

**О ВЗАИМООТНОШЕНИЯХ МЕЖДУ ПОПУЛЯЦИЯМИ
ГЕПАТОЦИТОВ И ЭКЗОКРИННЫХ ПАНКРЕАЦИТОВ В
ПРОЦЕССЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТРОГО
ПАНКРЕАТИТА У КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА НИХ
ТИОСУЛЬФАТОМ НАТРИЯ**

**Ю.А. МАГАКЯН, Г.М. КАРАЛОВА, Л.А. АКОЦЯН,
Н.А. ГАБРИЭЛЯН, А.С. КАПАЯН**

Институт молекулярной биологии НАН Армении, 375044, Ереван

Исследовали влияние тиосульфата натрия (ТСН) на взаимоотношения между популяциями гепатоцитов и экзокринных панкреатитов при экспериментальном остром панкреатите (ЭП) у крыс. Показано, что ТСН, не обладая органоспецифической избирательностью, положительно действует на функционирование в экстремальных условиях обеих клеточных систем. Сделан вывод, что гепатоциты, выполняя функции дезинтоксикации и восстанавливая гомеостаз организма в целом, лишь косвенно влияют на характер течения панкреатита. Задача предотвращения перехода болезни в хроническую форму решается популяцией панкреатитов практически без участия гепатоцитов, но с помощью ТСН.

Հետազոտվել է նատրիումի թիոսուլֆատի (ՆԹՍ) ազդեցությունը առնետների հեպատոցիտների և էլզոկրին պանկրեացիտների պոպուլյացիաների փոխհարաբերության վրա էքսպերիմենտալ սուր պանկրեատիտի (ԷՄՊ) դեպքում Զուլյց է տրվել, որ ՆԹՍ-ը չունենալով օրգանահատուկ ընտրողականություն դրականորեն է ազդում երկու բջջային համակարգերի գործունեության վրա էքստրենալ պայմաններում Բացահայտվել է որ հեպատոցիտները կատարելով դեզինտոքսիկացիայի ֆունկցիաները և օրգանիզմի հոմեոստազի վերականգնումը անբողջությամբ միայն անուղղակիորեն են ազդում պանկրեատիտի ընթացքի բնույթի վրա Հիվանդության խրոնիկական փուլի անցնելու կանխումը լուծվում է պանկրեացիտների պոպուլյացիայի կողմից գործնականորեն առանց հեպատոցիտների մասնակցության բայց ՆԹՍ ի օգնությամբ

The sodium thiosulfate (STS) effect on the relations between populations of hepatocytes and exocrine pancreocytes during the experimental acute pancreatitis (EAP) of rats has been studied. STS, acting without organospecific selectivity, affects positively on the function of both cellular systems in extremal conditions. The hepatocytes, realizing the disintoxicating functions and the homeostasis restoration of organism in whole affect, indirectly on the course of pancreatitis. The prevention of the disease transformation into chronic form is solved by the pancreocytes population practically without participation of hepatocytes, but with the aid of STS.

Экспериментальный острый панкреатит - гепатоциты - экзокринные панкреатиты - тиосульфат натрия

В предыдущем сообщении [7] было показано, что введение ТСН при ЭОП повышает устойчивость гепатоцитов к действию панкреатогенных токсинов, стимулирует синтез ДНК, митотическую активность, восстановление численности и снижает напряженность, выполняемой ими дезинтоксикационной функции. Тем самым было доказано, что ТСН непосредственно воздействует на популяцию гепатоцитов при введении крысам в процессе ЭОП. Однако оставался открытым наиболее важный вопрос: является ли активация деятельности гепатоцитов и их популяции в целом одним из факторов, предотвращающих переход ЭОП в хроническую форму? Ответить на него было не просто. Объясняется это тем, что вопреки нашим ожиданиям, обусловленным представленными ранее результатами [7], свидетельствующими об активации многих жизненно важных функций гепатоцитов под воздействием ТСН, показатели ряда других сторон их жизнедеятельности, отражающих (хотя бы косвенно) их участие в выполнении печени запивной, дезинтоксикационной, поддержания энергетического баланса и иных функций, оказались (как будет показано) более низкими, чем у крыс, которым ТСН не вводили.

Материал и методика. Крысам после индукции ЭОП [5] паритетально вводили 30%-ный водный раствор ТСН (до 50 мг на 100 г веса в течение первых 3 сут и по 25 мг - в последующие сутки). Контролем служили шпактные и большие крысы, которым ТСН не вводили. Методами микрофотографии и морфометрии исследовали клетку содержания в гепатоцитах суммарного белка и гликогена, определяли размеры их ядер и нуклеолы и ядерно-плазматное отношение [1, 4-7, 10, 11].

Результаты и обсуждение. Показано, что в среднем за исследованный период (1-30 сут ЭОП) у крыс, которым вводили ТСН, на 6% и 10% ниже по сравнению с контролем объемы ядер в одно- и шпактерных гепатоцитах, и на 18% и 22% - объемы их нуклеолы. При этом ядерно-плазматные отношения в тех и других клетках (0,22 и 0,29) в точности совпадают с таковыми у шпактных крыс [1]. Между тем в контрольной группе крыс с индуцированным панкреатитом, которым ТСН не вводили, они значительно ниже (0,19 и 0,25). Столь существенное снижение значений объемных параметров у гепатоцитов под действием ТСН, особенно во втором этапе ЭОП, является еще одним доказательством спада интраклеточного отека, который все же наблюдается в период первичного эффекта [1]. В то же время полное сходство значений ядерно-плазматных отношений гепатоцитов у

подопытных и интактных крыс говорит о нормализации взаимоотношений между ядерным аппаратом и цитоплазмой под влиянием ТСН. Отметим, что и среднее содержание суммарного белка в клетках подопытных крыс ниже, чем в контроле, хотя и несколько превышает его содержание у интактных животных (табл.). Количество белка возрастает к 14 сут. когда понижается митотическая активность клеток, и столь же резко уменьшается при нарастании последней к 21 сут (ср. данные: [7] и табл.).

Влияние ТСН на содержание суммарного белка в жизнеспособных гепатоцитах при ЭОП у крыс, % от его содержания у интактных животных

Группы	Срок после индукции ЭОП									В среднем за весь период
	часы	сутки								
	6	1	3	7	14	20	21	22	30	
Без введения ТСН	111,5	108,5	91,3	108,4	119,5	87,2	127,5	103,0	125,8	109,2
При введении ТСН	80,9	82,4	98,5	115,4	127,3	105,2	77,7	96,7	123,4	100,8

Более низкое содержание белка в клетках этой группы крыс мы связываем прежде всего с высокой пролиферативной активностью клеток, так как уровень содержания белка в клетках является одним из факторов ее регуляции [12]. Однако не исключено, что относительно низкое содержание белка в гепатоцитах крыс, которым вводили ТСН, может быть обусловлено ослаблением их дезинтоксикационной функции и снижением, в связи с этим, "потребности" в синтезе и накоплении специфических белков, ответственных за выполнение этой функции, что, в свою очередь, связано с кардинально положительными изменениями в характере течения ЭОП при введении ТСН [6]. Эти результаты были для нас достаточно неожиданными, но еще более поразительными оказались данные анализа содержания в гепатоцитах подопытных крыс гликогена. Резкое падение его количества в первые часы после индукции ЭОП в сравнении с таковым у интактных животных, правда несколько менее выраженное, чем в контроле, сменяется относительно плавным нарастанием до уровня, характерного для клеток интактных крыс, без флуктуаций в кинетике накопления и расходования, сильно выраженных в контроле (рис.). Мы полагаем, что эти различия в кинетике содержания гликогена в гепатоцитах непосредственно определяются различиями в структурно-функциональном состоянии ПЖ между подопытными и контрольными

крысами, и в первую очередь островков Лангерганса. Трудно представить, чтобы повреждения одного из сегментов ПЖ и некроз не отразились на деятельности островковых клеток. Наши наблюдения по ходу исследований популяции экзокринных панкреатитов (ЭП) при ЭОП подтверждают сказанное, заслуживая серьезного анализа и будут представлены в отдельном сообщении.

Здесь же отметим, что в период развития ЭОП у островковых клеток ПЖ крыс, не подвергшихся воздействию ТСН, в несколько раз возрастает ДНК-синтезирующая и митотическая активность, очевидно, для компенсации потерь при некрозе селезеночного сегмента ПЖ, вызванного хлорэтилом. Присутствие в тканях ПЖ некробиотических токсинов, как мы полагаем, также вызывает нарушения в функционировании островковых клеток, в частности, α -клеток, продуцирующих инсулин и глюкагон. В свою очередь нарушения в синтезе этих гормонов, непосредственно участвующих в регуляции содержания гликогена в гепатоцитах [13], и их соотношения в крови, обуславливают столь значительные колебания его содержания в клетках печени крыс, которым не вводили ТСН. Из этого следует, что выравнивание пелладов кривой, характеризующей кинетику содержания гликогена в гепатоцитах подошвных крыс, в первую очередь должно быть связано не с непосредственным воздействием на них ТСН, а с нормализацией функционирования под его действием всех клеток ПЖ, выполняющих и экзо-, и эндокринные функции, в том числе и α -клеток.

Итак, согласно представленным ранее данным [7], введение ТСН, во-первых, способствует нормализации структурной организации и функционирования популяции ЭП, предотвращая переход панкреатита в хроническую форму, а во-вторых, несомненно, положительно влияет на состояние популяции гепатоцитов при ЭОП, о чем свидетельствуют данные, приведенные в настоящем и предыдущем [7] сообщениях. Исходя из этого и на основании анализа взаимоотношений между клетками ПЖ и печени, мы приходим к парадоксальному, на первый

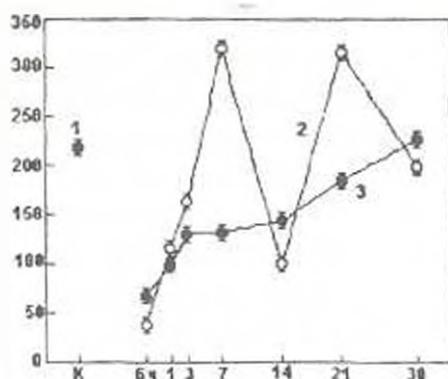


Рис. Изменения кинетики содержания гликогена в гепатоцитах под действием тиосульфата натрия в процессе экспериментального острого панкреатита у крыс.

По оси абсцисс — время, сут; по оси ординат — количество гликогена, усл. ед. 1 — контроль (интактные крысы), 2 — контроль (панкреатит), 3 — опыт (панкреатит + ТСН).

взгляд, выводу о том, что функционирование клеточных систем этих органов в значительной степени независимо. Более того, нам представляется очевидным, что последствия патологического процесса в ПЖ оказывают большее влияние на структуру и функционирование гепатоцитов, чем интенсификация их деятельности на характер течения панкреатита. И то, и другое определяется различиями в специфике функций, выполняемых ЭП и гепатоцитами. Отсюда и различия в реакциях этих клеток, проявляющиеся как в процессе развития ЭОП в "чистом" виде, так и при введении ТСН. В обоих случаях деятельность внутриклеточных и популяционных механизмов регуляции направлена на первом этапе ЭОП прежде всего на сохранение и восстановление их клеточных систем как таковых. На втором этапе деятельность этих механизмов в популяции ЭП ограничивается решением тех же (внутрисистемных) проблем, с которыми им удается справиться лишь с помощью внешнего фактора, т.е. ТСН [5]. Активация деятельности гепатоцитов и их детоксикационной функции не оказывает прямого воздействия на характер течения панкреатита, о чем свидетельствуют материалы предшествующих сообщений [1, 7, 10, 11]. Популяция гепатоцитов, разрешив проблемы сохранения собственной системы и восстановления гомеостаза в условиях патологического процесса, направляет свою деятельность на защиту организма в целом, на различные системы которого оказывают вредное воздействие выделяемые в кровоток панкреатогенные токсические вещества [3], и лишь в этом качестве опосредованно влияет на характер течения ЭОП.

Под влиянием ТСН - биологически активного вещества, не обладающего органоспецифическим действием, восстановление структурно-функциональной организации обеих клеточных систем идет п а р а л л е л ь н о. При этом успешное преодоление новой атаки панкреатита на втором этапе ЭОП с помощью ТСН снимает напряженность выполнения детоксикационной функции популяции гепатоцитов. Именно этим, а не непосредственным воздействием ТСН, объясняется, как мы полагаем, снижение на II этапе ЭОП их функциональной активности по сравнению с той, которая наблюдается в отсутствие ТСН.

Завершая на этом итоговый анализ результатов комплексных исследований, проведенных на модели ЭОП и представленных в данном и предшествующих сообщениях и отмечая положительное действие использованного нами биологически активного вещества на процессы регенерации в популяциях ЭП и гепатоцитов при ЭОП, рассмотрим возможные механизмы, лежащие в основе "универсального" влияния

ТСН на метаболизм клеток, столь различающихся по выполняемым ими функциям.

Известно, что ТСН является мощным донором серы и в 1000 раз более эффективен в процессе образования роданатов, чем цистеин и пицитин [13, 14]. При посредстве фермента-катализатора - роданазы происходит реакция вытеснения сульфид-ионов из молекул ТСН пивандиопами, а это приводит к детоксикации последних, выведению их из организма и, тем самым, к ослаблению действия пивандиообразующих при некрозе поврежденных участков ПЖ, накапливающихся в межклеточном пространстве и поступающих затем в портальный кровоток. Кроме того, ТСН обладает десенсибилизирующими, антигистаминными и стабилизирующими биомембраны свойствами [15, 19]. Между тем известно, что острый панкреатит приводит не только к тяжелой эндогенной интоксикации с образованием различных vasoактивных веществ (в их числе гистамина) и к выбросу их в кровь, но и к активации протеаз и фосфолипаз [2, 16]. При этом активация перекисного окисления липидов приводит к нарушениям в структуре мембран и повышению их вошной проницаемости [17, 18]. Из этого следует, что интенсификация перекисного окисления липидов является важным патогенетическим звеном в развитии панкреатита, в основе которого, как можно полагать из сказанного, лежат недостаточность антиоксидантной функции исследованных нами клеточных популяций и нарушение отношения "перекисное окисление - антиоксиданты". ТСН, как активный антиоксидант [13], способствует его нормализации и, как следствие, ослаблению панкреатита. Наряду с этим, ТСН обладает способностью блокировать внутрицеллюлярную активность протеаз путем ингибирующего воздействия на катепсины [19] и восстановления S-S-связей в молекуле фермента до SH, что приводит к потере его активности [14]. Есть сведения и о иммунокорректирующем действии ТСН [8] при осложненных и затяжных формах воспалительных процессов, что немаловажно для предотвращения второй атаки панкреатита, в основе которой лежит иммунное поражение экзокринных панкреатитов [9].

Исходя из изложенного, можно полагать, что именно широким спектром механизмов регуляции метаболизма клеток, в которых так или иначе принимает участие ТСН, можно объяснить "универсальность" его влияния на поведение панкреатитов и гепатоцитов при ЭОП. Не исключено, однако, что определенное значение при этом имеет и общность их происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян Л.А., Габриэлян Н.А., Канаян А.С., Каралова Е.М., Магакян Ю.А. Цитология, 36, 8, 829, 1994.
2. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Мусаев М.А. Вопросы мед. химии, 27, 4, 441, 1981.
3. Канаян А.С. Докт. дисс., Ереван, 1984.
4. Каралова Е.М., Араратян Л.А., Габриэлян Н.А., Канаян А.С., Магакян Ю.А. Цитология, 32, 9, 893, 1990.
5. Каралова Е.М., Габриэлян Н.А., Канаян А.С., Магакян Ю.А. Цитология, 32, 4, 337, 1990.
6. Каралова Е.М., Канаян А.С., Араратян Л.А., Габриэлян Н.А., Магакян Ю.А. Цитология, 32, 12, 1205, 1990.
7. Каралова Е.М., Акопян Л.А., Габриэлян Н.А., Канаян А.С., Магакян Ю.А. Биолог. журн. Армении, 50, 1-2, 41-45, 1997.
8. Корочкин И.М., Александров И.В., Балтийская Н.В. Тез. докл. 19 Всесоюзн. съезда терапевтов, 3, 276, М., 1987.
9. Липтев В.В., Пивизян Г.Л. Хирургия, 3, 142, 1986.
10. Магакян Ю.А., Каралова Е.М., Акопян Л.А., Габриэлян Н.А., Канаян А.А. Биолог. журн. Армении, 49, 3-4, 145-148, 1996.
11. Магакян Ю.А., Каралова Е.М., Акопян Л.А., Габриэлян Н.А., Канаян А.С. Биолог. журн. Армении, 49, 3-4, 164-167, 1996.
12. Магакян Ю.А., Наджарян Н.У., Колтухчева Н.А. Цитология, 29, 4, 465, 1987.
13. Мецлер Д. Биохимия, 2, 507, М., 1980.
14. Торчинский Ю.М. Сери в белках. М., 1977.
15. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. Киев, 1976.
16. Юрьева Э.А., Мусаев М.А., Шетагова Г.Ф. Вопросы мед. химии, 27, 4, 445, 1981.
17. Bruch R., Thauer W. Biochem. biophys. acta, 733, 1, 216, 1983.
18. Thayer W.S. FEBS lett., 202, 1, 137, 1986.
19. Van Canaghem P. Biochem. Pharmacol., 21, 12, 2417, 1972.

Поступила 22.IV.1996