 20,83-26,68	58,1; 57,1-59,4	68,1; 58,2-89,05	69,6; 60,5-75,8	$p_{\text{ик}}=0,000$ , $p_{\text{ко1}}=0,016$ , $p_{\text{ко2}}=0,508$ , $p_{\text{ко3}}=0,016$ , $p_{\text{ио1}}=1,000$ , $p_{\text{ио2}}=0,400$ , $p_{\text{ио3}}=0,286$
АсАТ, U/L	113,95; 108,75-117	100,9; 89,2-115,98	244; 232,9-264,5	191,6; 186,8-208,3	255,2; 247,6-266,6	$p_{\text{ик}}=0,490$ , $p_{\text{ко1}}=0,016$ , $p_{\text{ко2}}=0,057$ , $p_{\text{ко3}}=0,016$ , $p_{\text{ио1}}=0,016$ , $p_{\text{ио2}}=0,057$ , $p_{\text{ио3}}=0,016$
Билирубин общий, мкмоль/л	13,35; 12,75-13,98	16,7; 15,63-17,13	14,8; 14,7-16,3	16,2; 14,35-19,3	18,1; 18,1-18,8	$p_{\text{ик}}=0,020$ , $p_{\text{ко1}}=0,063$ , $p_{\text{ко2}}=0,857$ , $p_{\text{ко3}}=0,190$ , $p_{\text{ио1}}=0,016$ , $p_{\text{ио2}}=0,400$ , $p_{\text{ио3}}=0,032$
Амилаза, U/L	634,5; 523,3-803,8	435; 317,8-568,3	1908; 1844-1972	1707; 1642,5-756,5	2093; 2054-2185	$p_{\text{ик}}=0,114$ , $p_{\text{ко1}}=0,016$ , $p_{\text{ко2}}=0,057$ , $p_{\text{ко3}}=0,016$ , $p_{\text{ио1}}=0,016$ , $p_{\text{ио2}}=0,057$ , $p_{\text{ио3}}=0,016$
Мочевая кислота, мкмоль/л	286,2; 256,1-292,2	316,3; 305,8-322,4	153,6; 141,6-197,3	149,1; 148,4-149,9	126,5; 122,0-129,5	$p_{\text{ик}}=0,200$ , $p_{\text{ко1}}=0,100$ , $p_{\text{ко2}}=0,200$ , $p_{\text{ко3}}=0,100$ , $p_{\text{ио1}}=0,200$ , $p_{\text{ио2}}=0,200$ , $p_{\text{ио3}}=0,100$
Лактатдегидрогеназа, МЕ	3352; 2225-4766	6090; 5081-7125	2940; 2744-3212	4020; 3720-4320	3604; 3054-3644	$p_{\text{ик}}=0,040$ , $p_{\text{ко1}}=0,100$ , $p_{\text{ко2}}=0,400$ , $p_{\text{ко3}}=0,100$ , $p_{\text{ио1}}=1,000$ , $p_{\text{ио2}}=0,800$ , $p_{\text{ио3}}=1,000$
Мочевина, ммоль/л	2,85; 2,53-3,16	2,91; 2,73-3,2	5,1; 5,0-5,5	7,75 7,5-7,96	6,3; 5,98-6,92	$p_{\text{ик}}=0,890$ , $p_{\text{ко1}}=0,016$ , $p_{\text{ко2}}=0,057$ , $p_{\text{ко3}}=0,016$ , $p_{\text{ио1}}=0,016$ , $p_{\text{ио2}}=0,057$ , $p_{\text{ио3}}=0,016$
Креатинин, мкмоль/л	75,15; 69,03-83,65	55,8; 53-59,95	75,5; 72-81,3	73,9 71,1-73,9	73,3; 69,9-74,8	$p_{\text{ик}}=0,029$ , $p_{\text{ко1}}=0,063$ , $p_{\text{ко2}}=0,114$ , $p_{\text{ко3}}=0,063$ , $p_{\text{ио1}}=0,730$ , $p_{\text{ио2}}=0,857$ , $p_{\text{ио3}}=0,730$
Ca, ммоль/л	1,36; 1,28-1,57	1,09; 1,03-1,12	3,05; 2,98-3,11	2,89; 2,86-3	2,73; 2,72-2,88	$p_{\text{ик}}=0,028$ , $p_{\text{ко1}}=0,016$ , $p_{\text{ко2}}=0,057$ , $p_{\text{ко3}}=0,016$ , $p_{\text{ио1}}=1,000$ , $p_{\text{ио2}}=0,057$ , $p_{\text{ио3}}=0,016$
P, ммоль/л	0,88; 0,79-0,98	0,75; 0,71-0,77	2,3; 2,23-2,39	2,35; 2,29-2,37	2,2; 2,16-2,4	$p_{\text{ик}}=0,110$ , $p_{\text{ко1}}=0,016$ , $p_{\text{ко2}}=0,057$ , $p_{\text{ко3}}=0,016$ , $p_{\text{ио1}}=0,016$ , $p_{\text{ио2}}=0,057$ , $p_{\text{ио3}}=0,016$
Mg, ммоль/л	0,73; 0,71-0,75	0,78; 0,74-0,85	1,21; 1,16-1,23	1,18; 1,16-1,19	1,13; 1,12-1,17	$p_{\text{ик}}=0,2$ , $p_{\text{ко1}}=0,016$ , $p_{\text{ко2}}=0,057$ , $p_{\text{ко3}}=0,016$ , $p_{\text{ио1}}=0,016$ , $p_{\text{ио2}}=0,057$ , $p_{\text{ио3}}=0,016$

Примечание: и – интактная группа, к – контрольная группа, о1 – опытная группа 1, о2 – опытная группа 2, о3 – опытная группа 3.

( $p=0,0005$ ), количество двуядерных гепатоцитов ( $p=0,0021$ ), площадь ядер ( $p=0,0000$ ), площадь гепатоцитов ( $p=0,0204$ ), ядерно-цитоплазматическое отношение ( $p=0,0000$ ), диаметр синусоидов ( $p=0,0000$ ).

Результаты гистологического исследования препаратов печени выявили статистически значимое снижение количества двуядерных гепатоцитов в 1,7 раз ( $p=0,046$ ) при СВО, что указывало на нарушение компенсаторно-приспособительных процессов в печени и отражало нарушение процессов регенерации печени, при сохранении общего количества ядер ( $p=0,137$ ), площади ядер ( $p=0,06$ ) и гепатоцитов ( $p=0,137$ ), ядерно-цитоплазматического отношения ( $p=0,51$ ) и диаметра просвета синусоидов ( $p=0,07$ ) при сравнении с интактной группой здоровых крыс, не подвергшихся воздействию (табл. 3).

Сравнительный анализ также установил достоверно различающиеся показатели общего протеина, АсАТ, АлАТ, общего билирубина, альфа-амилазы, мочевины, кальция, фосфора и магния между группами.

При введении ПВП отмечен статистически значимый рост уровня трансаминаз в сыворотке

крови в 2,4 раза для АлАТ и АсАТ, что указывает на воспаление или повреждение клеток печени ( $p=0,016$  для всех). Несмотря на положительные результаты, полученные Рахматуллиным Э.К. и соавторами, указывавшие на восстановление уровня трансаминаз в крови при гепатозе до уровня клинически здоровых особей, по результатам выполненного исследования ПВП менее эффективен в лечении иницированного инфекционного СВО [8]. Уровень амилазы вырос в 4,3 раза в опытной группе крыс, получавшей ПВП при сравнительном анализе с группой, получавшей физиологический раствор, и составил 1908; 1844-1972 U/L ( $p=0,016$ ). Мочевина была достоверно выше в 1,8 раз, составив 5,1; 5,0-5,5 ммоль/л ( $p=0,016$ ). Отмечено положительное влияние ПВП на электролитный обмен, в результате чего уровень фосфора и магния вырос в 3,1 и 1,6 раза (фосфор – 2,3; 2,23-2,39 ммоль/л, магний 1,21; 1,16-1,23 ммоль/л для опытной группы ( $p=0,016$  для всех)). Гипофосфатемия, согласно научным данным, при сепсисе повышает уровень смертности у пациентов реанимационного профиля, поэтому ПВП, вероятно, позволяет снизить риск неблагоприятного исхода [9].

**Таблица 3. Морфометрические показатели препаратов печени, Ме; LQ-UQ**

Показатель	Интактная группа (n=7)	Контрольная группа (n=6)	Опытная группа 1 (n=5)	Опытная группа 2 (n=3)	Опытная группа 3 (n=5)	$P_{\text{Манна-Уитни}}$
Количество ядер	76; 73,3-84,5	69; 65,5-74,3	72; 63,5-82	76; 62-81	92; 82,5-94	$p_{\text{ик}}=0,137$ , $p_{\text{ко1}}=0,648$ , $p_{\text{ко2}}=0,508$ , $p_{\text{ко3}}=0,000$ , $p_{\text{ио1}}=0,299$ , $p_{\text{ио2}}=0,651$ , $p_{\text{ио3}}=0,014$
Количество двуядерных гепатоцитов	5; 3-6,3	3; 1-5	4; 3-4,5	5; 3-5	7; 5-8,5	$p_{\text{ик}}=0,046$ , $p_{\text{ко1}}=0,427$ , $p_{\text{ко2}}=0,148$ , $p_{\text{ко3}}=0,002$ , $p_{\text{ио1}}=0,236$ , $p_{\text{ио2}}=0,508$ , $p_{\text{ио3}}=0,114$
S ядер, мкм <sup>2</sup>	163,4; 139,3-181,2	177,0; 157,8-198,3	84,4; 72,5-95,7	88,9; 82,1-106,1	78,4; 64,4-94,4	$p_{\text{ик}}=0,060$ , $p_{\text{ко1}}=0,000$ , $p_{\text{ко2}}=0,000$ , $p_{\text{ко3}}=0,000$ , $p_{\text{ио1}}=0,000$ , $p_{\text{ио2}}=0,000$ , $p_{\text{ио3}}=0,000$
S гепатоцитов, мкм <sup>2</sup>	886,0; 789,5-1070,2	1037,5; 858,9-202,2	458,5; 342,0-509,0	381,7; 315,9-50,1	377,6; 321,2-25,4	$p_{\text{ик}}=0,137$ , $p_{\text{ко1}}=0,000$ , $p_{\text{ко2}}=0,000$ , $p_{\text{ко3}}=0,000$ , $p_{\text{ио1}}=0,000$ , $p_{\text{ио2}}=0,000$ , $p_{\text{ио3}}=0,000$
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,172; 0,148-0,197	0,167; 0,139-0,193	0,192; 0,166-0,243	0,22; 0,196-,277	0,208; 0,185-,240	$p_{\text{ик}}=0,51$ , $p_{\text{ко1}}=0,012$ , $p_{\text{ко2}}=0,000$ , $p_{\text{ко3}}=0,000$ , $p_{\text{ио1}}=0,040$ , $p_{\text{ио2}}=0,000$ , $p_{\text{ио3}}=0,000$
D просвета синусоидов, мкм	4,93; 3,16-6,48	6,74; 5,30-7,49	3,26; 2,32-3,87	5,07; 4,23-6,02	4,08; 3,62-4,68	$p_{\text{ик}}=0,07$ , $p_{\text{ко1}}=0,000$ , $p_{\text{ко2}}=0,699$ , $p_{\text{ко3}}=0,124$ , $p_{\text{ио1}}=0,005$ , $p_{\text{ио2}}=0,377$ , $p_{\text{ио3}}=0,355$

Примечание: и – интактная группа, к – контрольная группа, о1 – опытная группа 1, о2 – опытная группа 2, о3 – опытная группа 3.

Отмечено отсутствие достоверных различий лабораторных показателей среди исследованных групп крыс в случае использования ингибитора С1.

Ингибитор ИЛ-6 способствовал развитию синдрома цитолиза при СВО, о чём свидетельствовал убедительный рост АлАТ в 2,9 и АсАТ в 2,5 раза ( $p=0,016$  для всех). Повышение уровня трансаминаз в 5 раз и более верхней границы нормы описано у ряда авторов, что ограничивает использование данного препарата [10]. Также отмечено повышение амилазы в 4,8 раз и мочевины в 2,2 раза ( $p=0,016$  для всех). Отмечено положительное влияние ингибитора ИЛ-6 на электролитный обмен: уровень кальция, фосфора и магния вырос в 2,5, 2,9 и 1,4 раза (кальций – 2,2; 2,16-2,4 ммоль/л, фосфор – 2,2; 2,16-2,4 ммоль/л, магний 1,13; 1,12-1,17 ммоль/л для опытной группы, ( $p=0,016$  для всех).

Морфологическое изучение препаратов печени, окрашенных трипановым синим-эозином, не выявило окрашенных ядер гепатоцитов, что указало на сохранение жизнеспособности гепатоцитов и клеток Купфера при использовании всех фармакологических агентов.

При введении ПВП и ингибитора С1 выявлено уменьшение площади гепатоцитов и их ядер в 2,2 ( $p=0,0001$ ) и 2,1 раза (для ПВП) ( $p=0,0001$ ), а также 2,7 ( $p=0,0001$ ) и 2,0 раза (для ингибитора С1) ( $p=0,0001$ ) и, как следствие, изменение ядерно-цитоплазматического отношения по сравнению с контрольной и интактной группами (таблица 3). Таким образом, ПВП и ингибитор С1, вводимые крысам, вызывали нарушение целостности мембран и повреждение клеточного ядра гепатоцитов. Более того, ПВП приводил к сужению синусоидального просвета в 1,5 раза при сравнении со здоровыми крысами и, как следствие, уменьшению площади поперечного сечения печёночных синусоидов, что приводило к увеличению внутрипечёночного портального сопротивления.

## Литература

1. Милюков В.Е., Шарифова Х.М. Полиорганные проявления печеночной недостаточности при острой тонкокишечной непроходимости. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;9:73-79. doi:10.17116/hirurgia201909173
2. Ефимов Д.Ю., Носик А.В., Жук Г.В. и др. Механизмы и оценка аллореактивности при трансплантации печени. Медицинский журнал. 2016;1:50-55.
3. Makhayeva D.N., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V.V. Polymeric Iodophors: Preparation, Properties, and Biomedical Applications. Review Journal of Chemistry. 2020;10(1):40-57. doi:10.1134/S2079978020010033
4. Пупышев А.Б., Позднякова С.В., Архипов С.А. Влияние плазмозаменяющих полимеров декстрана и поливинилпир-

ролидона на макрофаги печени и моноциты крови крыс. Гематология и трансфузиология. 2013;58(4):53-55.

Ингибитор ИЛ-6 также вызвал уменьшение площади гепатоцитов в 2,7 раза ( $p=0,0001$ ) и их ядер в 2,3 раза ( $p=0,0001$ ), однако в данной группе крыс отмечен достоверный рост количества ядер в 1,3 раза ( $p=0,0001$ ) и двуядерных гепатоцитов в 2,3 раза ( $p=0,002$ ), что указывает на регенерацию печени за счет пролиферативных процессов, происходящих в печени, и согласуется с литературными данными о компенсаторно-приспособительных механизмах в печени [11].

## Заключение

Стимуляция СВО клебсиеллой в контрольной группе показала достоверное повышение общего билирубина в 1,3 раза ( $p=0,02$ ), ЛДГ в 1,8 раза ( $p=0,04$ ), количества двуядерных гепатоцитов в 1,7 раза ( $p=0,046$ ), что указывало на повреждение гепатоцитов и нарушение компенсаторно-приспособительных процессов в печени.

При нагрузке макрофагов ПВП, С1-ингибитором и ингибитором ИЛ-6 отмечено снижение площади гепатоцитов и их ядер, как следствие, изменение ядерно-цитоплазматического отношения. Однако при воздействии ингибитором ИЛ-6 в отличие от других фармакологических агентов происходит рост количества двуядерных гепатоцитов, что свидетельствует о повышении компенсаторно-приспособительных механизмов в печени.

Введение ПВП и ингибитора ИЛ-6 повышает уровень трансаминаз, амилазы и мочевины, в то же время оказывая положительное влияние на обмен электролитов. При внутривенном введении С1-ингибитора статистически значимых нарушений показателей биохимического исследования по сравнению с контрольной и интактной группами не выявлено.

Работа выполнена в рамках темы НИР «Влияние печёночной дисфункции на развитие системного воспалительного ответа», договор БРФФИ №М23М-046 от 02.05.2023.

5. Sabharwal G., Craig T. Recombinant human C1 esterase inhibitor for the treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) Expert Rev Clin Immunol. 2015;11(3):319-27. doi:10.1586/1744666X.2015.1012502
6. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2016;5:93-101. doi:10.17116/terarkh201688593-101
7. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Дворядкин А.А. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. Анесте-

зиология и реаниматология. 2021;(3):94-102. doi:10.17116/anaesthesiology202103194

8. Рахматуллин Э.К., Гизатулина Ф.Г., Базин А.В. Фармакодинамическое обоснование полиура при гепатодистрофии коров. Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2014; 3 (27): 81-84.

9. Гипофосфатемия пагубно влияет на исход пациентов с септическим шоком, госпитализированных в отделение интенсивной терапии [Электронный ресурс]. Реестр клинических исследований США. Клиническое испытание NCT04455113. 2020. Режим доступа: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT04455113>.

Дата доступа: 07.07.2023.

10. Кучко А.М. Новая информация из раздела безопасности применения лекарственных средств электронный ресурс [Электронный ресурс]. Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. 2023. Режим доступа: [https://www.rceth.by/Drugsafety/D\\_1090.pdf](https://www.rceth.by/Drugsafety/D_1090.pdf). Дата доступа: 06.07.2023.

11. Маевский Е.И., Головненкова А.Е., Алексеев С.В. и соавт. Perftoran. Перфторан. Неиспользованный потенциал медицины против COVID-19. Фундаментальные исследования. Фармакология. 2020; 21: 854-869.

### Сведения об авторах

Земко Виктория Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доцент. Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: [viktoryazia@gmail.com](mailto:viktoryazia@gmail.com). ORCID: 0000-0002-6753-2074.

Дзядзько Александр Михайлович – д.м.н., заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», профессор. ORCID: 0000-0003-1965-1850.

Коневалова Наталья Юрьевна – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». ORCID: 0000-0002-0739-3842.

Поступила 10.07.2023.