

Профессор А.А. Косых

ПРОБЛЕМА РЕГЕНЕРАЦИИ НОРМАЛЬНОЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ ПЕЧЕНИ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ*Кафедра биологии КГМИ*

Проблема регенерации как важное направление научных исследований стала активно разрабатываться в нашей стране М.А. Воронцовой, А.Н. Студитским, Л.Д. Лиознером и др. с конца 40-х – начала 50-х годов. Полученные ими данные свидетельствуют о высокой восстановительной способности внутренних органов у млекопитающих, в том числе и у человека, по ряду признаков даже выше, чем у низших позвоночных (рыб, земноводных).

Чрезвычайно важными для практической медицины стали исследования регенерационной способности органов, пораженных патологическим процессом. Большое внимание уделялось изучению регенерации нормальной и патологически измененной печени как в эксперименте, так и в клинике. Основные итоги этих исследований обобщены в работах Д.С. Саркисова [13], Б.П. Солопаева [15] и др. В экспериментах на различных видах млекопитающих (мыши, крысы, морские свинки, кролики, собаки, обезьяны) были выявлены колоссальные способности печени к репаративной регенерации после удаления до 70% органа. Печень восстанавливала свою массу после 8 операций, в результате которых масса удаленной ткани в 4 раза превышала массу нормальной печени.

Большими возможностями к регенерации обладает и патологически измененная печень, пораженная гепатотоксинами (CCl_4 , KMnO_4 , гелиотрин и др.). Такие способности печени к восстановлению позволили обосновать и внедрить в клинику новые методы лечения цирроза печени, очаговых поражений печени. Методами выбора стали резекция и введение лекарственных препаратов, обладающих стимулирующим действием на процессы пролиферации гепатоцитов. К настоящему времени разработан ряд

методов регенерационной терапии хронических болезней печени с использованием хорионического гонадотропина [16]. В хирургической клинике используется резекция печени при циррозе. Центром таких исследований стала Нижегородская медицинская академия. Результаты 15-летних исследований обобщены в монографии Б.А. Королева и В.А. Гагушина [5]. Резекцию цирротически измененной печени у детей с хорошим клиническим эффектом производили Г.М. Лукоянова с соавт. [8] Резекцию или электрокоагуляцию поверхности печени в сочетании с введением стимуляторов (хорионического гонадотропина и др.) применяют Д.В. Усов, Т.В. Нарциссов, А.К. Дубровский. Большие и предельно большие резекции печени при очаговых ее поражениях успешно производит В.А. Журавлев [2]. Стимуляцию хориогонином использовали в педиатрической клинике Г.В. Малюгин [9].

Лечебный эффект методов регенерационной терапии основывается на том, что в ней происходит усиление пролиферации нормальных гепатоцитов, увеличение их числа и плоидности, повышение коллагенолитической активности клеток соединительной ткани, нормализация структуры и функции органа и резорбция избыточно разросшейся при циррозе волокнистой соединительной ткани.

Вопрос о механизмах регуляции процессов восстановления, несмотря на его чрезвычайную важность и исключительный интерес исследователей, остается наиболее сложным и наименее изученным в современном учении о регенерации. Особенно мало данных о механизмах, контролирующих процессы регенерации печени. С этой целью изучается роль системы иммуногенеза, нервной системы, эндокринной системы. Недостаточно изученной остается проблема

межтканевых взаимоотношений в регенерирующей печени. Б.П. Солопаевым [14] было сформулировано положение о коррелятивных взаимоотношениях между интенсивностью пролиферации паренхиматозных элементов и состоянием соединительной ткани. Согласно этому положению, соединительная ткань может тормозить течение регенерации паренхимы, вплоть до полного подавления. В то же время интенсивная регенерация паренхиматозных элементов влияет на состояние соединительной ткани, вызывая ее резорбцию.

Однако накапливается все больше фактов, показывающих важную роль клеток соединительной ткани не только в образовании основного вещества и волокнистых структур, но и в их рассасывании, а также в регуляции пролиферации гепатоцитов в условиях регенерации.

Проведенные нами исследования показали, что в нормальной печени процессы пролиферации гепатоцитов и метаболизма основных биополимеров соединительной ткани находятся в тесной взаимосвязи, строго согласованы во времени и протекают в околосуточном биологическом ритме [7]. В условиях хронической патологии эти взаимоотношения нарушаются. Гибель гепатоцитов и агрессивная реакция соединительнотканых элементов приводят к увеличению межклеточного вещества и избыточному отложению волокнистых структур. Но даже при циррозе печени избыточная соединительная ткань способна к резорбции. Известно, что соединительная ткань, формирующаяся при циррозе, отличается от нормальной обильной клеточной инфильтрацией и незрелостью коллагеновых и неколлагеновых белков. В ней накапливается коллаген III типа, характерный для келоидного рубца и эмбриональной соединительной ткани. Такая новообразованная соединительная ткань не несет активной физиологической функции и может разрушаться лизосомальными протеазами. Но для этого необходимы определенные условия: отсутствие повреждающего агента и стимуляция восстановительных процессов.

Таковыми стимулирующими регенерацию методами могут быть хирургические (резекция, электрокоагуляция поверхности печени и др.) и введение лекарственных препаратов - стимуляторов клеточной пролиферации (пуриновые и пиримидиновые производные, хорионический гонадотропин и др.).

Изучение влияния резекции нормальной и цирротически измененной печени позволило прийти к заключению, что общей закономерностью регенерационного процесса является увеличение количества и повышение функциональной активности клеточных элементов соединительной ткани, особенно в ранние сроки после операции. Это является необходимым условием течения регенерационного процесса, способствующего последующей нормализации структуры и функции органа [6].

Среди изученных лекарственных веществ наиболее эффективным стимулятором регенерации оказался хорионический гонадотропин человека [16]. Введение хорионического гонадотропина (ХГ) здоровым крысам вызывало увеличение митотического индекса (МИ) в печени более, чем в 20 раз, а через 1 сутки после резекции печени - более, чем в 750 раз (в норме - 0,02%). Это почти в 3 раза выше, чем у оперированных животных, не получавших ХГ ($15,8 \pm 2,0\%$ против $5,84 \pm 1,45\%$). Аналогичная ситуация возникает после введения ХГ оперированным животным с циррозом печени. Через 2-е суток митотический индекс гепатоцитов у животных, получавших ХГ после резекции, увеличился почти в 3,5 раза по сравнению с оперированными животными, не получавшими гормон ($17,5 \pm 5,34\%$, против $5,05 \pm 1,13\%$), и в 8750 раз по сравнению с контрольной группой животных с циррозом печени.

В результате усиления пролиферативной активности гепатоцитов под влияние ХГ нормализуется паренхима печени. Так, по данным этих же авторов, соотношение нормальных и дегенерирующих гепатоцитов (НГ/ДГ) у животных с циррозом печени, получавших ХГ как после операции, так и без операции полностью нормализовалось через 2 месяца. В то время как у

контрольных циррозных животных этот коэффициент к 4 месяцам был ниже нормы в 2 раза.

Выраженный стимулирующий и нормализующий эффект ХГ на паренхиму печени сочетается с резорбцией избыточно разросшейся при циррозе соединительной ткани. Реакция соединительной ткани проявляется уже в течение первых суток [7]. Общее количество непаренхиматозных клеток и их объемная доля в печени увеличивается, а количество фибробластов, печеночных макрофагов и тучных клеток резко снижается. Через 2-е суток количество непаренхиматозных клеток резко уменьшается. Зато количество и объемная доля макрофагов и тучных клеток возрастает по сравнению с предыдущим сроком в 3-5 раз, а фибробластов - на 13%. Значительно повышается коллагенолитическая активность печеночной ткани и общая активность катепсина Д. Активность фибробластов снижается, в результате уменьшается объемная доля волокнистой соединительной ткани. Под влиянием ХГ в первую очередь подвергается лизису нерастворимый коллаген, резко снижается количество гликопротеидов. К 30 суткам большинство показателей метаболизма соединительной ткани нормализуется.

При изучении влияния ХГ на регенерацию цирротически измененной печени наблюдалась та же закономерность, что и при резекции печени - усиление функции соединительной ткани на начальных этапах восстановительного процесса. Важнейшую роль в этом играют клеточные элементы: печеночные макрофаги, тучные клетки и фибробласты. Хорионический гонадотропин, являясь универсальным стимулятором пролиферации всех клеточных популяций печени, регулирует взаимоотношения между клетками стромы и гепатоцитами.

Регенерация патологически измененной печени на органном уровне невозможна без нормализации структуры и функции каждой составляющей орган ткани - эпителиальной и соединительной. Путь, по которому идет восстановление, как той, так и

другой ткани, является единым - пролиферация и гипертрофия клеток. Результатом этих процессов является усиление их функциональной активности и органа в целом. Однако в разные периоды восстановительного процесса доля участия каждой ткани различна, причем в начальный период главную роль играют соединительнотканые элементы. В этом проявляется стереотипность компенсаторно-восстановительных реакций организма в ответ на повреждение, выработанных в процессе эволюции.

В последние годы все чаще для ускорения восстановительных процессов в патологически измененной печени применяются физические факторы: магнитные поля, электрический ток, гипо- и гипертермия, лазерное облучение, гипербарическая оксигенация и др. Так, импульсное магнитное поле может вызывать усиление митотической активности гепатоцитов после резекции нормальной печени у крыс в 5-7 и более раз. У крыс с хроническим гепатитом резекция печени в сочетании с магнитотерапией способствует нормализации паренхимы и увеличению количества двуядерных гепатоцитов по сравнению с контролем почти в 5 раз. Постоянный электрический ток 10 мкА усиливает митотическую активность гепатоцитов в 13 раз по сравнению с контролем. Выявлено неблагоприятное действие на регенерацию печени шумовых воздействий различного уровня звукового давления. Результаты этих исследований опубликованы в сборниках научных трудов Горьковского медицинского института [11,12].

Влияние низкоэнергетического лазерного излучения на печень подробно изложено в обзоре Ф.А. Ильхамова и др.[3]. Под действием лазерного излучения уменьшаются дистрофические и некробиотические процессы в печени, нормализуется ультраструктура гепатоцитов. Высокая проникающая способность низкоэнергетического лазерного излучения дала возможность применять его в комплексном лечении больных хроническими заболеваниями печени. При лазерном облучении печени через кожу у больных с разными видами

гепатитов раньше, чем в контрольной группе, уменьшаются размеры, плотность и болезненность печени, раньше нормализуются белковый обмен, показатели билирубинемии и активность трансаминаз.

Основы лазерной терапии изложены в монографии В.Е. Илларионова [4]. Конечный фотобиологический эффект лазерного излучения проявляется ответной реакцией организма в целом.

В экспериментах на крысах отмечено, что после резекции печени и последующего ее облучения лазером значительно увеличивается митотическая активность гепатоцитов ($18,1 \pm 2,4\%$ против $10,3 \pm 3,0\%$ в контроле), на 33% выше окислительное фосфорилирование в митохондриях [10]. Лазерное облучение эпигастральной области у крыс с хроническим токсическим гепатитом способствует уменьшению белковой и жировой дистрофии гепатоцитов, уменьшению некрозов и воспалительной инфильтрации печени.

Приведенные данные об эффективности применения низкоэнергетического лазерного излучения при заболеваниях печени еще не раскрывают в полной мере механизм его действия, так как не учитывают реакцию всех структурных элементов органа, в частности, реакцию соединительной ткани. На кафедре медбиологии и генетики в течение нескольких лет проводятся экспериментальные исследования по изучению влияния низкоэнергетического лазерного излучения на соединительную ткань нормальной и регенерирующей печени у крыс. Для этой цели используется гелий-неоновый лазер ЛН-66 (длина волны 632,8 нм, мощность 0,2-0,4 мВт). Облучение проводили расфокусированным лучом в течение 2 мин. эпигастральной области животным как после операции резекции 50% печени, так и без предварительной операции. Забой производили через 1, 2, 7 и 30 суток после операции и лазерного облучения. В ткани печени определяли содержание коллагеновых белков по гидроксипролину и гликопротеидам по гексозаминам.

Данные, полученные в результате

этих экспериментов убедительно свидетельствуют о выраженном влиянии лазерного излучения на процесс регенерации печени и динамику основных показателей соединительной ткани этого органа. Наиболее выраженными регенерационными процессами в печени оказались через 7 суток после резекции и лазерного облучения. К этому сроку относительная масса печени (отношение массы печени к массе тела, выраженное в процентах) увеличилось на 67%, снизилось содержание гидроксипролина и повысилось содержание гексозаминов более чем в 3 раза. В ранние сроки после облучения (2 суток) проявляется характерная закономерность восстановительного процесса - усиление функциональной активности коллаген-синтезирующих клеток и увеличение в печени содержания коллагена. Содержание гексозаминов при этом было снижено. Лазерное облучение после резекции печени такого эффекта не дало. Содержание коллагеновых белков и гликопротеидов было ниже нормальных значений.

Таким образом, низкоэнергетическое лазерное облучение печени оказывает заметное влияние на соединительную ткань нормальной и регенерирующей печени. Полученные данные могут быть использованы в клинике при отработке параметров лазерного воздействия. Исследования в этой области продолжаются.

Список литературы:

1. Баракаев С.Б., Мироджаев Г.К., Мишанина З.Г. Морфологическая оценка превентивного и лечебного действия низкоинтенсивного лазерного излучения на течение острого токсического гепатита// Архив патологии - 1989 - N 12 - С. 28-32.
2. Журавлев В.А. Большие и предельно большие резекции печени.- Изд-во Саратовского ун-та, 1986.- 216 с.
3. Ильхамов Ф.А., Постолов А.И., Калим Ю.И., Макаров К.И. Низкоэнергетическое лазерное излучение в хирургии печени и желчевыводящих путей//Сов.медицина, 1990.- N 3.- С.34-37.

4. Илларионов В.Е. Основы лазерной терапии. - М.: Изд-во "Респект" "Объединения "ИНОТЕХ - Прогресс", - 1992, - 123 с.

5. Королев Б.А., Гагушин В.А. Хирургия циррозов печени. М.: Медицина, 1973. - 160 с.

6. Косых А.А. Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации. Автореферат диссертации доктора медицинских наук, 1992. - 32 с.

7. Косых А.А. Влияние хориогонина на соединительную ткань патологически измененной печени крыс. Нижегородский медицинский журнал, 1996. - N 2. - С.13-17.

8. Лукоянова Г.М., Дикушин А.Н., Цирдава Г.Ю. и др. Хирургическое лечение циррозов печени у детей. Нижегородский медицинский журнал, 1997. - № 1. - С.35-39.

9. Малюгин Г.В. Результаты регенерационной терапии хронических гепатитов у детей хориогонином в комплексе с некоторыми биологически активными веществами. Тр. ГМИ, вып.66 "Проблема регенерации патологич. изм. органов и обратимости патол.изменений", Горький, 1975, С.357-360.

10. Попова М.Ф., Зубкова С.М., Лапрун И.Б. и др. Процессы восстановления в 7П 0-облученной ткани печени при профилактическом применении лазерного излучения//Сравнительные аспекты изучения регенерации и клеточной пролиферации. - М., 1985. - ч. II. - С.242-245.

11. Каурова Г.Н., Жалаяускас А.Б., Кауров Я.В. Влияние постоянного электрического тока на регенерацию печени//Регенерация печени. Регенерационная терапия болезней печени. - Горький, 1985. - С.10-14.

12. Садовникова В.В. Влияние импульсного магнитного поля на репаративные процессы в патологически измененной печени // Регенерация. Адаптация. Гомеостаз. - Горький, 1990. - С.30-37.

13. Саркисов Д.С. Регенерация и ее клиническое значение. - М.: Медицина, 1970. - 284 с.

14. Солопаев Б.П. О коррелятивных взаимоотношениях между интенсивностью

регенерации паренхиматозных элементов и состоянием соединительной ткани//Сб.тр.по исследованию обратимости острых и хронических изменений органов. - М., 1962. - N 2 - С.172-180.

15. Солопаев Б.П. Регенерация нормальной и патологически измененной печени. Экспериментальные основы регенерационной терапии болезней печени. - Горький, 1980. - 240 с.

16. Солопаева И.М., Солопаев Б.П. Стимуляция регенерации патологически измененной печени и хориогонический гонадотропин. - Н.Новгород. - Изд-во ННГУ, 1991. - 124 с.

A. A. Kosykh, M.D., Professor of Medicine

A PROBLEM OF REGENERATION OF THE NORMAL AND PATHOLOGICAL LIVER AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF THIS PROCESS

Kirov State Medical Institute

Studies of regeneration of the normal and pathological liver in mammals and human beings revealed great abilities of this organ to regenerate. These investigations could explain this process of regeneration and introduced new methods of treatment for hepatic cirrhosis, chronic hepatitis and focal liver diseases. These are methods of regeneration therapy which are based on natural abilities of compensation and regeneration of the liver.

The article analyses mechanisms of regeneration including improvement of the structure and functions of all structural elements of the liver (parenchymal and connective tissues). Some results of the author's studies are analyzed. These are influence of hepatic resection, injection of chorionic gonadotropin, laser radiation on regeneration of the liver. The main conclusion based on the author's investigations and previous studies of other researchers is that methods of regeneration therapy are effective in clinical practice.