

Роль Ронколейкина® в коррекции реактивных изменений тонкой кишки (экспериментальная модель)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ
Ишунина Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Курск, Российская Федерация)
E-mail: ishunina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2743-7515>

Ишунина Т.А.¹, Гончаров И.М.¹, Полянский М.Б.², Назаренко П.М.¹, Назаренко Д.П.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация

²Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова» Министерства здравоохранения Курской области, 305524, х. Кислово, Курская обл., Российская Федерация

Ключевые слова:
мукоклазия желчного пузыря; холецистит; тонкая кишка; лимфоциты; эпителий

Актуальность. «Традиционная» холецистостомия с последующей мукоклазией желчного пузыря минимизирует операционно-анестезиологические риски у пациентов пожилого и старческого возраста с острым калькулезным холециститом, а послеоперационное введение Ронколейкина® позволяет повысить показатели клеточного звена иммунитета у этой категории больных. В то же время эффективность Ронколейкина® в отношении клеточных индикаторов местного иммунитета расположенной рядом тонкой кишки остается неизученной.

Цель – изучить реакции различных тканевых элементов тонкой кишки на воспалительный процесс, индуцированный экспериментальным моделированием мукоклазии желчного пузыря и влияние Ронколейкина® на эти изменения.

Материал и методы. Исследование выполнено на 21 кролике, которые были разделены на 3 группы по 7 особей соответственно срокам выведения из эксперимента на 7-е, 14-е и 21-е сутки. В каждой группе выделили 2 подгруппы: контрольную, в которой моделировали мукоклазию желчного пузыря без введения Ронколейкина®, и опытную, в которой кроликам на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции вводили 25 000 МЕ препарата Ронколейкин®. Проводили гистологическое исследование фрагментов тимуса, лимфатических узлов и тонкой кишки.

Результаты. В тонкой кишке отмечено изменение плотности расположения лимфоцитов в собственной пластинке, а также реакция покровного эпителия, нейронов межмышечного сплетения и мышечной оболочки. Введение Ронколейкина® достоверно увеличивало размеры лимфоцитов тонкой кишки на всех сроках эксперимента.

Заключение. Оперативные вмешательства на желчном пузыре у кроликов приводят к реактивным изменениям тонкой кишки, протекающим в логической связи с динамикой воспалительного процесса. Введение Ронколейкина® активирует лимфоциты тонкой кишки, что может способствовать купированию воспаления и более быстрому восстановлению после операции.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ишунина Т.А., Гончаров И.М., Полянский М.Б., Назаренко П.М., Назаренко Д.П. Роль Ронколейкина® в коррекции реактивных изменений тонкой кишки (экспериментальная модель) // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 2. С. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-2-48-55>

Статья поступила в редакцию 28.03.2023. **Принята в печать** 10.05.2023.

The role of Roncoleukin in the correction of reactive changes of the small intestine (an experimental model)

Ishunina T.A.¹, Goncharov I.M.¹, Polyansky M.B.², Nazarenko P.M.¹, Nazarenko D.P.¹

¹ Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 305041, Kursk, Russian Federation

² Kursk Cancer Research and Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov, Ministry of Health of the Kursk Region, 305524, farm Kislino, Kursk Region, Russian Federation

Background. “Traditional” cholecystostomy with subsequent gallbladder mucoclasia minimizes surgical and anesthetic risks in elderly and senile patients with acute calculous cholecystitis, whereas postoperative administration of Roncoleukin allows to increase the cellular immunity in this category of patients. At the same time, the effectiveness of Roncoleukin in relation to cellular indicators of local immunity of the small intestine located nearby remains unexplored.

Aim – to investigate the reaction of various tissue elements of the small intestine to the inflammatory process induced by experimental modeling of gallbladder mucoclasia and the effect of Roncoleukin on these changes.

Material and methods. The study was performed on the 21 rabbit, that were divided into 3 groups with 7 animals each, according to the timing of withdrawal from the experiment on the 7th, 14th and 21st days. In each group, 2 subgroups were identified: a control group in which gallbladder mucoclasia was simulated without the introduction of Roncoleukin, and an experimental one in which 25,000 IU of the drug “Roncoleukin” was administered to rabbits on the 1st, 3rd and 5th days after surgery. Histological examination of fragments of the thymus, lymph nodes and small intestine was performed.

Results. In the small intestine, there was a change in the density of lymphocytes. The reaction of the integumentary epithelium, neurons of the intermuscular plexus and of the muscularis externa was noted as well. The use of Roncoleukin significantly increased the size of small intestinal lymphocytes at all periods of the experiment.

Conclusion. Surgical interventions on the gallbladder in rabbits lead to reactive changes in the small intestine, proceeding in logical connection with the dynamics of the inflammatory process. The introduction of Roncoleukin activates lymphocytes of the small intestine, which can contribute to the relief of inflammation and faster recovery following surgery.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ishunina T.A., Goncharov I.M., Polyansky M.B., Nazarenko P.M., Nazarenko D.P. The role of Roncoleukin in the correction of reactive changes of the small intestine (an experimental model). *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2023; 11 (2): 48–55. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-2-48-55> (in Russian)

Received 28.03.2023. **Accepted** 10.05.2023.

CORRESPONDENCE

Tatjana A. Ishunina – MD, Associate Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Kursk, Russian Federation) E-mail: ishunina@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-2743-7515>

Keywords:

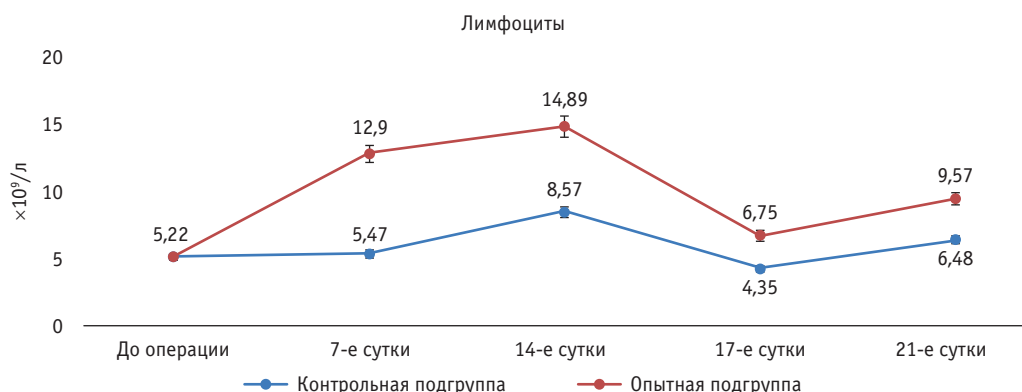
gallbladder mucoclasia; cholecystitis; small intestine; lymphocytes; epithelium

По данным эпидемиологических наблюдений, распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) составляет 10–15%. С возрастом частота этого заболевания увеличивается и достигает 25–30% у людей 60–70 лет [1, 2]. С целью минимизации операционно-анестезиологических рисков для этой категории больных были предложены щадящие операции [3]. В их основе – применение традиционной холецистостомии с последующей мукоклазией желчного пузыря, позволяющей обеспечить облитерацию его полости, что приравнивается к эффекту холецистэктомии [4]. Одной из разновидностей этого хирургического способа лечения является термическая мукоклазия, при которой в полость желчного пузыря после его санации вводят нагретый до 65–70 °С термоагент (например, фурацилин), что влечет за собой деструкцию слизистой оболочки желчного пузыря и инициирует рубцевание его

стенки [4, 5]. С целью коррекции иммунодефицита нами предложен Ронколейкин®, представляющий отечественный рекомбинантный препарат интерлейкина-2 (ИЛ-2), получаемый из непатогенных пекарских дрожжей сахаромикетов (*Saccharomyces cerevisiae*) [6, 7]. К основным эффектам ИЛ-2, который вначале называли фактором роста Т-лимфоцитов, относят их пролиферацию и увеличение популяции Т-эффекторных и Т-клеток памяти, в связи с чем соответствующие препараты рекомендовали онкологическим больным для активации иммунитета. В последнее время в литературе чаще упоминают стимулирующий эффект ИЛ-2 в отношении Т-регуляторных клеток и возможность его применения в лечении аутоиммунных заболеваний [8–10]. Однако эффективность Ронколейкина® в отношении показателей местного иммунитета расположенного рядом с желчным пузырем кишечника остается практически не изученной.

Рис. 1. Концентрация лимфоцитов в периферической крови кроликов на разных сроках эксперимента

Fig. 1. The concentration of lymphocytes in the peripheral blood of rabbits at different periods of the experiment



Известно, что тонкая кишка чутко реагирует на малейшие воспалительные процессы в брюшной полости [11, 12].

Целью настоящего исследования стало: 1) выявление динамики морфологической реорганизации различных тканевых элементов в составе тонкой кишки на фоне воспалительного процесса, индуцированного в экспериментальной модели мукоклазии желчного пузыря; 2) влияние Ронколейкина® на реактивные изменения тонкой кишки при этом способе хирургического лечения острого холецистита.

Материал и методы

Исследование выполнено на 21 кролике породы шиншилла массой 2,5±0,15 кг с соблюдением этических требований Конвенции Совета Европы от 1986 г. (Страсбург), Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 и приказа Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные были разделены на 3 группы по 7 особей соответственно срокам выведения из эксперимента на 7-е, 14-е и 21-е сутки. В каждой группе было выделено 2 подгруппы: 1) контрольная (n=3), в которой производили оперативное вмешательство без введения Ронколейкина® и 2) опытная (n=4), в которой кроликам на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции вводили 25 000 МЕ препарата Ронколейкин®. Концентрацию форменных элементов периферической крови из ушных вен оценивали на гематологическом анализаторе Abacus vet-10 (Австрия) до операции и перед выведением животных из эксперимента. С целью обезболивания перед оперативным вмешательством животным внутримышечно вводили раствор Ксила (анестетик, анальгетик и миорелаксант), из расчета 0,15 мл на 1 кг массы тела [13]. Затем проводили инфильтрационную анестезию области правого подреберья 0,25% раствором новокаина, после чего выполняли лапаротомию косым разрезом. Экспериментальная

мукоклазия осуществлялась следующим образом. В рану выводили долю печени с желчным пузырем. Для отключения желчного пузыря от протоковой системы лигировали место перехода его шейки в пузырный проток. Затем пунктировали дно желчного пузыря и аспирировали желчь. Не вынимая иглы, заполняли желчный пузырь предварительно нагретым до 70 °С раствором фурацилина на 3 мин. После аспирации раствора происходило сморщивание желчного пузыря. В конце производили послойное ушивание операционной раны и накладывали асептическую повязку. Послеоперационный период протекал без осложнений. Все животные выжили. Выведение из эксперимента осуществлялось путем передозировки средств для наркоза на 7-е, 14-е и 21-е сутки.

Для гистологического исследования были взяты и зафиксированы методом погружения в 10% раствор нейтрального формалина участки желчного пузыря с прилежащей печеночной паренхимой, тимус, лимфатические узлы брюшной полости и фрагменты тонкой кишки. Парафиновые срезы перечисленных структур толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Препараты фотографировали с помощью микроскопа Leica CME 3-2 (Германия) и цифровой камеры Micromed MVV 5000 (Китай) при увеличении в 100, 400 и 1000 раз. С помощью программы Image J 1.48v [Java 1.6.0_20(32-bit)] при увеличении в 400 раз определяли площадь сечения лимфоцитов, ядер поверхностного эпителия тонкой кишки и ядер нейронов межмышечного нервного сплетения. Оценка плотности лимфоцитов внутри ворсинок и в покрывающем их эпителиальном слое осуществлялась при увеличении в 400 раз посредством плагина analyze – grid, позволявшего разделить микрофотографию на равные участки 8500 мкм² [14]. Толщину мышечной оболочки измеряли при увеличении в 100 раз.

Согласно тестам Шапиро–Уилка и Д’Агостино–Пирсона распределение полученных значений не отклонялось от нормального (p=0,123 для разме-

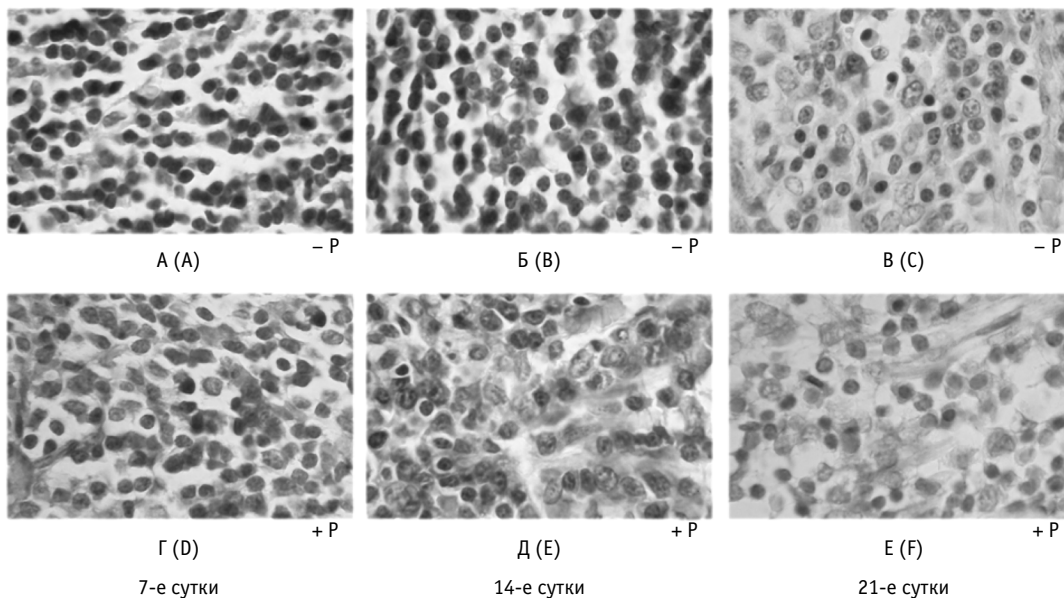


Рис. 2. Лимфоциты собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки кроликов. – P: без введения Ронколейкина® (А, Б, В). + P: после введения 25 000 МЕ Ронколейкина® (Г, Д, Е). А, Г – 7-е сутки эксперимента; Б, Д – 14-е сутки эксперимента; В, Е – 21-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив $\times 100$

Fig. 2. Lymphocytes in the lamina propria of the small intestine of rabbits. – P: no use of Roncoleukin (A, B, C). + P: following the use of 25,000 IU of Roncoleukin (D, E, F). A, D – 7 days of the experiment; B, E – 14 days of the experiment; C, F – 21 days of the experiment. Staining H+E. Objective $\times 100$

ров лимфоцитов; $p=0,08$ и $p=0,09$ для плотности лимфоцитов внутри ворсинок и эпителия; $p=0,655$ для ядер покровного эпителия; и $p=0,307$ для ядер нейронов межмышечного сплетения). Поэтому для оценки различий между группами применяли дисперсионный анализ ANOVA с критерием Тьюки для множественных сравнений. Наличие корреляционных связей определяли с помощью коэффициента Пирсона.

Результаты

В группах животных, которым вводили Ронколейкин®, концентрация лимфоцитов была повышена на всех сроках эксперимента (рис. 1), наблюдалось увеличение толщины коркового вещества тимуса и паракортикальной зоны лимфатических узлов, а также более быстрое и эффективное разрастание соединительной ткани в стенке желчного пузыря, обеспечивающее его надежную облитерацию.

В тонкой кишке размеры лимфоцитов внутри собственной пластинки слизистой оболочки увеличивались после введения Ронколейкина® на всех сроках эксперимента (рис. 2, табл. 1). Согласно результатам теста One-Way ANOVA, этот показатель достоверно различался между 6 экспериментальными группами ($F=12,986$; $p=0,000053$) и был зна-

чимо выше в 3 подгруппах (2-я, 4-я и 6-я), получавших Ронколейкин®, по сравнению с животными (1-я, 3-я и 5-я подгруппы), которым Ронколейкин® не вводили ($p=0,05$; $p=0,00025$; $p=0,0088$ соответственно) (см. табл. 1). При этом максимальные отличия отмечены на 14-е сутки эксперимента.

В отличие от размеров лимфоцитов, Ронколейкин® практически не влиял на плотность этих клеток внутри ворсинок ($p=0,128$) и в их покровном эпителии ($p=0,115$). При разделении животных на 3 группы соответственно срокам выведения из эксперимента, но без учета применения Ронколейкина®, были выявлены достоверные различия в плотности расположения лимфоцитов внутри ворсинок между группами ($F=5,997$; $p=0,01$). Максимальные отличия отмечены между 1-й (7-е сутки) и 3-й (21-е сутки) группами ($p=0,0075$) (табл. 2). Такие же различия, но в меньшей степени, наблюдались в отношении плотности межэпителиальных лимфоцитов ($F=3,17$; $p=0,066$ между 3 группами) (см. табл. 2). Динамика указанных показателей отражает реакцию местного звена иммунной системы тонкой кишки на воспаление в области желчного пузыря.

К этой группе изменений следует отнести реакцию эпителия и нейронов межмышечного сплетения в виде снижения размеров их ядер. Площадь сечения ядер покровного эпителия, отражающая

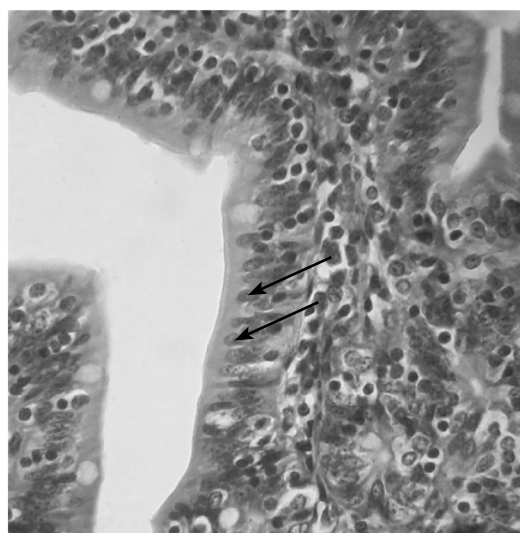
Таблица 1. Размеры лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки у животных на разных сроках эксперимента в зависимости от применения препарата Ронколейкин®

Показатель	7-е сутки		14-е сутки		21-е сутки	
	– препарат	+ препарат	– препарат	+ препарат	– препарат	+ препарат
Профильная площадь лимфоцитов, $\mu\text{км}^2$	16,4 \pm 0,15 ¹	17,7 \pm 0,52	14,5 \pm 0,22 ^{1,2}	17,8 \pm 0,21 ²	15,1 \pm 0,57 ³	17,4 \pm 0,37 ³

Примечание. ¹ $p=0,05$; ² $p=0,00025$; ³ $p=0,0088$; «–» – препарат не вводился; «+» – препарат вводился.

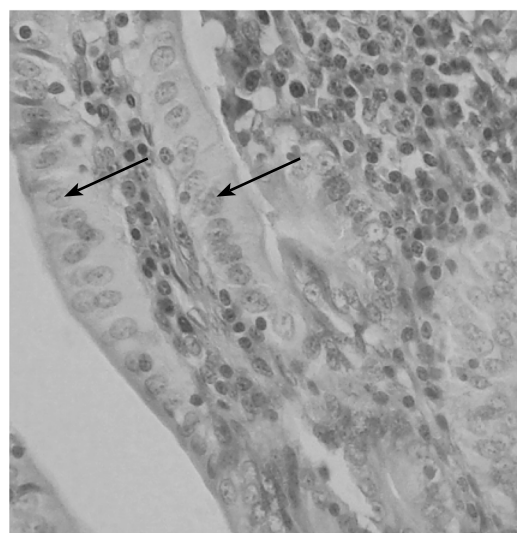
Рис. 3. Покровный эпителий ворсинок тонкой кишки кроликов на 14-е (А) и 21-е (Б) сутки эксперимента; окраска гематоксилином и эозином. Объектив $\times 40$

Fig. 3. The lining epithelium of the small intestinal villi of rabbits on the 14th (A) and 21st (B) days of the experiment. Staining H+E. Objective $\times 40$



14-е сутки

A (A)



21-е сутки

Б (B)

степень их функциональной активности, достоверно различалась между 3 группами соответственно срокам выведения из эксперимента, но без учета применения Ронколейкина® ($F=5,497$; $p=0,014$) с максимальной разницей между 2-й (14-е сутки) и 3-й (21 сутки) группами ($p=0,01$) (рис. 3, см. табл. 2). Аналогично статистически значимые отличия выявлены между указанными группами и для площади ядер нейронов межмышечного сплетения ($F=4,7$; $p=0,023$) с наиболее выраженной разницей между 1-й (7-е сутки) и 3-й (21-е сутки) группами ($p=0,018$).

Несмотря на отсутствие достоверных различий толщины мышечной оболочки между 6 подгруппами ($F=1,74$; $p=0,186$), учитывающих использование Ронколейкина®, было очевидно, что на ранних сроках эксперимента препарат препятствует морфологическим изменениям этой структуры. При объединении показателей на 7-е и 14-е сутки, которые были практически идентичны, в группе с использованием Ронколейкина® толщина мышечной оболочки тонкой кишки была в 1,7 раза тоньше ($51,7 \pm 8,8$), чем у животных, которым препарат не вводили ($30,3 \pm 2,8$) ($F=6,725$; $p=0,024$).

Обсуждение

При экспериментальном моделировании мукоклазии желчного пузыря у кроликов наблюдались реактивные изменения со стороны практически всех тканевых элементов стенки тонкой кишки. Увеличивалась плотность расположения лимфоцитов в собственной пластинке и эпителиальном пласте ворсинок, изменялись размеры ядер покровного эпителия и нейронов межмышечного сплетения, возрастала толщина мышечной оболочки. К 21-м суткам все указанные показатели демонстрировали обратную динамику.

Введение Ронколейкина® способствовало активации иммунной системы, что проявлялось: 1) повышением концентрации лимфоцитов в крови; 2) увеличением ширины коркового вещества долек тимуса и паракортикальной зоны регионарных лимфатических узлов. В настоящем исследовании впервые показан эффект Ронколейкина® в отношении элементов местного иммунитета тонкой кишки, который проявлялся в достоверном увеличении размеров лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки на всех сроках эксперимента. Это свидетельствует о функциональной активизации

Таблица 2. Плотность лимфоцитов, размеры ядер эпителия и нейронов межмышечного сплетения у кроликов в зависимости от сроков эксперимента

Показатель	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Плотность лимфоцитов внутри ворсинок, количество на 8500 мкм ²	3,64±0,25 ¹	3,14±0,23	2,67±0,05 ¹
Плотность межэпителиальных лимфоцитов, количество на 8500 мкм ²	1,18±0,12 ²	0,95±0,06	0,86±0,09 ²
Профильная площадь ядер поверхностного эпителия тонкой кишки, мкм ²	36,6±1,6	32,9±1,1 ³	40,3±1,9 ³
Профильная площадь ядер нейронов межмышечного сплетения, мкм ²	34,6±1,8 ⁴	37,7±1,9	41,5±0,9 ⁴

Примечание. ¹ $p=0,0075$; ² $p=0,063$; ³ $p=0,01$; ⁴ $p=0,018$. Эффект от введения Ронколейкина® отсутствует.

ции лимфоцитов, которая обычно сопровождается увеличением размеров, снижением ядерно-цитоплазматического отношения, расширением поверхности гранулярной эндоплазматической сети [15]. Отмеченные морфологические критерии частично прослеживались в собственных микропрепаратах (см. рис. 2).

В группах животных, получавших Ронколейкин®, для лимфоцитов характерны более светлые ядра и отчетливая визуализация ядрышка, что указывает на рост метаболической активности. В литературе под функциональной активизацией лимфоцитов чаще всего имеют в виду их пролиферацию и дифференцировку. В этом случае отмечают повышение числа ядрышек и фигуры митоза [16, 17]. Однако в представленном эксперименте лимфоциты реагировали на введение Ронколейкина® увеличением размеров при наличии единственного четко визуализирующегося ядрышка в более светлых ядрах, что является общепринятым показателем секреторно-метаболической функции [18]. Скорее всего, под воздействием Ронколейкина® в лимфоцитах стимулируется секреция некоторых цитокинов, включая ИЛ-2, которая по ауторегуляторной связи будет продолжать стимуляцию пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов. Помимо цитокинов, активированные Т-лимфоциты могут секретировать экзосомы и факторы роста, например В-клеточный фактор роста [19, 20].

Местная иммунная система кишечника неразрывно связана с покровным эпителием, который в настоящем эксперименте реагировал на послеоперационное воспаление. На ранних сроках в покровных энтероцитах отмечали гиперхромную ядра и цитоплазмы и меньший размер клеточных ядер, что является признаком реактивного ответа на воспалительный/повреждающий фактор. Функциональными последствиями этих изменений могут быть нарушения резорбционной активности и пристеночного пищеварения [21]. К 21-м суткам происходило достоверное увеличение размеров ядер, снижалась интенсивность их окраски, указывающая на преобладание эухроматина, более четко визуализировалось ядрышко (рис. 3). Как и в случае с лимфоцитами, это признаки роста секреторно-метаболической активности. Эпителиоциты способны продуцировать хемокины, влияющие на иммунные клетки и модулирующие их активность, и в то же время сами подвержены эффектам продуцируемых лимфоцитами цитокинов, которые регулируют пролиферацию и гибель эпителиальных клеток [22]. В совокупности эпителий и иммунная система кишечника образуют самый крупный барьер от внешней среды, представленный тремя последовательными взаимозависимыми слоями: 1) слой слизи с иммуноглобулинами IgA; 2) эпи-

телиальный пласт; 3) иммунные клетки собственной пластинки слизистой оболочки, включающие, помимо макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток, популяцию Т-регуляторных лимфоцитов – мишеней ИЛ-2. Основу эпителиального барьера составляют межклеточные контакты: плотные, адгезирующие, коммуникационные, десмосомы. Они не только отвечают за механические соединения эпителиоцитов, но и обеспечивают их взаимодействия [23, 24].

Результаты настоящего исследования демонстрируют синхронную реакцию со стороны покровного эпителия и лимфоцитов слизистой оболочки тонкой кишки в ответ на оперативное вмешательство в области желчного пузыря. На ранних сроках при максимальной выраженности воспалительного процесса плотность лимфоцитов в ворсинках повышена, размеры ядер эпителия снижены, преобладает гетерохроматин, эпителиоциты более узкие, гиперхромные, плотнее прилегают друг к другу. Указанные морфологические критерии свидетельствуют об активизации защитного барьера кишки.

Оперативное вмешательство на желчном пузыре сопровождалось утолщением мышечной оболочки на ранних (7-е и 14-е сутки) сроках эксперимента и реакцией нейронов межмышечного сплетения, контролирующего перистальтику. При этом введение Ронколейкина® нивелировало эти изменения, вероятно, за счет более эффективного купирования воспалительного процесса. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с острым холециститом прием пищи сопровождается нарушением моторной функции двенадцатиперстной и тощей кишки [25]. Эти изменения исчезают после холецистэктомии, это свидетельствует о том, что причиной моторных дисфункций тонкой кишки является удаленное воспаление в области желчного пузыря [25]. Результаты собственного исследования подтверждают эти выводы и предоставляют морфологические данные, лежащие в основе нарушений моторики тонкой кишки. Более того, представляется очевидным, что эффект Ронколейкина® не ограничивается активизацией лимфоцитов. Препарат способен облегчить симптомы моторной дисфункции кишечника.

Выводы

1. Экспериментальное моделирование мукоклазии желчного пузыря влечет за собой реактивные изменения практически всех тканевых элементов тонкой кишки, развивающиеся соответственно динамике послеоперационного воспалительного процесса.

2. Применение Ронколейкина® стимулировало иммунную систему кроликов в целом, что прояв-

лялось увеличением концентрации лимфоцитов в периферической крови, расширением коркового вещества долек тимуса и Т-зависимой паракортикальной зоны регионарных лимфатических узлов.

3. Помимо централизованного эффекта в отношении иммунной системы, препарат влиял и на состояние местного иммунитета тонкой кишки. Введение Ронколейкина® способствовало активации лимфоцитов собственной пластинки слизистой. Под влиянием иммуномодулятора они приобретали фенотип, напоминающий реактивные

или широкоцитоплазматические лимфоциты. Помимо некоторых инфекционных заболеваний, при которых появление реактивных лимфоцитов улучшает прогноз, такие изменения могут происходить при иммунизации.

4. Активация лимфоцитов с увеличением размеров указывает на усиление их секреторной функции, направленной на выработку цитокинов, что, в свою очередь, может повлиять на состояние покровного эпителия, представляющего важнейший компонент барьерной системы кишечника.

Литература

- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика // Архивъ внутренней медицины. 2016. Т. 6, № 3. С. 30–35. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35>
- Жидков С.А., Елин И.А. Влияние сопутствующей патологии на исходы острого холецистита у больных старше 60 лет // Новости хирургии. 2009. Т. 17, № 4. С. 16–22.
- Ермолов А.С., Гуляев А.А., Иванов П.А., Самсонов В.Т., Рогаль М.А., Тимурбаев В.Х. и др. Миниинвазивные технологии в лечении острого холецистита у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2014. № 8. С. 4–8.
- Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Волков Д.В., Коваленко Б.С. Клинико-экспериментальное обоснование способов мукоклазии желчного пузыря при лечении холецистостомированных больных // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010. Т. 3, № 1. С. 35–43.
- Полянский М.Б., Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Ишунина Т.А., Квачахия Л.Л. Комплексная оценка данных лабораторных и инструментальных методов исследования, включая иммунологические показатели, у пациентов старшей возрастной группы с острым холециститом в зависимости от метода оперативного лечения // Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2018. Т. 11, № 1. С. 24–32. DOI: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2018-11-1-2432>
- Полянский М.Б., Назаренко П.М., Ишунина Т.А., Назаренко Д.П., Тарасов О.Н. Применение ронколейкина для коррекции вторичного иммунодефицита пациентов пожилого и старческого возраста с острым холециститом // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11, № 3 (20). С. 470–471.
- Андреев А.А., Донченко В.К., Глухов А.А., Новомлинский В.В., Остроушко А.П., Лаптиева А.Ю. Применение интерлейкина-2 в комплексном лечении хирургических больных // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2022. Т. 15, № 1. С. 85–91. DOI: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-85-91>
- Ронколейкин в иммунопрофилактике постхирургических инфекций: пособие для врачей / авт.-сост.: А.А. Останин и др. Новосибирск: Скиф, 2005. 31 с.
- Abbas A.K., Trotta E. R., Simeonov D., Marson A., Bluestone J.A. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects // Sci. Immunol. 2018. Vol. 3, N 25. Article ID eaat1482. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat1482>
- Pol J.G., Caudana P., Paillet J., Piaggio E., Kroemer G. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression // J. Exp. Med. 2020. Vol. 217, N 1. Article ID e20191247. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20191247>
- Peuhkuri K., Vapaatalo H., Korpela R. Even low-grade inflammation impacts on small intestinal function // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16, N 9. P. 1057–1062. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i9.1057>
- Zhou L., Chu C., Teng F. et al. Innate lymphoid cells support regulatory T cells in the intestine through interleukin-2 // Nature. 2019. Vol. 568, N 7752. P. 405–409. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1082-x>
- Липатов В.А., Назаренко С.В., Северинов Д.А., Тарасова А.В. Исследование гистологических особенностей реак-
- ции печени при использовании новых образцов полимерных кровоостанавливающих материалов в эксперименте in vivo // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2020. Т. 13, № 1. С. 34–40. DOI: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-1-34-40>
- Ишунина Т.А. Морфологические изменения соматосенсорной коры морских свинок при моделировании раневого процесса брюшной стенки // Журнал анатомии и гистопатологии. 2021. Т. 10, № 4. С. 36–42. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-4-36-42>
- Petrzilka G.E., Schroeder H.E. Activation of human T-lymphocytes. A kinetic and stereological study // Cell Tissue Res. 1979. Vol. 201, N 1. P. 101–127. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00238051>
- Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н., Курылина А.Ф. Ядрышковый аппарат лимфоцитов как индикатор функциональной активности лимфоидных органов при доклинической оценке вакцин // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 2. С. 75–78.
- Моралева А.А., Малышева М.В., Хайдуков С.В., Зацепина О.В. Повышенное содержание белка ядрышка SURF6 В активированных лимфоцитах доноров и в лимфоцитах больных лимфопролиферативными заболеваниями // Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. 2020. Т. 494, № 1. С. 532–536. DOI: <https://doi.org/10.31857/S2686738920050169>
- Wu G., Flynn N.E. Regulation of glutamine and glucose metabolism by cell volume in lymphocytes and macrophages // Biochim. Biophys. Acta. 1995. Vol. 1243, N 3. P. 343–350. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(94\)00157-s](https://doi.org/10.1016/0304-4165(94)00157-s)
- Howard M., Matis L., Malek T.R., Shevach E., Kell W., Cohen D. et al. Interleukin 2 induces antigen-reactive T cell lines to secrete BCGF-1 // J. Exp. Med. 1983. Vol. 158, N 6. P. 2024–2039. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.158.6.2024>
- Wahlgren J., Karlsson T. de L., Glader P., Teleme E., Valadi H. Activated human T cells secrete exosomes that participate in IL-2 mediated immune response signaling // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 11. Article ID e49723. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049723>
- Иванов Л.А., Ильина А.В., Марданов Д.Н. Некоторые патогенетические аспекты энтеральных проявлений постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 5. С. 42–46.
- Andrews C., McLean M.H., Durum S.K. Cytokine tuning of intestinal epithelial function // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. P. 1270. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01270>
- Allaire J.M., Crowley S.M., Law H.T., Chang S.Y., Ko H.J., Vallance B.A. The intestinal epithelium: Central coordinator of mucosal immunity // Trends Immunol. 2018. Vol. 39, N 9. P. 677–696. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.04.002>
- Schultz I., Keita A.V. The intestinal barrier and current techniques for the assessment of gut permeability // Cells. 2020. Vol. 9, N 8. P. 1909. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9081909>
- Le Blanc-Louvry I., Denis P., Ducrotte P. The role of remote gut inflammation in duodenojejunal dysmotility // Neurogastroenterol. Motil. 2002. Vol. 14, N 2. P. 143–150. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2002.00313.x>

References

- Vakhrushev J.M., Khokhlacheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* [Archives of Internal Medicine]. 2016; 6 (3): 30–5. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35> (in Russian)
- Zhidkov S.A., Elin I.A. The effect of concomitant pathology on the outcomes of acute cholecystitis in patients older than 60 years. *Novosti khirurgii* [news of Surgery]. 2009; 17 (4): 16–22. (in Russian).
- Ermolov A.S., Gulyaev A.A., Ivanov P.A., Samsonov V.T., Rogal' M.L., Timerbaev V.Kh., et al. Mini-invasive technologies in treatment of acute cholecystitis in patients with high operational and anesthetic risk. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova* [Surgery. The Journal named after N.I. Pirogov]. 2014; (8): 4–8. (in Russian)
- Nazarenko P.M., Nazarenko D.P., Volkov D.V., Kovalenko B.S. Clinical and experimental substantiation of methods of gallbladder mucoclasia in the treatment of cholecystostomated patients. *Vestnik experimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Bulletin of Experimental and Clinical Surgery]. 2010; 3 (1): 35–43. (in Russian)
- Polyansky M.B., Nazarenko P.M., Nazarenko D.P., Ishunina T.A., Kvachakhiya L.L. Complex assessment of the laboratory and ultrasound methods of clinical examination including immunological markers in elderly patients with acute cholecystitis depending on the surgical treatment. *Vestnik experimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Bulletin of Experimental and Clinical Surgery]. 2018; 11 (1): 24–32. DOI: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2018-11-1-2432> (in Russian)
- Polyansky M.B., Nazarenko P.M., Ishunina T.A., Nazarenko D.P., Tarasov O.N. The use of ronkoleukin for the correction of secondary immunodeficit in elderly and senile patients with acute cholecystitis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Immunology]. 2017; 11 [3 (20)]: 470–1. (in Russian)
- Andreev A.A., Donchenko V.K., Glukhov A.A., Novomlinsky V.V., Ostroshko A.P., Laptiyova A.Yu. Interleukin-2 in the complex treatment of surgical patients. *Vestnik experimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Bulletin of Experimental and Clinical Surgery]. 2022; 15 (1): 85–91. DOI: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-1-85-91> (in Russian)
- Roncoleukin in immunoprophylaxis of post-surgical infections: A manual for doctors. In: A.A. Ostanin, et al. (auth.-comp.). Novosibirsk: Skif, 2005: 31 p. (in Russian)
- Abbas A.K., Trotta E. R., Simeonov D., Marson A., Bluestone J.A. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol*. 2018; 3 (25): eaat1482. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat1482>
- Pol J.G., Caudana P., Paillet J., Piaggio E., Kroemer G. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression. *J Exp Med*. 2020; 217 (1): e20191247. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20191247>
- Peuhkuri K., Vapaatalo H., Korpela R. Even low-grade inflammation impacts on small intestinal function. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (9): 1057–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i9.1057>
- Zhou L., Chu C., Teng F., et al. Innate lymphoid cells support regulatory T cells in the intestine through interleukin-2. *Nature*. 2019; 568 (7752): 405–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1082-x>
- Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Severinov D.A., Tarasova A.V. Investigation of histological features of the liver reaction when using new samples of polymer hemostatic materials in an in vivo experiment. *Vestnik experimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Bulletin of Experimental and Clinical Surgery]. 2020; 13 (1): 34–40. DOI: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-1-34-40> (in Russian)
- Ishunina T.A. Morphological changes in the somatosensory cortex of guinea pigs following simulation of the abdominal surgery wound. *Zhurnal anatomii i gistopatologii* [Journal of Anatomy and Histopathology]. 2021; 10 (4): 36–42. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-4-36-42> (in Russian)
- Petrzilka G.E., Schroeder H.E. Activation of human T-lymphocytes. A kinetic and stereological study. *Cell Tissue Res*. 1979; 201 (1): 101–27. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00238051>
- Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Kurylina A.F. The nucleolar apparatus of lymphocytes as an indicator of the functional activity of lymphoid organs in the preclinical evaluation of vaccines. *Problemy osobo opasnykh infektsiy* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2015; (2): 75–8. (in Russian)
- Moraleva A.A., Malysheva M.V., Khaydukov S.V., Zatssepina O.V. Increased content of SURF 6 nucleolar protein in activated lymphocytes of donors and in lymphocytes of patients with lymphoproliferative diseases. *Doklady Rossiyskoy akademii nauk. Nauki o zhizni* [Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences]. 2020; 494 (1): 532–6. DOI: <https://doi.org/10.31857/S2686738920050169> (in Russian)
- Wu G., Flynn N.E. Regulation of glutamine and glucose metabolism by cell volume in lymphocytes and macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 1243 (3): 343–50. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(94\)00157-s](https://doi.org/10.1016/0304-4165(94)00157-s)
- Howard M., Matis L., Malek T.R., Shevach E., Kell W., Cohen D., et al. Interleukin 2 induces antigen-reactive T cell lines to secrete BCGF-1. *J Exp Med*. 1983; 158 (6): 2024–39. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.158.6.2024>
- Wahlgren J., Karlson T. de L., Glader P., Telemo E., Valadi H. Activated human T cells secrete exosomes that participate in IL-2 mediated immune response signaling. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e49723. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049723>
- Ivanov L.A., Il'ina A.V., Mardanov D.N. Some pathogenic aspects of enteral manifestations of postcholecystectomy syndrome (PES). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2009; (5): 42–6. (in Russian)
- Andrews C., McLean M.H., Durum S.K. Cytokine tuning of intestinal epithelial function. *Front Immunol*. 2018; 9: 1270. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01270>
- Allaire J.M., Crowley S.M., Law H.T., Chang S.Y., Ko H.J., Vallance B.A. The intestinal epithelium: Central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol*. 2018; 39 (9): 677–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.04.002>
- Schultz L., Keita A.V. The intestinal barrier and current techniques for the assessment of gut permeability. *Cells*. 2020; 9 (8): 1909. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9081909>
- Le Blanc-Louvry I., Denis P., Ducrotte P. The role of remote gut inflammation in duodenojejunal dysmotility. *Neurogastroenterol Motil*. 2002; 14 (2): 143–50. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2002.00313.x>