

It is established that this preparation, deponated in the microsphere has a less expressed toxic effect on the organism of the intact rats.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Астрахан В. И., Гарин А. М., Личиницер М. Р. В кн.: Побочное действие лекарственных средств. М., 1976, с. 207.
2. Блохина Н. Г. В кн.: Злокачественные новообразования. М., 1966, с. 158.
3. Гершанович М. Л. В кн.: Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М., 1982.
4. Гольдберг Е. Д., Сальник В. Ю., Сапрыкина Э. В. и др. 2-ая Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественной опухоли. М.—Киев, 1974, с. 144.
5. Кравченко И. М., Дауварте А. Ж., Зильбер А. М. Эксп. и клин. фармакотерапия, вып. 7. Рига, 1977, с. 100.
6. Крамле Р. А., Басс-Шадхан Х. Ф. 2-ая Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественных опухолей. М.—Киев, 1974, с. 162.
7. Кудрин А. Н., Пономарева Г. Т. В кн.: Применение математики в экспериментальной и клинической медицине. М., 1967, с. 226.
8. Переводчикова Н. И. В кн.: Клиническая химиотерапия опухолевых заболеваний. М., 1976, с. 60.
9. Солодкая Т. И., Игитов В. И., Литвинова М. Т., Русаков И. Г., Солодовник В. Д. Тез. докл. VI Всесоюзного симпозиума: Синтетические полимеры медицинского назначения. Алма-Ата, 1983, с. 140.
10. Чиссов В. И., Борисов В. И., Русаков И. Г., Щитков К. Г. и др. Экспериментальная онкология, 1987, 9, 1, с. 65.

УДК 616.37:615.361.012.6

М. Г. АЛЕКСАНИЯ

К ВОПРОСУ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

Сахарный диабет—самая распространенная эндокринная патология, важная проблема теоретической и практической медицины.

Общепризнано, что сахарный диабет является гетерогенным синдромом (или состоянием хронической гипергликемии), в основе которого лежит абсолютный или относительный дефицит инсулина, обуславливающий поражение метаболизма в организме, патологические изменения в органах и тканях [3].

В работах по отечественной и зарубежной диабетологии существует мнение, что экзогенный инсулин, применяемый стандартными способами, не обеспечивает углеводный гомеостатический контроль в организме и не предупреждает возникновение осложнений, сопутствующих сахарному диабету. В связи с этим возникла идея пересадки поджелудочной железы, которая основана на гипотезе: если сахарный диабет возникает вследствие поражения В-клеток, то замена их нормально функционирующими может оказаться средством, корригирующим углеводный обмен и профилактику вторичных патологических изменений в организме больного [17].

Это послужило основанием для развития новых подходов в лечении сахарного диабета и способов трансплантации целого органа или сегмента поджелудочной железы человеку [11, 17].

Для использования в качестве трансплантата всей железы разработаны способы, исключаящие влияние ферментативной деятельности ацинарных клеток на окружающие ткани организма реципиента. С этой целью проток выводной системы поджелудочной железы соединяли с мочеточником [35, 39], выводили наружу [16], проводили перевязку протока [19, 31, 36], закупоривали каким-либо полимером (неопрен, этиблук, цианакрилат, полиизопрен, силикон и т. д.), что приводило к атрофии ацинарной ткани [19, 25, 34, 39, 41, 42].

Однако многолетний опыт показал, что, несмотря на продолжающиеся поиски в совершенствовании хирургической техники и применении различных иммунодепрессантов, трансплантация поджелудочной железы или ее сегмента остается сложной операцией, сопряженной с большим риском для жизни больного. Секреция ферментов эндокринным отделом органа приводит к образованию тромбозов, нагноению, фиброзу паренхимы и иммунологической реакции тканевой несовместимости [22, 27, 38], несмотря на радиоактивное облучение трансплантата перед пересадкой [40].

Наряду с поисками совершенствования хирургической техники трансплантации целого органа или сегмента поджелудочной железы разрабатывались способы изолирования островков Лангерганса или же культивирования В-клеток. Предложено несколько методов дезагрегации поджелудочной железы с применением различных диспергирующих ферментов для разрыхления ее тканей и облегчения изолирования островков Лангерганса механическим путем, а также разработаны методы получения эндокринной части путем бесферментной обработки эмбриональной и постэмбриональной поджелудочной железы [1, 5]. Эти исследования дали возможность изучить функцию изолированных островков Лангерганса и В-клеток поджелудочной железы и имплантировать их экспериментальным животным и человеку в целях изучения лечебного эффекта на организм [6, 20, 34, 39]. Проведенные исследования показали, что островковые клетки при культивировании вне организма в виде монослоя или суспензии сохраняют не только жизнеспособность, но и гормонопродуцирующую активность. Имплантация островков или их клеток больным сахарным диабетом улучшает общее состояние, предупреждает осложнения, и в редких случаях больные становятся инсулиннезависимыми.

Однако полученные результаты разноречивы, что объясняется недостаточным количеством жизнеспособных, нормально функционирующих вводимых клеток [13, 32, 33] и повышенной иммуногенной активностью изолированных островков [11, 30].

В настоящее время эндокринная ткань поджелудочной железы в виде изолированных островковых клеток (свежевыделенных или после культивирования) пересаживается в селезенку, порталную систему, брыжейку, сальник и многие другие органы в поисках менее чувствительного органа иммунной реакции тканевой несовместимости [32, 39].

Однако трансплантация островков или их клеток сопряжена с несовершенством используемых способов выделения и культивирования:

1. Клетки эндокринного и экзокринного отделов поджелудочной железы человека морфофункционально тесно взаимосвязаны посредством плазматических мембран. На стыкующихся участках имеются специальные переходы, величина которых соответствует молекулярному весу синтезируемого ими гормона [12, 24].

2. Индукционное взаимодействие клеток, осуществляемое посредством сигнала через межклеточные контакты с участием примембранного матрикса, изменяется под воздействием коллагеназы, и ход дифференцировки нарушается [15, 42].

3. Островковые клетки поджелудочной железы после обработки экзогенным ферментом теряют регулируемую функцию: межклеточные переходы при культивировании *in vitro* восстанавливаются частично [18, 23].

4. Обработка поджелудочной железы человека экзогенным ферментом значительно уменьшает выход клеток эндокринной части [21, 30].

5. Повторная обработка (снятие монослоя) снижает секреторную функцию клеток и их метаболическую реакцию на глюкозу [10, 20].

6. Растущие однослойные культуры, полученные экзогенными ферментами, вскоре теряют свою тканевую специфичность и становятся фибробластоидными [4, 8].

7. При обработке поджелудочной железы диспергирующими ферментами повреждаются не только В-клетки, но и клетки сосудов, ацинусов, протоков и т. д., тем самым повышается воздействие клеточного иммунитета [30].

8. Обработка версеном или трипсином снижает жизнеспособность клеток и их способность давать клональные культуры [26].

9. Изолированные островки Лангерганса, обработанные диспергирующим ферментом, становятся сильноиммуногенными [31, 37] и в организме реципиента быстро подвергаются деструкции иммунокомпетентными клетками [28, 29].

10. Синхронное секретирование клеток в поджелудочной железе регулируется с помощью цитоплазматических выростов, которые обеспечивают избирательное поступление исходных веществ метаболизма из перикапиллярного пространства к железистым клеткам. С помощью этих образований регулируется отток гормонов и других метаболитов из межклеточных пространств островков Лангерганса [2].

11. Поджелудочная железа—сложный орган с экзо- и эндокринными компонентами в виде обособленных тканевых структур, тесно взаимосвязанных клеток, способных трансформироваться [9].

Нельзя игнорировать также и общебиологические закономерности сохранения целостности клеточной системы, так как известно, что при обработке экзогенными ферментами для получения изолированных клеток нарушаются их нативные свойства:

1. Самые различные протеолитические ферменты в весьма низких концентрациях при обработке ткани в течение нескольких минут способны вызвать однократную волну деления клеток. После этого

культура выходит в стационарную фазу развития на более высоком уровне плотности, причем последующие волны деления вновь могут быть иницированы процедурой повторной обработки протеолитическими ферментами [13, 41].

2. Кратковременная обработка низкими концентрациями протеолитических ферментов переводит контактно ингибированные клетки в состояние митоза, так как крупные молекулы протеолитических ферментов не проникают внутрь клетки, и все первичные события активации митоза происходят на поверхности цитоплазматической мембраны [7].

3. Нормальные клетки по социальному контролю размножения приближаются к раковым после обработки протеолитическими ферментами, которые модифицируют мембраны и придают им свойства «раковых». Такое влияние «протеолитической» модификации плазматических мембран часто недооценивается исследователями, и в цитологической практике для диссоциации клеток и тканей широко используются различные экзогенные ферменты, что приводит к повреждению архитектуры клеточных поверхностей и нарушению их интегративной целостности [7].

4. Процесс структурной модификации мембраны развивается достаточно быстро и завершается через полторы минуты после добавления трипсина [14].

5. Разрыв пептидных связей в мембранных белках способен иницировать структурную перестройку мембран [7].

6. В состав клеточных мембран входят в разных пропорциях белки, липиды и углеводы, причем углеводные остатки всегда связаны либо с молекулой белка (гликопротеины), либо липида (гликолипиды). Углеводные компоненты этих соединений в основном — нейтральные сахара (галактоза, глюкоза, гексозамин и сиаловые кислоты). Топографически углеводные компоненты расположены исключительно на внешней поверхности плазматических мембран и часто «торчат» в виде «щетинков». Значительная часть гликолипидов входит в состав антигенных групп [7].

7. Поскольку мембраны являются конденсированными, упорядоченными системами, пронизанными сетью межмолекулярных взаимодействий, в большинстве случаев при перестройках происходит скачкообразный переход от одного дискретного структурного состояния к другому [7].

8. Цитоплазматические мембраны структурно связаны с другими элементами внутриклеточной системы, в состав которой входят ядерные, митохондриальные, микросомальные мембраны, мембраны эндоплазматического ретикулума, микротрубочки и микрофиламенты, что дает возможность для трансмиссии информационных сигналов [7].

9. Индукционное взаимодействие клеток осуществляется сигналом через межклеточные контакты (возможно, с участием примембранного матрикса), способные вызвать структурную реорганизацию мембран, с одной стороны, и более или менее специфические индуктивные вещества макромолекулярной природы, высвобождаемые клетками, с

другой. Нормальная индукция может осуществляться по схеме: продукция клеткой определенного белка—его выброс из клетки—взаимодействие белка с поверхностью другой клетки. Организм влияет на клетки по цепочке: межклеточные контакты—ионный гомеостаз—поведение [23].

Таким образом, цитоплазматическая мембрана представляет собой не только ограничивающий цитоплазму барьер, через который осуществляется связь клетки с окружающей средой, но и является функционирующим активным органом клетки, которую нецелесообразно подвергать воздействию диспергирующего фермента.

На основании данных литературы можно заключить, что хотя клинические результаты аллотрансплантации культивированных островковых клеток поджелудочной железы пока еще остаются малоудовлетворительными, однако этот метод является наиболее безопасным и перспективным. Для устранения имеющихся недостатков необходимо совершенствовать биотехнологию, меньше травмировать нативные свойства клеток для получения культур островковых клеток. Таким путем выделенные островковые клетки найдут применение не только при лечении сахарного диабета, но и при тотальном или субтотальном удалении поджелудочной железы для купирования гипергликемии, вызванной абсолютной инсулиновой недостаточностью вследствие хронического или острого панкреатита.

Ереванский
ИУВ

Поступила 9/III 1987 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексян М. Г.* Авторск. свид. № 889704, 1980.
2. *Елицкий Ю. К., Яглов В. В.* Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. М., 1978.
3. *Ефимов А. С., Скробонская Н. А.* Пробл. эндокринологии, 1985, 6, с. 41.
4. *Здродовский П. Ф., Соколова М. И.* Руководство по лабораторной диагностике вирусных и риккетсиозных болезней. М., 1965.
5. *Комиссаренко В. П., Авдалбекян С. Х., Алексян М. Г., Турчин И. С.* Авторск. свид. № 1119696, 1982.
6. *Комиссаренко В. П., Турчин И. С., Ефимов А. С., Алексян М. Г.* и др. Врачебное дело, 1983, 4, с. 52.
7. *Конов С. В., Мажуль В. М.* Межклеточные контакты. Минск, 1977.
8. *Лопухин Ю. М., Коган Э. М.* Критерии жизнеспособности органов и тканей перед трансплантацией. М., 1975.
9. *Пузырев А. А.* Автореф. докт. дисс. Л., 1980.
10. *Andersson A., Borg J., Groth G. G. et al.* J. Clin. Invest., 1976, 57, 1295.
11. *Barker C. F., Naji A., Perloff L. J. et al.* Surgery, 1982, 92, 133.
12. *Eendayan M.* Cell Tissue Res., 1982, 222, 227.
13. *Burger M. M.* Nature, 1970, 227, 170.
14. *Connolly Y. E., Martin D. C., Steinberg F. et al.* Arch. Surg., 1973, 106, 489.
15. *Grobstein C., Cohen J.* Science, 1965, 150, 626.
16. *Groth C. G., Lundgren G., Wilczek H. et al.* Transplant. Proc., 1984, 16, 724.
17. *Kelly W. D., Lillehei R. C., Merkel F. K. et al.* Surgery, 1967, 61, 827.
18. *Koher E., Kohen C., Thorell B. et al.* Science, 1979, 204, 862.
19. *Land W., Jilner W. D., Abendroth D.* Transplant. Proc., 1984, 16, 729.
20. *Lazarow A., Wells J. J., Carpenter A. M. et al.* Diabetes, 1973, 22, 877.

21. *Matas A. J., Sutherland D. E. R., Steffes M. W.* Transplant. Proc., 1976, 22, 71.
22. *Mc Master P., Michael J., Adu D.* Transplant. Proc., 1984, 16, 704.
23. *Meda P., Haban P., Perrelli A. et al.* Science, 1980, 209, 11, 26.
24. *Meda P., Kohen E., Kohen C. et al.* J. Cell. Biol., 1982, 92, 221.
25. *Michael J., Tyrney J. H., Mc Master P. et al.* Transplant. Proc., 1984, 16, 675.
26. *Moscona A. A., Moscona M. H.* Exp. Cell. Res., 1967, 45, 239.
27. *Najarian J. S., Sutherland D. E. R.* Transplant. Proc., 1984, 16, 573.
28. *Naji A., Reckard C. R., Liegler M. M. et al.* Surg. Forum. 1975, 26, 459.
29. *Nash J. R., Bell P. R.* Transplant. Proc., 1979, II, 896.
30. *Perloff L. J., Naji A., Silvers W. K., Barker C. F.* Surgery, 1980, 88, 222.
31. *Reckard C. R., Ziegler M. M., Barker C. F.* Surgery, 1973, 74, 91.
32. *Scharp D. W.* Wld. J. Surg., 1984, 8, 143.
33. *Schwedes U., Kayl S., Wdowinski J. et al.* Horm. Metab., 1983, 13, 87.
34. *Schweizer R. T., Sutphin B. A., Pfau P. et al.* Transplant. Proc., 1984, 16, 756.
35. *Sollinger H. W., Cook K., Kamps D. et al.* Transplant. Proc., 1984, 16, 749.
36. *Steiner E., Landgraf R., Land W.* Transplant. Proc., 1984, 16.
37. *Sutherland D. E. R.* Diabetologia, 1981, 20, 161.
38. *Sutherland D. E. R., Goetz F. C., Kendell D. et al.* Transplant. Proc., 1985, 17, 325.
39. *Sutherland D. E. R., Chinn P. L., Goetz T. et al.* Wld. Surg., 1984, 8, 244.
40. *Toledo-Pareira L. H.* Diabetologia, 1983, 157, 49.
41. *Toledo-Pareira L. H.* Transplant. Proc., 1984, 16, 733.
42. *Wessels H., Rutter U.* Молекулы и клетки, М., 1970.

УДК 616.342—002.44—08

А. С. ОГАНЕСЯН, И. А. ДЖАГАЦПАНЯН

СТЕПЕНЬ ВСАСЫВАНИЯ И ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФУБРОМЕГАНА У КРЫС

(сообщение III)

Исследовано всасывание и распределение противоязвенного препарата фубромеган в организме крыс. Установлено, что препарат ограниченно поступает в кровь из желудочно-кишечного тракта, причем степень поступления уменьшается при применении таблеток. Объем распределения фубромегана при всех видах введения примерно равен объему внеклеточной жидкости организма. Рассчитаны основные фармакокинетические параметры фубромегана.

Фубромеган (йодметилат- α -метил- γ -диэтиламинопропионового эфира 5-бромфуран-2-карбоновой кислоты)—эффективный препарат, являющийся четвертичным аммониевым соединением (ЧАС), применяется для лечения язвы желудка и бронхиальной астмы [1].

Цель предпринятого исследования—изучение степени всасывания, объема распределения фубромегана в организме крыс, а также определение абсолютной биодоступности препарата после его введения внутрь в виде чистой субстанции и таблеток.

Материал и методы

В экспериментах использовались белые беспородные крысы-самцы массой 120—140 г. За сутки до начала эксперимента животные получали только воду. Фубромеган вводили перорально в виде водно-