

8. Попков Ю.С., Ашимов А.А., Асаубаев К.Ш. Статистическая теория автоматических систем с динамической частотно-импульсной модуляцией. – М.: Наука, 1988. – 256с.
9. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 319с.

А.А. Реутов

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФАКТОРОВ НА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ЗРЕЛЫХ И СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ С ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИЕЙ

Уральская государственная медицинская академия

В процессе постнатального развития в печени увеличивается число полиплоидных клеток и снижается митотическая активность гепатоцитов, свидетельствуя о снижении регенерационного потенциала последних в процессе старения животного [7].

Для репаративной регенерирующей печени в условиях кратковременного воздействия экстремальных факторов также характерно снижение митотической активности при одновременном возрастании внутриклеточных восстановительных процессов [9]. Восстановление ткани печени требует адекватной клеточной пролиферации, координированной по времени с протеолизом элементов матрикса. Различные авторы предлагают разнообразные пути активации деятельности гепатоцитов печени: продигозан, билирубин [1], этилендибромид [14], пентоксил [5], инозина [16], аспартат калия [3], теофиллин [4, 15]. Разнообразные средства, предложенные на основе экспериментальных исследований для лечения заболеваний печени, в большинстве случаев не находят внедрения в практическую медицину, вследствие наличия большого разрыва между фармакологическим эффектом исследуемого препарата в клинике и эксперименте.

#### Цель исследования

Изучить полезные эффекты комплекса «давно» используемых в клинике препаратов (рибоксин, эуфиллин, панангин) на организм зрелых и старых животных при частичной гепатэктомии и оценить их эффективность в послеоперационном периоде.

#### Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено на старых и зрелых животных – белых линейных крысах линии «Вистар», вес которых составил  $410 \pm 27.6$  и  $305 \pm 15.3$  г, возраст – 1.8-2 и 1-1.2 года соответственно. Все животные содержались в виварии и получали стандартный корм с витаминными и минеральными добавками. Экспериментальным животным проводили частичную гепатэктомию 75% (ЧГЭ) массы печени [13]. На одну операцию тратилось от 15 до 20 мин. Все оперативные вмешательства производились с 8 до 10 часов. Комплекс метаболически активных факторов – рибоксин (40 мг/кг), эуфиллин (25 мг/кг), панангин (200 мг/кг) [2, 6, 8, 10] вводили медленно, последовательно, в хвостовую вену животных, с 20 до 21 часа, используя специальную фиксирующую клетку

для животных данного вида, через 11,5-12 часов после ЧГЭ или любого другого экспериментального воздействия. Введение одного препарата занимало около 5 мин. Забой животных производился под эфирным рауш-наркозом с 8 до 9 часов.

В ходе эксперимента определялись: функциональная активность печени, количественное определение нуклеиновых кислот, производился морфологический анализ ткани печени; с помощью радиоизотопных методов определялась активность синтеза белка и нуклеиновых кислот в печени, показатели биохимического и общего анализа крови.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным эксперимента (табл.1), восстановление массы печени после ЧГЭ было одинаковым у обеих групп зрелых животных, несмотря на то, что постэкспериментальный отёк ткани печени у животных с МАФ был на 11% меньше, о чём свидетельствует большее значение коэффициента обводнения печени у них (табл.1). Более выраженное снижение количества эритроцитов периферической крови у животных под воздействием МАФ свидетельствует о наличии анемического влияния МАФ на ЧГЭ в организме зрелых животных (табл.2). Значительное повышение количества лейкоцитов крови под воздействием МАФ показывает развитие более выраженного воспалительного процесса в организме зрелых животных. Меньшее (близкое к норме) значение ЩФ крови у животных, подверженных воздействию МАФ (табл.2), по-видимому свидетельствует об отсутствии повреждений гепатоцитов у них. Трансаминазная активность крови под воздействием МАФ у зрелых животных снижалась, приближаясь к нормальным значениям, о чём свидетельствует меньшее значение АЛАТ и АСАТ крови у них, причём коэффициент де Ритиса был  $>1$  (N). Дезинтоксикационная функция печени у ЧГЭ животных под влиянием МАФ не изменялась (табл.1). Уровень АСАТ печени под влиянием МАФ снижался, причём соотношение трансаминаз печени (АСАТ/АЛАТ) было  $<1$  (N). Под влиянием МАФ у ЧГЭ животных происходила более значительная активация белоксинтетической функции печени, об этом свидетельствует повышение общего белка печени на 48% и более значительное повышение показателя белкового синтеза в печени у ЧГЭ животных с МАФ (табл.1). Значительное повышение количества РНК и ДНК печени под воздействием МАФ, при низкой активности синтеза нуклеиновых кислот в печени, не является показателем повышения регенераторной функции печени у зрелых ЧГЭ животных (табл.1).

Таким образом, воздействие МАФ после ЧГЭ у зрелых животных вызывает уменьшение постэкспериментального отёка ткани печени на 11%, приводит к уменьшению повреждения гепатоцитов, к большей активации белоксинтетической функции печени и увеличению общего белка печени на 48%, к нормализации трансаминазной активности крови (при нормальном соотношении трансаминаз), но вызывает более выраженную эритропению крови, более выраженный воспалительный процесс в организме и снижение АСАТ печени (при нормальном соотношении трансаминаз).

Таблица 1

Показатели морфофункциональной активности печени у животных разного возраста с ЧГЭ и с ЧГЭ и МАФ

		ЧГЭ (Зр.ж.)	ЧГЭ (Ст.ж.)	ЧГЭ+МАФ Зр.ж.)	ЧГЭ+МАФ Ст.ж.)	
Масса ж. до ЧГЭ, г		268±14,7	405±28,8	283±17,2	403±23,6	
Масса удалённой части п., г		4,6±0,5	8±0,5	5±0,4	8,1±0,8	
Масса ж. до воздействия МАФ, г				258±14,1	366±18,6	
Убыль массы ж. после ЧГЭ, г		-24,2±4,9	-41,7±13,3	-25±6,3	-37,5±7,6	
Масса ж. перед забоем, г		244±13,6	363±24,2	246±13,6	352±19,4	
Изменение массы ж. после воздействия МАФ, г				-11,7±2,6	-14,2±4,9	
Общее изменение массы ж. за период эксперимента, г		-24,2±4,9	-41,7±13,3	-36,7±7,5	-51,7±8,2	
Гексеналовая проба, мин		26,5±2,43	52,83±4,26	24,33±1,97	61,17±5,53	
БСФ проба, мг%	крови	3,6±0,3	3,4±0,3	3,2±0,2	3,2±0,3	
	печени	11,3±0,8	13,8±1,2	15,4±1,4	13,1±0,6	
Масса печени, г		5,5±0,6	7,8±0,6	5±0,2	6,6±0,5	
% увеличения массы оставшейся части п.		204±22	279±21	217±9	244±19	
% восстановления исходной массы п.		75±8	72±6	68±3	61±5	
Кoeffициент обводнения печени, %		14,2±1,2	23±1,2	23,6±1*	17,1±1,5**	
Печень	Биохимия	АЛАТ, 10 <sup>3</sup> ЕД/л	47,4±5,1	57,6±5	34,2±2,1	25,9±1,9**
		АСАТ, 10 <sup>3</sup> ЕД/л	191,4±18,8	144,2±13,4	23,6±1,1*	17,3±1,1**
		Общий белок, 10 <sup>3</sup> г/л	0,65±0,033	0,49±0,038	0,96±0,048*	0,49±0,037
	Радиоизотопные пробы	Включение <sup>3</sup> Н-имидина	25,4±2,3	39,3±3,7	9,7±0,7*	44,9±4,9
		Включение <sup>3</sup> Н-лейцина	7,5±0,8	10,5±1	25,3±2,1*	20,5±1,7**
	Нуклеиновые кислоты	РНК, мг/1г сырого веса п.	49,5±4,5	67,7±5,7	74±7,1*	74,5±6,3
		ДНК, мг/1г сырого веса п.	13,3±1,1	23,2±1,9	25,1±1,7*	31,2±2,8
	Гистология	Количество диплолий, на 100 в п/з	4,7±0,5	5,3±0,5	6,2±0,8	7,2±0,8
		Количество митозов, на 100 в п/з	12±1,3	9,3±0,8	13,2±1	11±0,9

\* - достоверное различие между ЧГЭ (Зр.ж.) и ЧГЭ+МАФ (Зр.ж.)

\*\* - достоверное различие между ЧГЭ (Ст.ж.) и ЧГЭ+МАФ (Ст.ж.)

Исследование влияния МАФ на организм ЧГЭ старых животных позволило выявить, что несмотря на 8% больший отёк ткани печени у животных с МАФ, о чём свидетельствует меньшее значение коэффицента обводнения печени у них (табл.1), степень постэкспериментального восстановления массы печени была одинакова у обеих групп животных (табл.1). Меньшее (близкое к норме) количество лейкоцитов периферической крови у животных, подверженных воздействию МАФ, указывает на уменьшение воспалительных процессов в их организме или их отсутствие (табл.2). Также под влиянием МАФ у старых животных снижался уровень АЛАТ крови, при-

чём коэффициент де Ритиса был >1 (N). Трансаминазная активность в ЧГЭ печени старых животных под воздействием МАФ снижалась, об этом свидетельствуют меньшие значения АЛАТ и АСАТ печени у них (табл.1), причём соотношение трансаминаз печени было <1 (N). Воздействие МАФ у ЧГЭ животных вызывало большую активацию белоксинтетической функции печени, на это указывает увеличение показателя белкового синтеза в печени старых животных (табл.1) и общего белка крови на 27% (табл.2) под воздействием МАФ.

Состав крови у животных разного возраста с ЧГЭ и с ЧГЭ и МАФ

		ЧГЭ (Зр.ж.)	ЧГЭ (Ст.ж.)	ЧГЭ+МАФ Зр.ж.)	ЧГЭ+МАФ (Ст.ж.)	
О А К	Эритроциты, $10^{12}$ л	4,4±0,4	4,5±0,3	3±0,2*	5,3±0,4	
	Гемоглобин, г/л	160,3±17,2	179,5±7,2	173±11,7	168,9±8,9	
	Гематокрит, %	41,5±3,9	47,6±2,4	49,1±1,9	41,7±2,1	
	СОЭ, мм/ч	2,7±0,8	2,6±0,4	2,7±0,4	3,5±0,6	
	Лейкоциты, $10^9$ л	5,5±0,5	6,4±0,6	7,7±0,4*	4,5±0,3**	
	Нейтрофилы	Палочко-ядерные, %	3±0,9	5,7±0,8	3,7±0,5	2,3±1,2
		Сегментоядерные, %	60,5±5,9	59±3,5	62±5,3	68,3±4,2
		Эозинофилы, %	1,5±0,6	1,7±0,8	1,3±0,5	2±0,9
	Моноциты	1,3±0,5	4,3±1,4	2,7±0,5	3,2±0,8	
	Лимфоциты, %	37,8±4	30,3±2,8	33,3±1,6	29,3±1,9	
Б А К	Щелочная фосфатаза, Ед/л	337,7±44,1	586,7±63,8	187,3±12,7*	491,8±24,8	
	Общий белок, г/л	104,2±9,4	84±7	118,7±6,5	107±5**	
	Мочевина, ммоль/л	8,4±0,8	7,2±0,6	9,1±0,5	6±0,6	
	АЛАТ, Ед/л	476,8±42,9	96,8±14	136,1±8,3*	34,3±2,4**	
АСАТ, Ед/л	419,2±43,2	80±6,8	222,7±17,7*	96,2±5,5		

\* - достоверное различие между ЧГЭ (Зр.ж.) и ЧГЭ+МАФ (Зр.ж.)

\*\* - достоверное различие между ЧГЭ (Ст.ж.) и ЧГЭ+МАФ (Ст.ж.)

Таким образом, воздействие МАФ после ЧГЭ у старых животных приводит к снижению выраженности воспалительных процессов в организме, к большей активации белоксинтетической функции печени и увеличению общего белка крови на 27%, но вызывает увеличение постэкспериментального отёка ткани печени на 11%, приводит к снижению трансаминазной активности печени (при нормальном соотношении трансаминаз) и АСАТ крови (при нормальном соотношении трансаминаз).

#### Выводы

1. МАФ после ЧГЭ у зрелых животных приводят к уменьшению повреждения гепатоцитов, снижению на 11% отёка ткани и увеличению на 48% общего белка печени, к большей активации белоксинтетической функции печени и к нормализации трансаминаз крови, но вызывают более выраженную эритропению, воспалительный процесс в организме и снижение АСАТ печени.

2. МАФ после ЧГЭ у старых животных приводят к уменьшению воспалительных процессов в организме, к большей активации белоксинтетической функции печени, увеличению на 27% общего белка крови, но вызывают на 11% больший отёк печени и снижение трансаминаз печени и АСАТ крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Абакумова О.И., Куценко Н.Г., Федорова Л.М. и др. Стимуляция регенеративных процессов и коррекция функциональной активности печени при ее частичной резекции и токсических повреждениях // Вестник Рос. академии медицинских наук. – 1996. – № 5. – С.36-41.
- Альтшулер Р.А. К фармакологии 7-(оксиалкил)-замещенных теофиллина // Фармакология и токсикология. – 1960. – Т. XXIII, № 1. – С.29-30.
- Вакулин Г.М. Влияние оротата калия на обратимость цирротических изменений и регенерацию печени крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т.126, № 12. – С.687-692.
- Вундер П.А., Вундер В.П. Стимуляция регенерации печени комбинированным назначением адреналина, глюкогона и теофиллина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1973. – Т.76, № 8. – С.109-111.
- Гальперин Э.И., Караголян С.Р., Абакумова О.Ю., Сванадзе Н.Л., Шехтер А.Б. Стимуляция восстановительных процессов в печени при ее массивных поражениях и резекции. // Хирургия. – 1985. – № 4. – С.82-87.
- Гацура В.В., Саратиков А.С. Фармакологические агенты в экспериментальной медицине и биологии. – Томск, 1977. – 163с.
- Копылова Т.Н., Майоре А.Я., Элэрте Д.Л. и др. // В кн.: Клеточная и субклеточная патология печени. – Рига, 1983.
- Колла В.Э., Сыропятов Б.Я. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных. – М., 1998. – 214с.
- Саркисов Д.С., Туманов В.П. Приспособительные и компенсаторные процессы // Общая патология человека: Руководство для врачей / Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1990. – С.199-322.
- Северин М.В., Юшков Б.Г., Ястребов А.П. Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм. – Екатеринбург: Изд-во УГМИ, 1993.
- Солопаев Б.П. Репаративная регенерация нормальной и патологически измененной печени млекопитающих: Дисс.....д.н. – Горький, 1962.

12. Hernandez-Munoz R., Diaz-Munoz M., Lopez V. et al. Balance between oxidative damage and proliferative potential in an experimental rat model of CCl4-induced cirrhosis: protective role of adenosine administration // *Hepatology*, 1997 Nov;26(5):1100-1110.
13. Higgins G., Anderson R. // *Arch. Pathol.* – 1931. – N 12. P.184.
14. Ohmura T., Ledda-Columbano G.M., Piga R., Columbano A., Glemba J., Katyal S.L., Locker J., Shinozuka H. Hepatocyte proliferation induced by a single dose of a peroxisome proliferator // *Am. J. Pathol.* 1996 Mar;148(3):815-824.
15. Soriano M., Pujol M.J., Bachs O. Possible cyclic AMP-dependence of the prereplicative surge of cytosolic calmodulin in proliferatively activated rat liver cells // *J. Cell. Physiol.* 1988 May;135(2):345-349.
16. Usami M., Saitoh Y. The effect of a nucleotide-nucleoside solution on hepatic regeneration in rats after partial hepatectomy and in primary monolayer culture of hepatocytes // *Nutrition*. 1997 Apr;13(4):365-368.

Е.В. Филиппова, О.Л. Андреева, М.П. Караваева

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ОРГАНИЗМА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТОВ К $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛУ

Уральская государственная медицинская академия

В юном возрасте у экспериментальных животных имеет место несовершенство системы перекисного окисления липидов, которое стабилизируется к зрелому возрасту. Профилактическое введение  $\alpha$ -токоферола (30 и 60 мг/кг) ограничивает активацию перекисного окисления липидов в организме и повышает активность ферментов-маркеров системы антиоксидантной защиты. Наибольшее корригирующее влияние  $\alpha$ -токоферола выявлено при введении 60 мг/кг.

*Ключевые слова:* возраст,  $\alpha$ -токоферол, перекисное окисление липидов.

Чувствительность организма к большему числу фармакологических агентов не одинакова для каждого периода онтогенеза. В зависимости от возраста меняются процессы фармакокинетики и фармакодинамики, что создает предпосылки для различных проявлений активности одного вещества у детей и пожилых в сравнении со взрослыми. Одним из параметров, изменяющихся с возрастом, является уровень ПОЛ (перекисное окисление липидов), что имеет большое значение в реализации фармакологического эффекта. На фоне патологического процесса темп старения организма изменяется, так как нарушаются его компенсаторные и адаптационные возможности, и естественное старение приобретает характер ускоренного. При этом у людей разных возрастных групп данные изменения могут быть выражены в различной степени

[5]. Отсюда на первый план выходит применение в фармакотерапии данных возрастных групп препаратов, относящихся к классу антиоксидантов. Радикальные окислительные процессы представляют собой значимый патогенетический фактор многих заболеваний и патологических состояний [7]. До настоящего времени не существует единого мнения о целесообразности применения антиоксидантов в клинической практике при различных патологических состояниях, сопровождающихся активацией процессов перекисной окисления липидов может предотвратить развитие патологического процесса или облегчить его течение. Кроме того, остаются неисследованными вопросы возрастной фармакологии и фармакотерапии антиоксидантными препаратами. В результате антропогенной трансформации окружающей среды массивное действие ксенобиотиков на организм сопровождается усилением процессов свободно-радикального окисления, изменением в антиоксидантной системе клетки, снижением в крови и печени природных антиоксидантов, в том числе,  $\alpha$ -токоферола [6]. В литературе нам не удалось найти данных по отличиям активности ПОЛ организма экспериментальных животных различных возрастов, а также по влиянию на нее  $\alpha$ -токоферола, обладающего антиоксидантными свойствами.

**Цель работы** – выявить особенности показателей системы ПОЛ и АОЗ крови организма лабораторных животных различных возрастов, а также влияния на их уровень  $\alpha$ -токоферола.

#### Материал и методы исследования

Эксперимент выполнен на крысах линии Vistar обоего пола трех возрастов: 1-2 мес. (юные), 2-4 мес. (молодые), 5-10 мес. (зрелые) [1]. В опытной группе животным делали внутримышечную инъекцию исследуемого препарата в виде 30% масляного раствора в дозе 30 и 60 мг/кг [4]. Данный препарат должен был изменять ПОЛ и АОЗ по-разному в зависимости от возраста. В контроле использовали интактных крыс тех же возрастов. Через 1 ч после введения препарата животных усыпляли под эфирным наркозом и брали кровь из сердца до его остановки.

О процессах изменения ПОЛ и АОЗ судили по содержанию промежуточных продуктов перекисной окисления в крови, которые реагируют с тиобарбитуровой кислотой (малоновый диальдегид) [3], по активности каталазы [2] и супероксиддисмутазы (СОД) [9] крови, а также при определении суммарной антиоксидантной активности (АОА) [10] крови, отражающей способность эндогенной системы антиоксидантов регулировать уровень ПОЛ в организме. Статистическую обработку результатов проводили, используя t-критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии [8].

#### Результаты исследования и их обсуждение

Как видно на диаграммах (рис.), с возрастом имеют место различного рода изменения в системе ПОЛ и АОЗ организма экспериментальных животных ( $p < 0,05$ ).