**Резюме**

Высокая распространенность заболеваний печени (токсические, вирусные гепатиты, печеночная недостаточность, цирроз) делает актуальным поиск новых методов лечения заболеваний гепатобилиарной системы. На сегодняшний день окончательно не выяснена роль иммунных механизмов в патогенезе развития диффузного токсического повреждения печени. Модель токсического гепатита, индуцированная тетрахлорметаном (CCl4) широко известна, но, несмотря на это, именно экспериментальные модели позволяют дать комплексную оценку и разработать методы адекватной коррекции нарушений печени, что не всегда возможно в клинической практике.

Для создания модели диффузного токсического повреждения печени использовали масляный раствор CCl4, который вводили животным экспериментальных групп однократно внутрибрюшинно в дозе 50 мг/100 г массы тела. Инъекции аминофталгидразида (АФГ) экспериментальным животным, с целью коррекции токсического повреждения печени, осуществлялись в течение всего эксперимента внутримышечно из расчета 2 мг/кг.

На модели токсического повреждения печени CCl4 и его коррекции АФГ проведена оценка роли синусоидальных клеток (СК) и продукции цитокинов на локальном и системном уровне. В ответ на диффузное токсическое повреждение печени на локальном уровне усиливается продукция провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1α и IL-18, тогда как в плазме крови зафиксировано увеличение концентрации только TNF-α. На фоне введения АФГ снижается концентрация провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-18 на системном уровне, а локально – снижается уровень IL-6 и IFN-γ.

Изменения функционального состояния иммунокомпетентных клеток, к числу которых относятся СК, оказывают существенное влияние на развитие патологических процессов в печени. Результаты проведенного нами исследования подтверждают тот факт, что в ранние сроки токсического воздействия в ткани печени возрастает количество СК, в том числе за счет притока моноцитов крови или за счет зрелых макрофагов перитонеальной полости, поступающих через мезотелий непосредственно к месту повреждения. СК осуществляют фагоцитоз поврежденных гепатоцитов и способствуют разрешению воспалительного процесса.

Модуляция активности макрофагов АФГ способствует увеличению числа СК в ранние сроки и стабилизирует их количество после 2-х недельного применения. Изменение количества СК печени при токсическом повреждении отражается на продукции цитокинов. Вероятно, направленное воздействие на СК посредством АФГ, способно изменить продукцию регуляторных факторов и компенсировать недостаточную скорость восстановительных процессов после токсического повреждения.

**Abstract**

The high occurence of liver diseases (toxic, viral hepatitis, liver failure, cirrhosis) makes urgent the search of the new treating methods for diseases of the hepatobiliary system. For today, the role of immune mechanisms in the pathogenesis of diffuse toxic liver damage was not finally clarified. The model of toxic hepatitis induced by carbon tetrachloride (CCl4) is widely known, but it is the experimental models that allow us to give a complex evaluation and to develop the methods for an adequate correction of liver disorders, which is not always possible in clinical practice.

To create a model of diffuse toxic liver damage, an oil solution of CCl4 was used. It was administered intraperitoneally once to the animals of the experimental groups with a dose of 50 mg per 100 g body weight. Injections of aminophthalhydrazide (APH) to the experimental animals in an attempt to correct toxic liver damage, were carried out intramuscularly at the rate of 2 mg/kg for the duration of the experiment.

An evaluation of the role of sinusoidal cells (SC) and cytokine production at the local and systemic level were carried out on the model of toxic liver damage CCl4 and its correction of APH. In response to the diffuse toxic liver damage by CCl4, the production of proinflammatory cytokines TNF-α, IL-1α and IL-18 is enhanced at the local level, whereas an increase in TNF-α concentration is observed in blood plasma. With the administration of APH, the concentration of proinflammatory cytokines TNF-α and IL-18 decreases at system level, and locally the level of IL-6 and IFN-γ decreases.

Changes in the functional state of immunocompetent cells, which include SC, have a significant impact on the development of pathological processes in the liver. The results of our study confirms the fact that in the early periods of toxic impact in the liver tissue, the number of SCs increases both due to the influx of blood monocytes and the mature macrophages of the peritoneal cavity that enter the injury site directly through the mesothelium. SC carry out phagocytosis of damaged hepatocytes and contribute to the resolution of the inflammatory process.

Modulation of the activity of macrophage by APH contributes to increase in numbers of SC in the early stages and stabilizes their quantity after 2 weeks of use. Change in the numbers of liver SC during toxic damage affects the production of cytokines. Probably, the direct effect to the SC by APH can change the production of regulatory factors and compensate the insufficient rate of recovery processes after the toxic damage.