



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.018>
УДК 57.083.3:547



Земко В.Ю.¹✉, Дзядзько А.М.², Щерба А.Е.², Пушкин С.Ю.³, Аршинцева Е.В.³

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

³ ООО «Эмульсии медицинские», Серпухов, Россия

Экспериментальное обоснование применения перфторорганических соединений при системном воспалительном ответе

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Земко В.Ю. – концепция и дизайн исследования, выполнение эксперимента, сбор материалов и анализ, статистическая обработка результатов, написание статьи; Дзядзько А.М. – планирование исследования, концепция и дизайн исследования, редактирование; Щерба А.Е. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Пушкин С.Ю., Аршинцева Е.В. – предоставление лекарственного средства для проведения эксперимента, редактирование, интерпретация данных.

Этическое заявление: экспериментальное исследование выполнено в соответствии с современными принципами и нормами биоэтики.

Финансирование: исследование проведено в рамках темы НИР «Влияние печеночной дисфункции на развитие системного воспалительного ответа», договор с БРФФИ № M23M-046 от 02.05.2023.

Подана: 02.10.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: viktoryiazia@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить влияние перфторорганических соединений на функциональные показатели печени и уровень интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа при системном воспалительном ответе.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на трех группах лабораторных крыс-самцов линии Wistar: интактной (n=8), контрольной (n=8) и опытной (n=10). Контрольной и опытной группам моделировали системный воспалительный ответ путем внутрибрюшинного введения $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл культуры *Klebsiella pneumoniae*. Опытной группе в латеральную хвостовую вену вводили перфторорганические соединения из расчета 4 мл/кг массы тела, контрольной – 0,9%-ный NaCl в том же объеме. Интактная группа не подвергалась воздействию. Животных выводили из эксперимента на 14-е сутки путем декапитации под легким эфирным наркозом. Исследованы лабораторные показатели, интерлейкин-2, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа в сыворотке крови.

Результаты. При системном воспалительном ответе в контрольной группе наблюдалось развитие цитолитического синдрома, на что указывали рост общего билирубина и лактатдегидрогеназы, а также снижение показателей трансаминаз как маркеров повреждения печени. В опытной группе данные показатели находились в пределах референсных значений нормы. Уровень интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа повышался при системном воспалительном ответе как в контрольной, так и опытной группах по сравнению с интактной, не различаясь между

группами. Усиленный синтез вышеупомянутых цитокинов обусловлен проникновением в организм микроорганизмов и подтверждает развитие системного воспалительного ответа, однако ПФО-соединения не оказывают влияния на их продукцию.

Заключение. Перфторорганические соединения ингибируют развитие цитолитического синдрома, при этом не оказывая влияния на продукцию цитокинов и не подавляя процессы регенерации печени при ее повреждении, что оказывает положительный эффект на течение и прогноз при системном воспалительном ответе.

Ключевые слова: печень, перфторорганические соединения, интерлейкин-2, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, системный воспалительный ответ

Viktoryia Yu. Ziamko¹✉, Alexandr M. Dzyadzko², Alexey E. Shcherba², Sergey Yu. Pushkin³, Elena V. Arshintseva³

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

³ Medical Emulsions LLC, Serpukhov, Russia

Experimental Rationale for the Use of Perfluoroorganic Compounds in Systemic Inflammatory Response

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Viktoryia Yu. Ziamko – concept and design of the study, execution of the experiment, collection of materials and analysis, statistical processing, writing the article; Alexandr M. Dzyadzko – study planning, study concept and design, editing; Alexey E. Shcherba – study concept and design, editing; Sergey Yu. Pushkin, Elena V. Arshintseva – provision of the drug for the experiment, editing, interpretation of data.

Ethics statement: the experimental study was carried out in accordance with modern principles and norms of bioethics.

Funding: the study was carried out within the framework of the research topic "The influence of liver dysfunction on the development of a systemic inflammatory response", agreement with the BRFFR No. M23M-046 dated 05/02/2023.

Submitted: 02.10.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: viktoryiazia@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the effect of perfluoroorganic compounds on liver functional parameters and the level of cytokines interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha during a systemic inflammatory response.

Materials and methods. The experiment was carried out on three groups of laboratory male Wistar rats: intact (n=8), control (n=8) and experimental (n=10). The control and experimental groups were modeled for a systemic inflammatory response by intraperitoneal injection of 1.5×10^8 CFU of *Klebsiella pneumoniae* culture. The experimental group was injected with perfluoroorganic compounds (4 ml/kg) into the lateral tail vein of a rat, the control group was injected with 0.9% NaCl in the same volume. The intact group was not exposed to any influences. The animals were removed from the experiment on the 14th day by decapitation under light ether anesthesia. The results of laboratory parameters and cytokines interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in blood serum were studied.



Results. With a systemic inflammatory response in the control group the development of cytolytic syndrome was observed, as indicated by an increase in total bilirubin and lactate dehydrogenase, as well as a decrease of transaminases as markers of liver damage. In the experimental group these indicators were within the reference normal values. The level of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha increased during the systemic inflammatory response in control and experimental groups compared with intact group, without differing between groups. The enhanced synthesis of the above-mentioned cytokines was due to the penetration of microorganisms into the body and confirmed the development of a systemic inflammatory response, however, perfluoroorganic compounds didn't affect their production.

Conclusion. Perfluoroorganic compounds inhibit the development of cytolytic syndrome without affecting the production of cytokines and suppressing processes of liver regeneration when damaged, which has a positive effect on the course and prognosis of the systemic inflammatory response.

Keywords: liver, perfluoroorganic compounds, interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, systemic inflammatory response

■ ВВЕДЕНИЕ

Ключевую роль в развитии системного воспаления любой этиологии играют интерлейкины (ИЛ) – индукторы и регуляторы иммунного ответа. Вне воспалительной реакции и иммунного ответа цитокины в крови содержатся в чрезвычайно малом количестве. Усиленный синтез цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм микроорганизмов или повреждение тканей [1].

По ряду одних литературных источников, гиперпродукция фактора некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-6 вызывает повреждение печени и сопровождается тяжелое течение цирроза печени [2]. С другой стороны, они участвуют в репаративных процессах печени. Инициирование регенерации печени также обусловлено состоянием иммунной системы, выработкой и высвобождением цитокинов. Среди них ФНО, транскрипционный регуляторный белок NF-κB и ИЛ-6 являются важными медиаторами, которые приводят к активации сигнального белка STAT3 в гепатоцитах. ФНО считается одним из важных маркеров повреждения паренхимы печени и наряду с другими цитокинами имеет как диагностическое, так и прогностическое значение. После резекции печени ФНО связывается с рецептором ФНО-1 на непаренхиматозных клетках печени, и в первую очередь на клетках Купфера. Это приводит к активации внутриклеточного сигнального пути и продукции ИЛ-6 [3]. Этот цитокин действует на гепатоциты через рецептор ИЛ-6, активируя в ответ сигнальный преобразователь и активатор STAT3, а также внеклеточные сигнальные киназы 1 и 2 (ERK 1 и 2 путей) [4]. Многочисленные исследования доказали, что именно этот путь связан с началом регенерации печени, несмотря на существование около 20 параллельных транскрипто-молекулярных механизмов регенерации. Дополнительное количество антител против ФНО после гепатэктомии ингибирует продукцию ИЛ-6 и репликацию ДНК в модели на крысах [5]. У мышей, ингибированных по ИЛ-6, происходит задержка регенерации печени [6]. При этом пролиферация гепатоцитов и экспрессия генов

могут быть скорректированы в этой модели с помощью одной предоперационной инъекции.

Особую роль в инициации цитокинового каскада играет врожденный иммунитет. Так, липополисахарид (ЛПС), С3а и С5а, все компоненты врожденного иммунитета, связываются с их соответствующими рецепторами на клетках Купфера, вызывая регенерацию печени [7]. Доказано, что у крыс с ограниченной продукцией ЛПС регенерация печени задерживается. J. Campbell и соавт. исследовали иммуноопосредованные сигнальные пути, участвующие в инициации регенерации печени, и определили, что у мышей с дефектом Myd88 после резекции печени уровни мРНК, ИЛ-6 и ФНО снизились, однако это не повлияло на задержку репликации ДНК [8]. При этом авторы пришли к выводу, что рецептор ЛПС, CD14, толл-подобный рецептор 2 не играют существенной роли в регуляции продукции цитокинов или репликации ДНК, однако Myd88-зависимые пути участвуют в продукции ФНО и ИЛ-6 [9]. Что касается роли комплемента в инициации регенерации печени мышей с дефицитом комплемента С3а и С5а, то выявлены существенные дефекты регенерации после резекции печени [10]. При этом наблюдали снижение активации цитокинового пути, снижение уровней ФНО и ИЛ-6, а также уменьшение активности транскрипционного фактора NF- κ B и STAT3. Отмечено, что ИЛ-6 выполняет множество функций во время регенерации печени, в том числе участвует в реакции острой фазы, гепатопротекции и митогенной стимуляции [11–13]. Согласно исследованию Okamura и соавт., ИЛ-2, наоборот, блокирует пролиферацию печени, в то время как его антагонисты циклоспорин А и FK506 повышают митотические показатели регенерирующей печени, хотя механизм данного процесса до конца не изучен [14].

Изучение цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α позволяет определить возможность лекарственных средств, таких как перфторорганические (ПФО) соединения, поливинилпирролидон и другие, управлять пролиферацией клеток печени как одним из механизмов регенерации. В связи с интенсивным развитием исследований перфторуглеродов в биологии и медицине появилась возможность их применения при сепсисе, что могло бы быть полезным в этом случае [15]. Известно, что часть ПФО-соединений поглощается системой мононуклеарных фагоцитов селезенки, печени, костного мозга и постепенно выводится мигрирующими макрофагами по кровотоку в легкие, перфторан изменяет детоксицирующую функцию печени, может использоваться для ослабления чрезмерной интенсивности иммунного ответа [16]. Однако исследований, посвященных изучению его возможности модулировать амплитуду реакций системного воспалительного ответа, проведено недостаточно. Более того, отсутствуют четкие данные о влиянии ПФО-соединений на функциональные показатели печени и уровень цитокинемии, поэтому исследования в данном направлении представляются актуальными.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние ПФО-соединений на функциональные показатели печени и уровень цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α при системном воспалительном ответе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено интервенционное, сравнительное исследование на 26 лабораторных крысах-самцах линии Wistar на базе научно-исследовательской лаборатории



учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». В работе соблюдены требования гуманного обращения с экспериментальными животными, содержащиеся в методических указаниях «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» и мерах по реализации требований биомедицинской этики» 2010 г. (протокол № 7 от 02.02.2023). Постановка экспериментального исследования с использованием лабораторных животных соответствовала рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. За день до проведения эксперимента методом случайного распределения лабораторные животные были разделены на 3 группы: интактную ($n=8$), контрольную ($n=8$) и опытную ($n=10$). Контрольной и опытной группам инициировали системный воспалительный ответ путем внутривентрального введения 0,5 мл взвеси суточной культуры *Klebsiella pneumoniae*, предварительно приготовленной на бульоне Мюллера – Хинтона плотностью 0,5 оптической единицы МакФарланда, что соответствовало $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Интактную группу составили крысы, не подвергавшиеся каким-либо воздействиям. Критерием моделирования системного воспалительного ответа служил уровень прокальцитонина 0,5–2 нг/мл (BRAHMS PCT, Франция). Опытной группе вводили ПФО-соединения из расчета 4 мл/кг массы тела в латеральную хвостовую вену. Контрольной группе вводили 0,9%-ный NaCl в том же объеме, что и лекарственное средство. В качестве препарата использовали оксифтем (Эмульсии медицинские, Российская Федерация), не содержащий быстровыводящийся перфтордекалин, средний размер частиц 6,7 нм. Ежедневно в течение 14 дней проводили наблюдение за крысами, оценивая общее состояние животных, их активность, поведение, питье и кормление. Выведение из эксперимента производили под легким эфирным наркозом путем декапитации. После декапитации производили забор крови для последующего биохимического исследования показателей глюкозы, общего белка, альбумина, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), общего билирубина, амилазы, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевины, креатинина, кальция, фосфора, магния, прокальцитонина, а также исследования провоспалительных интерлейкинов ФНО- α , ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-2 посредством иммуноферментного анализа (наборы для ИФА, Вектор-Бест, Российская Федерация).

Полученные данные обрабатывали с использованием программы Statistica 10 (лицензия № СТАФ999К347156W, StatSoft Inc., США). Данные были проверены на нормальность, распределение материала характеризовалось по закону Гаусса как ненормальное. В связи с ненормальностью распределения для проверки равенства медиан всех выборок использовали критерий Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни с представлением полученных результатов в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей. Для количественного определения силы связи между двумя группами рассчитывали отношение шансов. Результаты принимали за статистически значимые при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все лабораторные животные на 14-е сутки выжили, причем в группе, получавшей ПФО-соединения, животные были более активны по сравнению с контрольной.

Таблица 1
Сравнение лабораторных показателей сыворотки крови лабораторных животных, Ме; LQ-UQ
Table 1
Comparison of laboratory parameters of blood serum of laboratory animals, Me; LQ-UQ

Показатель	Интактная группа	Контрольная группа	Опытная группа	$P_{\text{Манна - Уитни}}$
Глюкоза, ммоль/л	6,8; 6,43–7,28	6,95; 6,65–7,18	7,11; 6,83–7,58	$p_{\text{ИК}}=0,08$ $p_{\text{ИО}}=0,45$ $p_{\text{КО}}=0,37$
Общий белок, г/л	75,4; 74,73–77,63	81,6; 74,3–88,93	83,1; 79,28–86,03	$p_{\text{ИК}}=0,69$ $p_{\text{ИО}}=0,3$ $p_{\text{КО}}=0,73$
Альбумины, г/л	37,45; 35,7–38,18	40,6; 37,6–43,25	40,85; 35,63–42,68	$p_{\text{ИК}}=0,2$ $p_{\text{ИО}}=0,14$ $p_{\text{КО}}=0,8$
АлАТ, U/L	38,1; 29,53–97,7	23,8; 20,83–26,68	20,2; 11,8–22,88	$p_{\text{ИК}}<0,0001$ $p_{\text{ИО}}=0,01$ $p_{\text{КО}}=0,11$
АсАТ, U/L	113,95; 108,75–117	100,9; 89,2–115,98	75,8; 59,93–96,78	$p_{\text{ИК}}=0,49$ $p_{\text{ИО}}=0,036$ $p_{\text{КО}}=0,24$
Билирубин общий, мкмоль/л	13,35; 12,75–13,98	16,7; 15,63–17,13	14,5; 13,33–15,3	$p_{\text{ИК}}=0,02$ $p_{\text{ИО}}=0,373$ $p_{\text{КО}}=0,373$
Амилаза, U/L	634,5; 523,25–803,75	435; 317,75–568,25	584; 524–713	$p_{\text{ИК}}=0,114$ $p_{\text{ИО}}=0,73$ $p_{\text{КО}}=0,19$
Мочевая кислота, мкмоль/л	286,2; 256,05–292,2	316,3; 305,75–322,35	299,75; 280,9–312,55	$p_{\text{ИК}}=0,2$ $p_{\text{ИО}}=0,4$ $p_{\text{КО}}=0,23$
ЛДГ, МЕ	3352; 2225–4766	6090; 5081–7125	5512; 4178–7270	$p_{\text{ИК}}=0,04$ $p_{\text{ИО}}=0,23$ $p_{\text{КО}}=0,86$
Мочевина, ммоль/л	2,85; 2,53–3,16	2,91; 2,73–3,2	4,14; 3,59–4,67	$p_{\text{ИК}}=0,89$ $p_{\text{ИО}}=0,036$ $p_{\text{КО}}=0,078$
Креатинин, мкмоль/л	75,15; 69,03–83,65	55,8; 53–59,95	92,05; 88,3–95,8	$p_{\text{ИК}}=0,029$ $p_{\text{ИО}}=0,024$ $p_{\text{КО}}=0,54$
Ca, ммоль/л	1,36; 1,28–1,57	1,09; 1,03–1,12	1,19; 1,08–1,21	$p_{\text{ИК}}=0,028$ $p_{\text{ИО}}=0,003$ $p_{\text{КО}}=0,19$
P, ммоль/л	0,88; 0,79–0,98	0,75; 0,71–0,77	0,77; 0,73–0,79	$p_{\text{ИК}}=0,11$ $p_{\text{ИО}}=0,14$ $p_{\text{КО}}=0,54$
Mg, моль/л	286,2; 256,05–292,2	316,3; 305,75–322,35	299,75; 280,9–312,55	$p_{\text{ИК}}=0,2$ $p_{\text{ИО}}=0,4$ $p_{\text{КО}}=0,23$



Для подтверждения бактериальной инфекции и развития системного воспалительного ответа проводили полуколичественный анализ уровня прокальцитонина в сыворотке крови. В контрольной и опытной группах он составил 0,5–2 нг/мл и не различался, $p>0,05$.

В табл. 1 представлены результаты уровней глюкозы, общего белка, альбумина, АсАТ, АлАТ, общего билирубина, амилазы, мочевой кислоты, ЛДГ, мочевины, креатинина, кальция, фосфора, магния, прокальцитонина в сыворотке крови лабораторных животных.

При системном воспалительном ответе в контрольной группе наблюдалось развитие цитолитического синдрома, о чем свидетельствовало достоверное повышение уровней общего билирубина в 1,3 раза (16,7; 15,63–17,13 мкмоль/л, $p<0,05$) и ЛДГ в 1,8 раза (6090; 5081–7125 МЕ, $p<0,05$) по сравнению с интактной группой, не подвергавшейся воздействиям (общий билирубин 13,35; 12,75–13,98 мкмоль/л и ЛДГ 3352; 2225–4766 МЕ соответственно). Медианы уровней ЛДГ (5512; 4178–7270 МЕ) и общего билирубина (14,5; 13,33–15,3 мкмоль/л) снижались в опытной группе по сравнению с контрольной, однако достоверных различий между группами не выявлено ($p>0,05$). При сравнении данных показателей между интактной и опытной группами статистически значимых различий между показателями также получено не было, что в свою очередь свидетельствовало об отсутствии роста вышеупомянутых показателей при применении ПФО-соединений и о положительном влиянии последнего на функциональные показатели печени при развитии системного воспалительного ответа.

При развитии системного воспалительного ответа в контрольной группе наблюдалось достоверное снижение показателей трансаминаз АсАТ и АлАТ как маркеров повреждения печени в 1,1 (100,9; 89,2–115,98 U/L) и 1,6 раза (23,8; 20,83–26,68 U/L), что могло свидетельствовать о развитии очагов некроза гепатоцитов ($p<0,05$). Показатели трансаминаз были статистически значимо ниже и составили 75,8; 59,93–96,78 U/L для АсАТ и 20,2; 11,8–22,88 U/L для АлАТ в опытной группе, где также моделировали системный воспалительный ответ, по сравнению с группой практических здоровых крыс, однако значимых различий между опытной и контрольной группами не было. Более того, показатели трансаминаз всех исследуемых групп крыс были в пределах референсных значений нормы, что подтверждает отсутствие негативного влияния ПФО-соединений на функцию печени.

В табл. 2 представлены результаты уровней провоспалительных ИЛ-6, ФНО- α и противовоспалительного ИЛ-2.

Таблица 2
Сравнение уровня интерлейкинов в сыворотке крови, Ме; LQ–UQ
Table 2
Comparison of serum levels of interleukins, Ме; LQ–UQ

Показатель	Интактная группа	Контрольная группа	Опытная группа	$p_{\text{Краскела – Уоллиса}}$
ИЛ-6, пг/мл	7; 4,75–8	8; 6–10	8; 5–20	$p_{\text{ил}} < 0,05$ $p_{\text{он}} < 0,05$ $p_{\text{но}} > 0,05$
ИЛ-2, пг/мл	3; 1,75–5	4; 4–4	4; 1–10	
ФНО- α , пг/мл	3; 2–20	7; 2,5–17	5; 3–15	

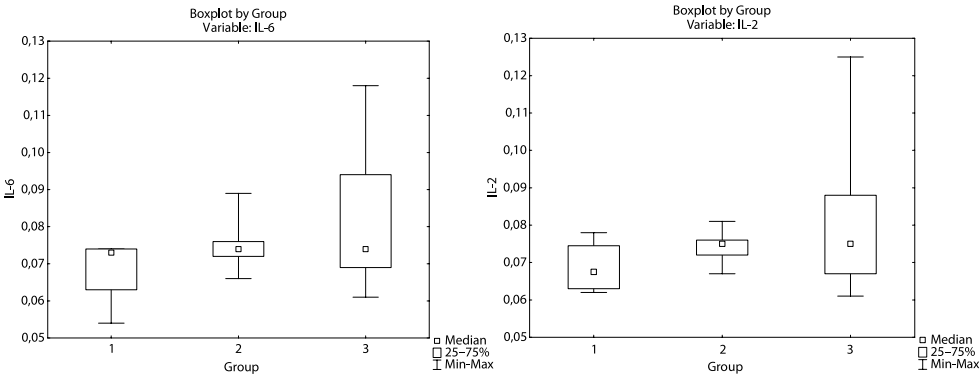


Рис. 1. Результаты уровней ИЛ-6 и ИЛ-2 в сыворотке крови, пг/мл

Примечания: 1 – интактная группа, 2 – контрольная, 3 – опытная.

Fig. 1. Results of IL-6 and IL-2 levels in blood serum, pg/ml

Notes: 1 – intact group, 2 – control group, 3 – experimental group.

Уровень ИЛ-2, ИЛ-6 был достоверно выше при системном воспалительном ответе в 1,1 и 1,3 раза как в контрольной, так и опытной группах по сравнению с интактной ($p<0,05$), однако между собой уровни не различались ($p>0,05$) (рис. 1).

В контрольной группе уровень ФНО- α вырос в 2,3 раза ($p<0,05$), в опытной – в 1,6 раза ($p<0,05$) по сравнению с интактной, не различаясь между группами (рис. 2).

Усиленный синтез вышеупомянутых цитокинов обусловлен проникновением в организм микроорганизмов, в описанном случае внутрибрюшинным введением

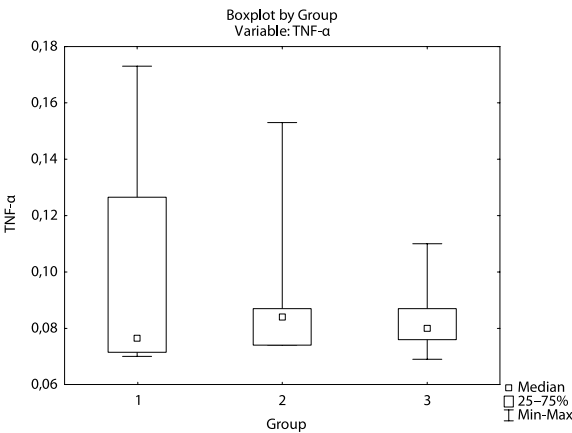


Рис. 2. Результаты уровня ФНО- α в сыворотке крови, пг/мл

Примечания: 1 – интактная группа, 2 – контрольная, 3 – опытная.

Fig. 2. Results of TNF- α level in blood serum, pg/ml

Notes: 1 – intact group, 2 – control group, 3 – experimental group.



культуры K. pneumoniae, что подтверждает в свою очередь развитие системного воспалительного ответа. В то же время, несмотря на то что ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α являются ключевыми медиаторами воспаления, ПФО-соединения не оказывают влияния на их продукцию. Учитывая тот факт, что ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-2 участвуют в репаративных процессах печени, отсутствие влияния ПФО-соединений на продукцию цитокинов не ингибирует процессы регенерации печени при развитии цитолитического синдрома, о чем свидетельствовало повышение ЛДГ и общего билирубина и снижение трансаминаз, что в свою очередь представляет научно-практический интерес для их использования в практической медицине.

К ограничениям проведенного нами исследования следует отнести небольшой объем выборки животных, а также моделирование системного воспалительного ответа, а не сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности, что подтверждалось отсутствием летальных исходов при постановке эксперимента. В связи с этим остается не ясным, будет ли отличным эффект от применения ПФО-соединений при более выраженной амплитуде реакций системного воспалительного ответа, что требует продолжения научного исследования в данном направлении.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПФО-соединения оказывают положительное влияние на функциональную активность печени и позволяют ингибировать развитие цитолитического синдрома, при этом не влияя на продукцию цитокинов и не подавляя процессы регенерации печени при ее повреждении, что оказывает положительный эффект на течение и прогноз при системном воспалительном ответе.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brochner A.C., Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2009;17(1):43. Available at: <https://doi.org/10.1186/1757-7241-17-43>
2. Kulikov V. Concentration and dynamics of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in the blood in chronic liver diseases. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical Sciences*. 2015;3(35):71–77. (in Russian)
3. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2004;5(10):836–884. (in Russian)
4. Akerman P., Cote P., Yang S.Q. Antibodies to tumor necrosis factor- α inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *American Journal of physiology – gastrointestinal and liver physiology*. 1992;263(4):579–585.
5. Cressman D.E., Greenbaum L.E., De Angelis R.A. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science*. 1996;274(5291):1379–1383.
6. Cornell R.P., Liljequist B.L., Bartizal K.F. Depressed liver regeneration after partial hepatectomy of germ-free, athymic and lipopolysaccharide-resistant mice. *Hepatology*. 1990;11(6):916–922. doi: 10.1002/hep.1840110603.
7. Campbell J.S., Riehle K.J., Brooling J.T. Proinflammatory cytokine production in liver regeneration is Myd88-Dependent, but independent of Cd14, Tlr2, and Tlr4. *The Journal of Immunology*. 2006;176(4):2522–2528. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2522.
8. Riehle K.J., Campbell J.S., McMahan R.S. Regulation of liver regeneration and hepatocarcinogenesis by suppressor of cytokine signaling 3. *The Journal of Experimental Medicine*. 2008;205(1):91–103. doi: 10.1084/jem.20070820
9. Strey C.W., Markiewski M., Mastellos D. The Proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration. *The Journal of Experimental Medicine*. 2003;198(6):913–923. doi: 10.1084/jem.20030374
10. Lai R., Xiang X., Mo R. Protective effect of Th22 cells and intrahepatic IL-22 in drug induced hepatocellular injury. *J Hepatol*. 2015;63(1):148–155. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.004
11. Plekhanov A., Tovarshinov A. Liver regeneration: solved and problem issues. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(11):101–106. (in Russian) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202011101>
12. Lim T.Y., Perpinan E., Londono M.C. Low dose interleukin-2 selectively expands circulating regulatory T cells but fails to promote liver allograft tolerance in humans. *J Hepatol*. 2023;78(1):153–164. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.035.
13. Tsyrukunov V., Andreev V., Kravchuk R. Clinical liver cytology: ITO stellate cells. *Journal of GrSMU*. 2017;4(56):90–9. (in Russian)
14. Okamura N., Tsukada K., Sakaguchi T. Enhanced liver regeneration by FK 506 can be blocked by interleukin-1a and interleukin-2. *Transplant Proc*. 1992;24:413–415.
15. Martyshkina E. Evaluation of the effectiveness of local use of perforan for peritonitis of genital origin. *Bulletin of VolgSMU*. 2006;4:63–65. (in Russian)
16. Kulikov V., Toneeva M., Kornilova V. Concentration and dynamics of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in the blood in chronic liver diseases. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical Sciences*. 2015;3(35):71–77. (in Russian)