

РГБ ОА

12 ЯНВ 1994

МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ДАНЧЕНКО Елена Олеговна

**ОБМЕН НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В
РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ИНДУЦИРОВАННЫХ
ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЯХ И ИХ КОРРЕКЦИИ**

03.00.04 - биохимия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
*диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

Минск - 1994

Работа выполнена на кафедре биохимии Витебского ордена Дружбы народов медицинского института Республики Беларусь

Научный руководитель - доктор биологических наук,
профессор **ЧИРКИН А.А.**

Научный консультант - доктор биологических наук
АБАКУМОВА О.Ю.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор **КОЛБ В.Г.**
доктор биологических наук,
старший научный сотрудник **БУКО В.У.**

Ведущая организация: Смоленская Медицинская академия

Защита состоится " ____ " _____ 1994 г. в ____ час.
на заседании Специализированного Совета К.077.01.02 по присужде-
нию ученой степени кандидата медицинских наук в Минском ордена
Трудового Красного Знамени медицинском институте (220116, г.
Минск, проспект Дзержинского, 83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Минского
ордена Трудового Красного Знамени государственного
медицинского института.

Автореферат разослан " ____ " _____ 1994 г.

Ученый секретарь Специализированного
Совета, кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник

Л.А.МЕЛЕНТОВИЧ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы. Несмотря на то, что молекулярные механизмы регенераторных процессов в печени изучены достаточно глубоко, до настоящего времени существует важная научно-прикладная проблема управления восстановительными процессами в органе (Сегер А.Ф., 1980; Лопухин Ю.М. и соавт. 1983; Абакумова О.Ю., 1981; Осочук С.С., 1992 и др.) Особенно важным является поиск путей ее решения в последние годы в связи с постоянно увеличивающейся вероятностью неблагоприятных воздействий на печень: рост анатомических повреждений печени (травмы, операции), действие разных гепатотоксических химических веществ (гепатотоксины, гепатотропные лекарства), хроническое действие алкоголя (В.У. Буко, 1981), ионизирующего излучения (П.П. Чаяло 1988-1994, А.А. Чиркин 1989-1994) и других факторов. При решении этой проблемы важно соблюдение двуединой цели: получение информации о молекулярных механизмах регенерационного процесса в печени и функциональная характеристика этих механизмов. В связи с этим целесообразно оценить процессы, связанные с делением (митотическая фаза регенерации, 1-3 суток) и гипертрофией гепатоцитов (гипертрофическая фаза регенерации, 6-14 суток). Оценка процессов в митотическую фазу регенерации осуществляется путем выявления морфологических признаков деления клеток и особенностей биосинтеза нуклеиновых кислот (репликация ДНК, транскрипция). Изучение процессов в гипертрофическую фазу регенераторных процессов возможно путем исследования параметров липидтранспортной системы, ведущие компоненты которой синтезируются в печени и экспортируются в кровеносное русло (А.А. Чиркин и соавт., 1988-1994, Н.Ю. Коневалова, 1994). В связи с вышесказанным целесообразно исследование по оценке влияния фактора, инициирующего повреждение печени (например, лучевая инициация процессов свободно-радикального окисления - тетраэтан, ионизирующее излучение, алкоголь и др.) - период развития связанной с поражением печени дислипидпротеинемии (в этом направлении возможно исследование действия лекарственных препаратов) - реакция частичной гепатэктомии (тест на функциональное состояние клеток печени и почки как органа).

Цель и задачи работы. Целью исследования было выявление взаимосвязи между параметрами обмена нуклеиновых кислот в печени и основными показателями липидтранспортной системы крови при репаративной регенерации печени в условиях воспроизведения дислипидемии свободно-радикального генеза и их коррекции. В связи

ветствии и этой целью в диссертационной работе поставлены следующие задачи:

1. Исследовать обмен нуклеиновых кислот и параметры липидного спортивной системы при регенерации печени в условиях острой токсикации тетрахлорметаном, действии внешнего гамма-облучения и хронической алкогольной интоксикации.
2. Изучить молекулярные механизмы действия гепатотропных препаратов при регенерации печени крыс в условиях моделирования липопротеинемий свободно-радикального генеза.
3. Обосновать применение теста цитотоксичности для биохимического обоснования применения гепатотропных препаратов с целью регулирования восстановительными процессами в печени крыс при экспериментально-индуцированных дислипопротеинемиях.

Научная новизна результатов. Впервые приведены доказательства наличия связи между процессами, характеризующими регенерацию гепатоцитов, и параметрами липидтранспортной системы сыворотки крови. Описан ряд новых неизвестных ранее фактов:

- При стимуляции ПОЛ введением тетрахлорметана модифицируется скорость регенераторных процессов в печени; дополнительное введение танафлона и флакозида перед операцией частичной гепатомией потенцирует ингибирующие регенерацию эффекты тетрахлорметана. Предполагается, что флакозид тормозит синтез митохондриальной ДНК, а танафлон ускоряет транспорт РНК в цитозоль и ингибирует синтез ядерной ДНК.
- Ретенционная гиперхолестеринемия спустя 24 часа после операции частичной гепатэктомии выражена сильнее у крыс, затравленных тетрахлорметаном. Этот эффект связан с изменением липопротеинового спектра сыворотки крови и указывает на сниженную эффективность рецепторопосредованного захвата апо-В содержащих липопротеинов и липолитическую трансформацию ЛПОНП.
- Модель репаративной регенерации печени позволяет выявить эффективность гепатотропной терапии в условиях острой интоксикации тетрахлорметаном. По показателям липидтранспортной системы положительное действие препаратов в митотическую фазу регенерации, исчезающее в гипертрофическую фазу процесса.
- Однократное внешнее гамма-облучение крыс (0.25-5.0 Гр) ведет к проявлению физиологической и репаративной регенерации печени в периоде, совпадающем по срокам с развитием транзиторной экспериментально-индуцированной дислипопротеинемии.

Однократное внешнее гамма-облучение в диапазоне доз 0.5-5.0 Гр ведет к синхронному повышению уровней холестерина и ДНК печени (17 сутки), что может свидетельствовать о важной роли повышения количества холестерина в гепатоцитах в механизмах физиологической и репаративной регенерации печени.

Гепатотропные препараты с разным механизмом действия (флакозид, танафлон, ЭФЛ) в печени интактных крыс вызывают однотипные сдвиги в содержании холестерина, ДНК, частично РНК и белков. Предварительное гамма-облучение модифицирует действие гепатотропных препаратов на содержание липидов и нуклеиновых кислот в печени крыс.

В митотическую фазу регенерации у интактных крыс обнаружена гипохолестеринемия, у предварительно облученных крыс в дозе 0.25 Гр нормохолестеринемия и 0.5 Гр - гипохолестеринемия. Танафлон и флакозид не оказывают влияния на содержание холестерина в сыворотке крови облученных крыс в состоянии репаративной регенерации. Установлено, что при действии ионизирующего излучения танафлон и флакозид влияют положительно на те показатели липидтранспортной системы, которые были изменены под действием облучения. Те компоненты липидтранспортной системы, которые были устойчивы к радиации, не изменяются при действии гепатотропных препаратов. Гиперхолестеринемический эффект флакозида при дозе 0.25 Гр, возможно, связан со стимуляцией регенераторных процессов в печени. Препарат эссенциальных фосфолипидов наиболее эффективен для предотвращения развития радиационно-индуцированных дислипидотемии в широком диапазоне доз ионизирующего излучения (0.25-5.0 Гр) (хроническая алкогольная интоксикация ведет к уменьшению содержания РНК в клетках неповрежденной печени и замедляет биосинтез ДНК в регенерирующей печени).

Препарат эссенциальных фосфолипидов способен восстанавливать жорость биосинтеза ДНК в регенерирующей печени алкоголизированных крыс.

Исследование параметров липидтранспортной системы при острой интоксикации алкоголем свидетельствуют об интенсификации прямого транспорта холестерина в клетку и ослаблении его оттока из клетки в печень. При хронической интоксикации алкоголем развивается гипохолестеринемия как результат сниженного экспорта из печени ЛОНП.

Препарат эссенциальных фосфолипидов при хронической интоксикации алкоголем нормализовал индекс атерогенности, жирнокислотный

- спектр липопротеинов и увеличил количество ЛНВП.
- Препарат эссенциальные фосфолипиды был наиболее эффективным при коррекции показателей липидтранспортной системы в гипертрофическую фазу регенерации печени алкоголизированных крыс.
 - С помощью метода цитотоксичности на линиях клеток L-929 и L-4 показаны возможные механизмы, лежащие в основе эффективности патотропных препаратов в условиях дислипидопротеинемий свободно-дикального геноза.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты проведенных исследований показывают, что любое стимулирование процессов физиологической или репаративной регенерации печени сопряжено с синхронным увеличением содержания свободного холестерина в сыворотке крови и интенсивностью митотической активности гепатоцитов или с увеличением содержания холестерина в плазме стимулирующей включения меченого тимидина в ДНК. Поддерживается точка зрения (Лопухин Ю.М. и соавт., 1968), что изменение концентрации холестерина является сигналом для пролиферативных процессов в печени. Обоснована необходимость дальнейших фундаментальных исследований по оценке роли холестерина гепатоцитов и липопротеиновых транспортных форм в модуляции пролиферативной активности клеток печени. Обоснована необходимость дальнейшей разработки подходов к оценке экспортной функции печени, как наиболее эффективного способа изучения функциональной зрелости регенерирующих гепатоцитов.

Практическая ценность работы определяется констатацией благоприятного эффекта комбинации факторов, стимулирующих процесс ЛНВП в печени, и препаратов, обладающих гепатотропным действием. В этих условиях выбор наиболее полезных и эффективных средств должен требовать исследования цитотоксичности предлагаемого препарата в клеточных системах, метаболизирующих и неметаболизирующих этот препарат.

Для дальнейшего экспериментально-клинического констатирующего исследования целесообразно рекомендовать:

1. Дифференцированное применение препаратов в зависимости от этапа регенераторных процессов в печени (митотическая или гипертрофическая фаза).
2. Более широкое применение препаратов эссенциальных фосфолипидов при алкогольных и радиационно-индуцированных повреждениях печени.

В лабораторно-диагностическом процессе следует шире использовать тесты оценки параметров липидтранспортной системы для оценки состояния регенераторных процессов в печени.

Основные положения, выносимые на публичный рецензию.

1. Существует гематическая связь между повышением содержания свободного холестерина и выраженностью пролиферативных процессов в печени.
2. Действие гелатозольных препаратов в фазе развития дупли-потропейки свободнорадикального генеза способно ингибировать регенераторные процессы.
3. Положительный эффект, связанный с биосинтезом нуклеиновых кислот и функционированием экспортных белков при регенерации печени в условиях стимуляции процессов свободно-радикального окисления оказывает препарат эссенциальных жирных кислот.
4. Тест интотоксичности позволяет обосновать выбор лекарственных веществ, способных ускорять восстановительные процессы в печени в условиях экспериментально-индуцированной дуплипотропейки.

Апробация работы. Результаты проведения исследований и данные диссертации докладывались и обсуждались на внутринаучных и конференциях молодых специалистов (Витабек, 1982, 1983), двенадцатой симпозиуме исследователей липостабила (Москва, 2), 20-й Запад-симпозиуме (Фрайбург, 1984), конференциях гепатологов "Механизмы и клинические проблемы трансплантации печени" (Ше-), 1984), 80 конгрессе ЕАСЛ (Афины, 1984).

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация подготовлена на 254 страниц машинописки и состоит из введения, аналитического обзора литературы, 4 глав содержания полученных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, библиографии и списка литературы. Работа содержит 32 таблиц и 9 рисунков. Список литературы включает 368 наименований.

Объекты и методы исследований. Работа выполнена на 86 белых пародных крысах-самцах со средней массой тела 100-120 г. Все

рацию удаления 70% массы печени производили в соответствии классическим методом Хиггинса и Андерсона (1931). Контрольные животные подвергались ложной операции, включая лапаротомию без удаления долей печени. Острую интоксикацию тетрахлорметаном вызвали введением 0.7 мл гепатотоксина в смеси с оливковым маслом (об/об) трехкратно в желудок через зонд с интервалом 48 ч между введениями. Однократное облучение осуществляли на гамма-тановке УГУ-420 с мощностью дозы $2.7 \cdot 10^{-4}$ Гр 1 с и фокусным расстоянием 3 м в дозах 0.25, 0.5, 1.0 и 5.0 Гр. Хроническую алкогольную интоксикацию вызывали в течение 8 недель в трижелудочно через зонд этанола в дозе 3.5 г/кг массы тела, острую алкогольную интоксикацию вызывали введением однократно этанола в такой же дозе внутривенно. Операцию частичной гепатомии производили через 16 суток после облучения (периода максимального развития транзиторной радиационной дислипотемии) (А. А. Чиркин и соавт. 1990-1994), через сутки после введения алкоголя и через неделю после введения тетрахлорметана. Часть животных в течение семи дней после облучения и интоксикации тетрахлорметаном получала препараты: танафлон в дозе 100 мг/кг, флакозид 100 мг/кг и препарат ЭФЛ 300 мг/кг (эссенциал фосфолипиды фирмы "Рон-Пуленк Рорер", Германия). В серии с хронической алкогольной интоксикацией ЭФЛ вводили ежедневно в течение 8 недель. Животных забивали через 24 часа и на 6 сутки после патэктомии.

Обмен нуклеиновых кислот изучали в образцах печени, замороженных в жидком азоте. Интенсивность синтеза ДНК оценивали включением ^3H -тимидина, который вводили за 2 часа до декапитации животных в дозе 100 мкКи/крыса (О. Ю. Абакумова и соавт., 1989). Количество ДНК и РНК определяли спектрофотометрически (Blobel Potter V.R., 1968). Для определения радиоактивности нуклеиновых кислот использовали фильтры "Владипор", МФА-МА И 5, сцинтилляционную жидкость ЖС-8 и сцинтилляционный счетчик "Бета-2". Удельную активность рассчитывали на 1 мг ДНК соответствующей фракции. Разделение липидов в печени осуществляли после их экстракции методом Фолтча.

В сыворотке крови определяли содержание триацилглицеридов общих липидов с помощью наборов фирмы "Лахема". Липопротеины разделяли преципитационным методом (Н. В. Перова) и определяли содержание холестерина ЛПВЛ, ЛПНЛ, ЛПОНП (В. Г. Колб, В. С. Камышин 1982). Индекс атерогенности рассчитывали по формуле А. Н. Клима

Белково-липидный состав основных липопротеинов исследовали по прописи М.П. Антонова и соавт., 1986. Подсчет митозов и двуядерных клеток производили в срезах, окрашенных гематоксилин-эозинсМ. Для определения цитотоксичности использовались линии клеток L-929 и L-41, которые культивировались в среде 199 с добавлением 10% бычьей сыворотки. Препараты добавляли к монослою клеток в дозах 59, 100, 200, 400 и 1000 мкг/мл среды и инкубировали в течении 1-4 суток. Подсчет клеток в монослое производили по методике R. J. Gillies, 1986. Синтез ДНК и РНК оценивали по включению ^{14}C -тимидина и ^{14}C -уридина, который добавляли в дозе 2.5 мКи/мл среды. Секрецию фактора некроза опухоли определяли по методике Fish и Gifford 1983. Статистическая обработка данных производилась с использованием критерия Стьюдента с использованием специального пакета программ на ИЕМ-386.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

При изучении регенерации нормальной печени после гепатэктомии установлено, что с первых суток регенерации отмечается усиление митотической активности гепатоцитов, которая увеличивается более, чем в 3 раза к третьим суткам регенерации. Исследование динамики холестеринаемии выявило три фазы: 1-е сутки - снижение в 1.5 раза содержания холестерина, 2-4 сутки - нормализация, 6-10 сутки - снова отмечается гипохолестеринемия. Через 24 часа после гепатэктомии уровень свободного холестерина не изменился, а через 48 часов количество незастерифицированного холестерина превышало контрольный уровень в 1.5 раза и совпадало с пиком митотической активности гепатоцитов. Возможно, концентрация незастерифицированного холестерина в сыворотке крови является своеобразным сигналом для вступления гепатоцитов в деление (А.М. Лопухин, 1993). На первые сутки после частичной гепатэктомии интоксикация тетрахлорметаном вызвала увеличение содержания РНК в гомогенатах и ядрах на 22% и 75% соответственно и ДНК в гомогенатах на 25% по сравнению с их содержанием в регенерирующей изначально неповрежденной печени. Возможно, действие гепатотоксина привело к усилению транскрипции и выходу РНК в цитозоль для биосинтеза белков и ферментов, необходимых для репликации (S. B. Rao, 1989). Транспорту РНК в цитозоль может также способствовать повреждение мембран в результате активации ПОЛ, вызванное тетрахлорметаном (А.И. Арчаков, 1972, D. Bagchi, 1993). Удельная радиоактивность ДНК в этот срок не изменилась по сравнению с нормальной регенерирующей па-

ченью. Танафлон вызвал увеличение содержания ДНК на 47% и РНК 27% в ядерной фракции печени и уменьшение уровня РНК в гомогенатах на 11%. Флакозид увеличил только содержание ядерной ДНК 32%. Выявлено снижение удельной радиоактивности ДНК в гомогенатах при применении танафлона в 1.9 раза и флакозида в 1.5 раз. Танафлон также снизил удельную радиоактивность ядерной ДНК в 1.9 раза. Отсюда следует, что танафлон ингибирует, вероятно, синтез ядерной ДНК, а флакозид - ДНК митохондрий, поскольку удельная радиоактивность ДНК ядер при применении этого препарата не изменилась, а гомогенатов - уменьшилась. К 6-м суткам при интоксикации тетрахлорметаном остается повышенным на 59%. Исследование удельной радиоактивности показало, что скорость включения меченого тимидина в обе фракции печени в 1.5-1.8 раз снижена по сравнению с контролем, а в гомогенатах удельная радиоактивность ДНК на 50% снижена по отношению к интактным животным. При применении танафлона содержание нуклеиновых кислот практически не отличалось от контроля. Удельная радиоактивность ДНК была снижена и составила 76% от контроля в гомогенатах и 67% в ядерной фракции. Следовательно, можно предположить, что ингибирующее действие танафлона на регенерацию продолжается до 6-х суток после гепатэктомии. Флакозид вызвал снижение в 2.3 раза содержания РНК в ядрах и на 11% ДНК в гомогенатах. Скорость включения ^3H -тимидина в ДНК не отличалась от контроля. Полученные результаты показали, что препараты танафлон и флакозид, возможно, замедляют регенерацию печени на фоне ее токсического поражения тетрахлорметаном.

Регенерация изначально неповрежденной печени на 1-е сутки протекает на фоне гипохолестеринемии, обусловленной снижением содержания холестерина в липопротеинах, синтезируемых в печени (ХС-ЛПВП на 296% и ХС-ЛПОНП на 106%). Уровень холестерина ЛПВП повышен на 70%, что, вероятно, связано с низкой эффективностью рецепторопосредованного захвата липопротеинов регенерирующей печени. В составе ЛПВП приблизительно в 2 раза снижено содержание белка, что свидетельствует о нарушении белоксинтезирующей функции печени. К 6-м суткам характер изменения липидного спектра сырной сыворотки аналогичный, наблюдаемому на 1-е сутки. В составе апо-В содержащих липопротеинов отмечается снижение содержания белков на 74% и увеличение на 42% содержания липидов, что может быть причиной нарушения захвата их клетками и увеличения времени их циркуляции в крови.

Регенерация печени в 1-е сутки после токсического поражения

тетрахлорметаном протекает на фоне выраженной гиперхолестеринемии с увеличением общего холестерина в 3.4 раза, повышением содержания холестерина ЛПОНП на 48% и ЛПНП на 71% без изменения уровня ХС-ЛПВП, повышением уровня триацилглицеринов на 48%. Это обусловило увеличение индекса атерогенности в 1.5 раза. Увеличение содержания апо-В содержащих липопротеинов и гипертриацилглицеринемия позволяют предположить нарушение метаболизма липопротеинов, возможно, вследствие снижения липолитической активности сыворотки крови (В. А. Куликов, 1993) или нарушения рецепторного аппарата плазматической мембраны. К нарушению рецепторного захвата атерогенных липопротеинов печенью может приводить изменение в белково-липидном составе данных липопротеинов: наблюдается увеличение в 2.5 раза содержания липидов и менее выраженное (в 1.2 раза) увеличение белков, что приводит к снижению белково-липидного коэффициента в 2.2 раза. В составе ЛПВП тетрахлорметан вызвал уменьшение содержания липидов в 1.3 раза, но не влиял на содержание белков. К 6-м суткам гиперхолестеринемия сохраняется, хотя менее выраженная (в 1.2 раза) и обусловлена она увеличением содержания ХС-ЛПВП в 2.2 раза. Возможно, это свидетельствует о восстановлении функции печени. Состав основных классов липопротеинов аналогичен наблюдаемому на 1-е сутки. Таким образом, тетрахлорметан вызывает гиперхолестеринемия, за счет задержки в кровеносном русле атерогенных липопротеинов и изменения их белково-липидного состава. Танафлон и флакозид в 1-е сутки регенерации вызывали снижение уровня холестерина сыворотки на 24-49%, уменьшая ХС-ЛПНП в 3.5-4.5 раза, и увеличение альфа-холестерина на 35-50%. Поскольку танафлон уменьшил на 59% содержание ХС-ЛПОНП и на 77% уровень триацилглицеринов, можно думать об активации под действием этого препарата липолитической трансформации липопротеинов, что согласуется с данными литературы об образовании ЛПВП из ТГ-богатых липопротеинов (Т. М. Porte, 1979, А. R. Tall, 1979). К 6-м суткам содержание общего холестерина на 38% превышает уровень контрольных животных за счет увеличения при применении танафлона на 200% фракции ХС-ЛПНП, и на 78% ХС-ЛПВП при введении флакозида. Возможно, танафлон, являясь желчегонным препаратом, стимулирует синтез собственного холестерина, что приводит к снижению рецепторопосредованного захвата липопротеинов печенью. Оба препарата изменяли белково-липидный состав основных классов липопротеинов. На 1-е сутки уровень липидов повышается в 1.2-1.5 раза в составе ЛПВП и снижается в 1.7 раза (в случае танафлона) и в 3.6 раза (в

случае флакозида) в составе атерогенных липопротеинов. Танафлон повышал на 73% уровень белков в ЛПВП. К 6-м суткам оба препарат оказывали однотипный эффект: снижение липидов (приблизительно в 2 раза) и белка (в 1.8 раза) в ЛПВП; снижение в 3.5 раза (флакозид) и 6.4 раза (танафлон) липидов и повышение белка в апо-В содержащих липопротеинах. Таким образом, препараты препятствуют развитию гиперхолестеринемии в митотическую фазу регенерации печени.

Изучение воздействия ионизирующего излучения на процессы физиологической и репаративной регенерации показало, что облучение в диапазоне доз 0.25-5.0 Гр не оказывает заметного влияния на обмен нуклеиновых кислот на 10-е сутки после облучения. В этот период отмечается снижение содержания фосфолипидов на 42% и 27% после действия облучения в дозах 1.0 и 5.0 Гр. Возможно, что снижение содержания фосфолипидов обусловлено действием свободных радикалов, образующихся при облучении, на компоненты мембран (Б.С. Фоменко, 1984). К 17-м суткам отмечается увеличение содержания ДНК в 1.3-1.5 раза при облучении дозами 1.0 и 5.0 Гр, а к 30-м суткам содержание ДНК снизилось на 34-64% при действии всех доз, кроме 5.0 Гр, свидетельствующие о завершении процессов регенерации. Полученные результаты можно объяснить стимуляцией процессов регенерации под действием облучения. Подтверждением этого являются результаты гистологического исследования срезов печени. Обнаружено, что после облучения в дозах 0.25-1.0 Гр отмечена стимуляция митотической активности гепатоцитов в 4-8 раз уже через 72 часа после действия облучения, а также увеличение числа гиперхромных клеток при облучении в дозе 0.5 Гр и 1.0 Гр - в 2.2 раза. При действии высокой дозы число митозов не изменяется, а гиперхромных и двуядерных клеток уменьшается в 2 раза, что говорит о возможном ингибировании регенерации под действием высоких доз облучения (Н.Я. Гильяно, 1990, А.М. Полишук, 1983). Увеличение количества белка на 21% к 30-м суткам при действии относительно малых доз облучения (0.25 и 0.5 Гр) может свидетельствовать о восстановлении белоксинтезирующей функции печени к концу первого месяца после облучения. При облучении высокой дозой (5.0 Гр) репаративные процессы, вероятно, еще не завершены. Одновременно с повышением содержания ДНК отмечается увеличение количества холестерина в печени на 27-46% при действии всех доз облучения. Возможно, холестерин играет важную роль в механизмах физиологической и репаративной регенерации после облучения. К 30-м суткам содер-

вание холестерина возвратилось к исходному уровню.

Применение танафлона и флакозида у интактных животных вызвало повышение содержания холестерина в печени на 24% и 38% соответственно, возможно, за счет усиления его синтеза. Препарат ЭФЛ вызвал снижение содержания холестерина в печени после облучения всеми дозами и у интактных животных в 2.1-2.3 раза и содержание фосфолипидов в 1.3-1.5 раза. Возможно, данный эффект связан с выведением холестерина в составе липопротеиновых комплексов, а дополнительное введение фосфолипидов может угнетать синтез собственных липидов печени. Флакозид оказался эффективным при действии 0.5 Гр и вызвал снижение содержания холестерина в 1.7 раза и повышение фосфолипидов в 1.3 раза. При остальных дозах облучения флакозид не оказал существенного влияния на обмен липидов. Применение анафлона снизило содержание холестерина в печени при дозе 1.0 Гр

1.2 раза и фосфолипидов в 1.2 и 1.6 раза при облучении дозами 1.0 и 5.0 Гр соответственно. Препараты практически не влияли на уровень общих липидов в печени облученных животных. Введение танафлона и флакозида интактным животным вызвало повышение содержания ДНК в 1.2-1.4 раза и параллельное незначительное увеличение количества белка. Необходимо отметить, что изменение содержания холестерина при применении препаратов (также как и при действии облучения) сопровождалось аналогичным изменением в содержании К, что предполагает наличие взаимосвязи между холестериновым обменом и регенерационными процессами.

При оценке действия радиации на процессы репаративной регенерации установлено, что облучение в дозе 0.5 Гр на 1-е сутки увеличивает содержание РНК и ДНК в гомогенатах и ядерной фракции клеток печени на 17-21%, что говорит о возможном стимулирующем влиянии данной дозы на обмен нуклеиновых кислот в печени. Исследование удельной радиоактивности ДНК подтвердило данное предположение: скорость включения меченого ³H-тимидина ^{или} ³H-урацила на меченого в 54% - 58% в ядрах печени облученных в дозе 0.25 и 0.5 Гр животных. К 6-м суткам после облучения в дозе 0.25 Гр в гомогенатах уменьшается содержание ДНК и К в 1.3-1.5 раз, что может свидетельствовать о замедлении процессов репликации и транскрипции в гипертрофическую фазу регенерации. Воздействие дозы 0.5 Гр не изменило содержание нуклеиновых кислот в гомогенатах, но снизило содержание РНК в ядрах на 29%. Применение танафлона и флакозида после облучения в дозе 0.25 Гр вызвало на 1-е сутки после гепатэктомии повышение содержания ДНК 30-32% и 11-19% соответственно в гомогенатах и ядрах, а флако-

зид увеличил и содержание РНК на 16% в гомогенатах и 35% в ядрах. Исследование удельной радиоактивности ДНК показало, что на фоне повышенного содержания ДНК в гомогенатах и ядрах, применение те нафлона вызвало уменьшение включения крыс дозой 0.5 Гр ^{при облучении} снижении удельной радиоактивности наблюдалось при использовании обоих препаратов на 47-52%. К 6-м суткам регенерации действие препаратов на содержание нуклеиновых кислот оказалось однотипным: снижены содержания РНК в ядрах на 13-52% без изменения в гомогенатах.

Для функциональной оценки печени исследовались показатели липидтранспортной системы (основные компоненты которой синтезируются в печени) после облучения и воздействия препаратов. Регенерация после облучения в диапазоне доз 0.25-5.0 Гр протекает на фоне гиперхолестеринемии. Уровень общего холестерина повышен на 22-38 и обусловлен увеличением ХС-ЛПНП при облучении в дозе 0.25 Гр на 413%, 0.5 Гр - на 263%, 1.0 Гр - на 213%, 5.0 Гр - на 113% при одновременном снижении содержания ХС-ЛПВП на 32-48%. Увеличение содержания атерогенных липопротеинов можно объяснить, если предположить нарушение рецепторного захвата ЛПНП поврежденной ионизирующей радиацией печенью. Этому процессу может способствовать также и изменение белково-липидного состава апо-В содержащих липопротеинов: увеличивается количество липидов при облучении дозой 1.0 Гр - в 1.7 раза, 0.5 и 5.0 Гр - в 2.8 раза, 0.25 Гр в 7.4 раза. Перераспределение холестерина вызвало при всех дозах облучения увеличение индекса атерогенности в 2.6-4.1 раз. Отмечалось увеличение в содержании белка в ЛПВП на 36% при облучении 0.25 Гр и снижение на 74% при облучении 1.0 Гр. Полученные результаты подтверждают концепцию о радиационно-индуцированной дислипидопротеинемии, развивающейся на 17-е сутки после облучения (А. А. Чиркин, Н. Ю. Коневалова, 1989-1994), что может быть связано с нарушением обмена липидов в печени.

Из применяемых препаратов, наибольшей эффективностью обладал ЭФЛ, которые, введенные в дозе 300 мг/кг, предотвращали развитие дислипидопротеинемии. Содержание общего холестерина в сыворотке уменьшалось на 12-32% при облучении дозами 0.25-5.0 Гр, за счет уменьшения холестерина атерогенных классов липопротеинов при дозах облучения 0.25 Гр на 91%, 0.5 Гр - 176%. При увеличении дозы облучения эффект снижения уровня холестерина атерогенных классов липопротеинов становился менее выраженным и составил 7% при дозе облучения 1.0 Гр, а при действии высокой дозы облучения 5 Гр отмечалось повышение ХС-ЛПНП на 10%. Возможно, высокая доза облуч

ния вызывает глубокие поражения печени, которые не могут быть нормализованы эссенциальными фосфолипидами. Гипохолестеринемический эффект танафлона проявлялся при применении после облучения в дозах 0.25 и 5.0 Гр: уровень холестерина уменьшился на 93% и 54% соответственно. Однако, при дозе 0.25 Гр отмечалось значительное снижение ХС-ЛПВП на 114%. Необходимо отметить, что данный препарат изменял белково-липидный состав атерогенных липопротеинов, снижая содержание липидов при облучении всеми дозами, кроме 0.5 Гр, в 4.5-5.7 раза. Это привело к повышению белково-липидного коэффициента в апо-В содержащих липопротеинах в 1.9-8.3 раза во всем диапазоне доз облучения. Такое изменение состава данного класса липопротеинов может способствовать лучшему рецепторному захвату их клетками. Танафлон не оказывал влияния на белково-липидный состав ЛПВП. Флакозид усиливал атерогенные изменения в липидном спектре сыворотки крови при применении после облучения дозой 0.25 Гр: уровень ХС-ЛПВП снизился на 173%, а ХС-ЛПОНП увеличился на 30%. Возможно, наблюдается синергизм в действии облучения и данного препарата. Флакозид оказывает нормолипидемическое действие при облучении выше 0.5 Гр: общий холестерин сыворотки снижается до уровня интактных животных; ХС-ЛПВП повышается на 28-50% в диапазоне доз 0.5-5.0 Гр; при дозе облучения 0.5 и 1.0 Гр содержание ХС-ЛПНП резко уменьшается на 550% и 810% соответственно, а при облучении 5.0 Гр на 103 % снижен уровень ХС-ЛПОНП. В составе апо-В содержащих липопротеинов уменьшалось содержание белка при всех дозах, кроме 1.0 Гр, в 2.0 и 2.2 раза (0.25 и 0.5 Гр) и в 7.5 раза при дозе 5.0 Гр.

Предварительное облучение в дозе 0.25 Гр вызывает после гепатэктомии повышение содержания общего холестерина сыворотки на 43% по значениям интактных животных за счет увеличения ХС-ЛПОНП на 50% и ХС-ЛПНП на 36%, что приводит к увеличению индекса атерогенности в 2 раза. Возможно, данная доза облучения стимулирует холестериногенез в печени. В составе ЛПВП на 68% увеличено содержание белка. При увеличении дозы облучения до 0.5 Гр регенерация протекала на фоне выраженной гипохолестеринемии и холестериновый профиль сыворотки не отличался от такового при регенерации неповрежденной печени. Возможно, увеличение дозы облучения привело к дополнительным повреждениям структуры печени и задержке холестерина для восстановления мембран.

В следующей серии опыта была поставлена задача оценить влияние длительного воздействия фактора-активатора свободно-радикаль-

ного окисления - алкоголя - на регенерацию печени и показателя липидтранспортной системы сыворотки крови.

Хроническая алкогольная интоксикация привела к достоверно, хотя не очень выраженному уменьшению содержания РНК в гомогенатах и ядрах печени на 12% и 19% соответственно. Применение ЭФЛ в дозе 300 мг/кг массы привело к увеличению уровня РНК на 36% в гомогенатах и 23% в ядрах. Возможно, длительное применение алкоголя приводит к ингибированию транскрипции и биосинтеза белков (А. 1988).

Изменения в содержании нуклеиновых кислот на 1-е и 6-е сутки после ЧЭ на фоне хронической алкогольной интоксикации по сравнению с интактными животными были аналогичны наблюдаемым при регенерации изначально неповрежденной печени: на 1-е сутки снижены содержания ДНК в гомогенатах и ядрах на 22% и 24% соответственно и повышение РНК на 26%; на 6-е сутки - повышение уровня РНК в обеих фракциях на 18%. Обнаружено снижение удельной радиоактивности ДНК в 2 раза на 1-е сутки и ее увеличение в 1.5 раза на 6-е сутки регенерации. Можно думать, что хроническая алкогольная интоксикация ингибирует и увеличивает время регенерации печени после гепатэктомии (А.М. Diehl, 1990). Применение эссенциальных фосфолипидов снизило содержание РНК в гомогенатах на 13%, а в ядрах - на 26% в первые сутки регенерации. Удельная радиоактивность ДНК в 1-е сутки была снижена в гомогенатах на 99% без изменения в ядрах, а на 6-е сутки - на 83% по сравнению с алкоголизированными животными, но не отличалась от удельной радиоактивности ДНК поврежденной печени. Можно предположить, что эссенциальные фосфолипиды ускоряют регенерацию в гипертрофическую фазу регенерации. Танафлон в 1-е сутки регенерации вызвал снижение содержания РНК в гомогенатах на 11% и увеличение содержания ДНК на 15%, на 6-е сутки - снижение содержания РНК в ядрах на 19%. Можно предположить, что препарат ингибирует процесс транскрипции и выход РНК в цитозоль. Применение танафлона привело к снижению удельной радиоактивности ДНК в 2.8-3.1 раза в обеих фракциях на 1-е сутки регенерации и в 3.2 раза в ядерной фракции на 6-е сутки, т.е. танафлон усугубляет ингибирующее влияние алкоголя на регенерацию печени. Флакозид не изменил содержание нуклеиновых кислот, удельную радиоактивность ДНК в регенерирующей печени на 1-е и 6-е сутки, но, несмотря на увеличение содержания ДНК в гомогенатах и ядрах на 15%, удельная радиоактивность ДНК была значительно снижена к 6-м суткам в 3.4 раза в гомогенатах и в 2.1 раза в ядрах.

позволяет думать, что флакозид ингибирует регенерацию печени в гипертрофическую фазу регенерации.

Исследование состояния липидтранспортной системы при острой алкогольной интоксикации показало уменьшение на 54% содержания ХС-ЛПВП при одновременном повышении уровня ЛПНП и ЛПОНП на 42%, общих липидов сыворотки и триацилглицеринов в 3 раза. Повышение уровня холестерина ЛПНП и ЛПОНП возможно связано с недостаточной активностью липолитических ферментов, либо со снижением рецепторного захвата их клетками печени (как и при остром воздействии тетрахлорметана). Увеличивается содержание белка в 1.3 раза и уменьшается содержание липидов в 1.5 раза в составе апо-В содержащих липопротеинов. В составе ЛПВП отмечается противоположный эффект: увеличение содержания липидов в 1.5 раза и незначительное увеличение количества белков. Результаты показали, таким образом, что острая алкогольная интоксикация оказывает проатерогенный эффект, что согласуется с результатами других исследователей (Г.Х.Божко, 1992, Д.И.Бельченко, 1988).

Хроническая алкогольная интоксикация вызвала снижение уровня общего холестерина сыворотки на 15%, за счет уменьшения ХС-ЛПОНП на 54%. Возможно, хроническая алкогольная интоксикация снижает синтез ЛПОНП печенью и экспорт их в кровь, что подтверждается уменьшением содержания холестерина в печени на 12%. Уменьшения содержания холестерина можно объяснить уменьшением его синтеза, либо повышенным использованием его для восстановления мембран, поврежденных продуктами метаболизма этанола (B.G.Devi, 1993). Поскольку уровень триацилглицеринов сыворотки уменьшился в 1.6 раза, а в печени не изменился; можно думать об активации алкоголь липопротеинлипазы (P.T.Williams, 1985, M.Valimaki, 1986). В составе ЛПВП увеличилось на 32% содержание пальмитоолеиновой кислоты. В составе апо-В содержащих липопротеинов отмечалось увеличение липидов в 2.2 раза, пальмитоолеиновой и эйкозатриеновой кислот на 47% и 50% соответственно и уменьшение содержания полиненасыщенных жирных кислот - линолевой на 46%, арахидоновой на 31%. Снижение содержания полиненасыщенных жирных кислот может привести к изменению свойств мембран. Наблюдаемые изменения могут быть результатом активации ПОЛ, вызываемого этанолом (P.V. McCay, 1992). Препарат ЭМ в дозе 100 мг/кг усилил гипохолестеринемический эффект, вызванный алкоголем и уменьшил содержание общего холестерина сыворотки на 28% за счет уменьшения в 1.6 раза ХС-ЛПНП. При применении препарата в дозе 300 мг/кг массы уровень холесте-

рина сыворотки повысился до значений интактных животных и был обусловлен увеличением на 34% ХС-ЛПВП и на 25% ХС-ЛПОНП, что может быть связано с нормализацией функции печени и повышенным синтезом данных классов липопротеинов. Снижение на 39% уровня ХС-ЛПНП является, вероятно, результатом улучшения рецепторопосредованного захвата липопротеинов клетками, чему может способствовать повышение на 24% содержания белка в атерогенных липопротеинах. Препарат способствовал нормализации жирнокислотного состава ЛПНП, снижению в 1.7-2.2 раза индекса атерогенности.

При хронической алкогольной интоксикации регенерация печени на 1-е сутки протекала на фоне более глубокой гипохолестеринемии (уровень холестерина уменьшился на 157% по сравнению с интактными животными и составил 67% от контроля), и был обусловлен уменьшением содержания ЛПВП в 8 раз. Возможно, длительное применение алкоголя вызывает более глубокие нарушения структуры печени, для восстановления которых необходимо большее количество холестерина и, следовательно, замедляется синтез липопротеинов. В составе ЛПВП отмечается увеличение на 166% содержания белков без изменения количества липидов, что характерно для насыщеных липопротеинов. В составе апо-В содержащих липопротеинов изменений не наблюдалось. К 6-м суткам уровень холестерина повышается и достигает значений интактных животных за счет увеличения на 41% ХС-ЛПОНП. Учитывая повышение в 2.4 раза уровня триацилглицеринов можно предположить снижение активности липолитических ферментов. В составе ЛПВП отмечалось снижение количества белка, что, вероятно, является результатом задержки этанолом восстановления белоксинтезирующей функции печени. Введение ЗЭМ привело к увеличению содержания холестерина сыворотки в 1.9 раза за счет увеличения в 3 раза количества ХС-ЛПВП и в 1.4 раза ЛПОНП. В составе ЛПВП увеличивается на 27% содержание липидов, что можно объяснить включением ЗЭМ в их состав. В сыворотке отмечается гипертриацилглицеринемия, что объясняется увеличением ЛПОНП. К 6-м суткам содержание сывороточного холестерина не отличалось от значений интактных животных, но отмечалось увеличение в 2.5 раза ХС-ЛПНП и снижение уровня триацилглицеринов в 1.5 раза, что предполагает активацию синтеза ЛПВП из ТГ-богатых липопротеинов. В белково-липидном составе ЛПВП и апо-В содержащих липопротеинов изменений не наблюдалось.

Применение флаксонида не вызвало изменений в липидном спектре сыворотки крови на 1-е сутки, а танафлон повысил содержание холестерина на 36% и снизил количество белка на 71% в составе ЛПВП.

и-м суткам уровень холестерина при применении обоих препаратов отличался от контроля, но повысились количество ЛПВП на 44% при применении танафлона и на 39% - флакозида. При этом танафлон повысил содержание ЛПНП на 74% и уменьшил количество ЛПОНП и триглицеридов на 45%, что может говорить об усилении липолиза ЛПНП. Возможно, танафлон, являясь желчегонным препаратом, активирует синтез холестерина печенью, что может вызвать снижение аффинности рецепторов к апо-В содержащим липопротеинам и, как следствие, накопление ЛПНП. Действие флакозида проявлялось в увеличении на 39% ЛПВП, содержащих повышенное количество белка (на 27%), характерно для насыщенных форм липопротеинов.

Поскольку танафлон и флакозид оказывали ингибирующее влияние на регенерацию печени, был проведен тест на цитотоксичность с использованием систем *in vitro*. Исследование цитотоксичности показало, что эссенциальные фосфолипиды не оказали влияния на рост клеток L-929 и L-41. Танафлон и флакозид проявили цитотоксический эффект для клеток L-929, начиная с дозы 200 мкг/мл: рост клеток составил 66.7% и 42.5% от контроля соответственно. Цитотоксический эффект носил дозозависимый характер и при дозе 400 мкг/мл для клеток составил 47.9% и 33.1% соответственно. К 4-му дню выращивания цитотоксический эффект танафлона стал менее выраженным (возможно, клетки несколько "адаптировались" к данному препарату). Флакозид еще более подавлял рост клеток и их количество составило 30.3% от контроля. При уменьшении количества сыворотки в среде (0.5%) цитотоксический эффект флакозида стал менее выраженным. Возможно, в сыворотке содержатся факторы, способные усилить цитотоксический эффект флакозида. Обнаружено, что танафлон также цитотоксичен для клеток L-41, которая носила дозозависимый и сатирующий от времени характер и к 4-м суткам рост клеток составил 76.9%, 37.7% и 12.03% при использовании доз: 200 мкг, 400 мкг/мл и 1000 мкг/мл соответственно. Флакозид не обладал цитотоксичностью для данного типа клеток. Оба препарата не являлись факторами некроза опухоли перитонеальных мезотелиоцитов. Показано, что цитотоксический эффект препаратов обусловлен ингибированием синтеза нуклеиновых кислот. При констатировании на клетках L-929 выделено, что флакозид ингибирует синтез ДНК приблизительно в одинаковой степени при всех исследуемых дозах - 64-72%, а РНК - на 92.5-94.5%. При действии танафлона отмечался дозозависимый эффект. На клетках L-41 флакозид стимулировал синтез ДНК при всех дозах на 200% и РНК при использовании доз 200

мкг/мл и 400 мкг/мл на 40-50%. Танафлон ингибировал синтез нуклеиновых кислот и при использовании клеток L-41: синтез ДНК составил при дозах 200 мкг/мл, 400 мкг/мл и 1000 мкг/мл соответственно 42.2%, 2.63% и 3.57%, а РНК - 26.24%, 6.36% и 3.69%. Таким образом, танафлон и флакозид обладают прямой цитотоксичностью в следующих дозах: танафлон - для обеих клеточных линий, флакозид только для L-929, обусловленной ингибированием синтеза нуклеиновых кислот.

ВЫВОДЫ.

1. Регенерация печени в условиях острой интоксикации тетрахлором характеризуется более высоким содержанием РНК в гомогенате и ядрах гепатоцитов и снижением удельной радиоактивности ДНК гипертрофическую фазу процесса. Гепатотропные препараты танафлон и флакозид оказывают ингибирующее влияние на обмен нуклеиновых кислот в митотическую фазу регенерации печени.
2. При операции частичной гепатэктомии установлены структурно-функциональные изменения гепатоцитов, инициированные введением тетрахлорметана и вызвавшие гиперхолестеринемия за счет задержки в крови атерогенных классов липопротеинов. Танафлон и флакозид препятствуют развитию гиперхолестеринемии и, сохраняя уровень холестерина ЛПВП в митотическую фазу регенерации, способствуют накоплению атерогенных классов липопротеинов в гипертрофическую фазу регенерационного процесса.
3. В периоде максимального развития транзиторной радиационно-индуцированной дислипидемии выявлены признаки биохимического стеатоза печени (17 сутки, 0.5-5.0 Гр), синхронное повышение содержания холестерина и ДНК в печени. Предварительное гамма-облучение модифицирует действие гепатопротекторных препаратов на содержание липидов и нуклеиновых кислот в печени.
4. Ионизирующее излучение в дозах 0.25 и 0.5 Гр стимулирует биосинтез ДНК в митотическую фазу регенерации печени и замедляет нормализацию изученных параметров обмена нуклеиновых кислот в перитрофическую фазу. Танафлон и флакозид частично снимают эффект облучения только в митотическую фазу регенерации печени.
5. Частичная коррекция радиационно-индуцированной дислипидемии достигается с помощью танафлона только при высокой дозе облучения (5 Гр). Флакозид оказывает нормолипидемическое действие при внешнем гамма-облучении в дозах выше 0.5 Гр. При дозе 0.25 Гр флакозид усиливает гиперхолестеринемические эффекты облучения.

репарат эссенциальных фосфолипидов препятствует развитию радиационно-индуцированной дислипидотеинемии в диапазоне доз облучения 0.25-5.0 Гр.

. Репаративная регенерация печени у крыс предварительно облученных в дозе 0.25 Гр протекает на фоне нормохолестеринемии, а в дозе 0.5 Гр - гипохолестеринемии. Препараты танафлон и флакозид, введенные облученным крысам до операции частичной гепатэктомии, не оказали существенного влияния на изученные параметры липидтранспортной системы.

. При хронической алкогольной интоксикации уменьшается содержание РНК в гомогенатах и ядрах клеток печени. Препарат эссенциальных фосфолипидов предотвращает этот эффект алкоголя. По включению Н-тимидина в ДНК доказано, что предварительное введение алкоголя замедляет процессы репаративной регенерации в печени. Препарат эссенциальных фосфолипидов стимулирует регенерационные процессы в печени крыс, длительно получавших алкоголь, в гипертрофическую фазу; флакозид, уменьшая синтез ДНК в гипертрофическую фазу регенерации, не влиял на него в митотическую фазу. Танафлон усугубляет тормозящее регенерацию действие алкоголя.

. При острой интоксикации этанолом происходит перераспределение холестерина между фракциями липопротеинов по атерогенному типу. хроническая алкогольная интоксикация характеризуется гипохолестеринемией, гипотриацилглицеринемией и снижением уровня полиненасыщенных жирных кислот (линолевой и арахидоновой) в составе ЛПВП. репарат эссенциальных фосфолипидов (300 мг/кг) оказывает нормализующее влияние на химический состав и соотношение основных классов липопротеинов при хронической алкогольной интоксикации.

. Репаративная регенерация печени у крыс после хронической алкогольной интоксикации протекает в митотическую фазу на фоне выявленной гипохолестеринемии за счет уменьшения количества ЛПВП; выявлены изменения состава ЛПВП (по насцентному типу). В гипертрофическую фазу регенерации отмечено накопление ЛПОНП в крови. репарат эссенциальных фосфолипидов способствовал нормализации некоторых параметров липидтранспортной системы в гипертрофическую фазу регенерации печени. Танафлон усиливал накопление атерогенных антиатерогенных классов липопротеинов, а флакозид не оказывал видимого эффекта на показатели липидтранспортной системы.

О. Прямой цитотоксический эффект танафлона выявлен для линий леток L-929 и L-41, а флакозида - только для L-41. Препарат эссенциальных фосфолипидов не обладает прямой цитотоксичностью. Все

изученные препараты не влияют на секрецию макрофагами фактора некроза опухоли, а их свойство подавлять рост клеток связано ингибированием синтеза нуклеиновых кислот.

5

Практические рекомендации.

1. При использовании гепатотропных препаратов в условиях токсического алкогольного или радиационного поражения печени следует учитывать возможность аддитивного негативного действия повреждающих агентов и гепатотропных фармпрепаратов.
2. Для оценки предполагаемой эффективности гепатотропного препарата рекомендуется тест цитотоксичности с использованием культуры клеток, способных и неспособных к метаболизированию этого гепатотропного препарата.
3. Среди испытанных гепатотропных препаратов наиболее эффективны является препарат эссенциальных фосфолипидов (действующее начало — липостабил и эссенциале), способный оказывать положительное влияние как на метаболизм нуклеиновых кислот в печени, так и на состояние липидтранспортной системы в кровеносном русле.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Каявалова Н. Ю., Данчанка Е. О., Чиркина И. А., Чиркин А. А. Эстерификация халестерину у кровяносном русле при регенераторна гіпертрафіі печені у пацукоу // Вєсці АН БССР, сер. біял. навуц, 1989. - № 4. - с. 86-90.
2. Чиркин А. А., Воронцов Г. Г., Гребенников И. Н., Данченко Е. О. др. Радиационно-индуцированная дислипидотемия и "эссенциальные фосфолипиды" // "Эссенциальные фосфолипиды". Липостабил. Материалы научной конференции 11-12 ноября 1992 года, М.: Рок-Пулен Рорер, 1992., с. 107-115.
3. Данченко Е. О., Осочук С. С. Действие биофлавоноидов на обмен нуклеиновых кислот в регенерирующей печени крыс при активации процессов свободно-радикального окисления // Влияние загрязнителей радионуклидами окружающей среды на здоровье населения. - Сб. науч. трудов. - Витебск, 1993. - С. 31-37.
4. Чиркина И. А., Ольшаникова В. В., Осочук С. С., Данченко Е. О. Особенности физиологической и репаративной регенерации печени облученных крыс // Там же, С. 65-69.
5. Орлова Л. Г., Данченко Е. О. Обмен липидов в печени при экспериментальном радиационном поражении // Там же, С. 53.
6. Chirkina I. A., Danchenko E. O., Olshannikova V. V. Liver ce

proliferation and its pharmacological correction under gamma-irradiation //Hepatology conference " Interdisciplinary problems of liver transplantation", 1994, Szczecin, P.27.

7. Abakumova O.Y., Chirkin A.A., Fedorova L.N., Danchenko E.O. et.al. Hepatotrophic growth factor isolated from pancreatic and liver cell stimulate rat liver regeneration // Там же. С. 23.

8. Chirkin A.A., Abakumova O.Y., Konevalova N.Yu., Danchenko E.O. et.al. Serum lipid transport system state and liver growth regeneration //Там же. С.26.

9. Chirkin A.A., Abakumova O.Yu., Konevalova N.Yu., K.-J.Gundermann, Danchenko E.O. Liver growth regulation and serum lipid transport system state //Falk Symposium N 78 Cytokines and the liver, 1994, P.58.

10. Chirkin A.A., Abakumova O.Yu., Konevalova N.Yu., Danchenko E.O. Serum lipid transport system state and liver growth regulation //J.Hepatology, 1994.-vol.21,Suppl.1.-S.153.

11. Abakumova O.Yu., Chirkin A.A., Kutsenko N.G., Danchenko E.O. et.al. Hepatotrophic growth factor isolated from pancreatic and liver cell stimulate rat liver regeneration //J.Hepatology, 1994.-vol.21,Suppl.1.-S.152.

12. Орлова Л.Г., Данченко Е.О. Влияние липостабила на обмен липидов в печени при экспериментальном радиационном поражении //Актуальные вопросы гепатологии.-Тез.докл. Первого Белорусского конгресса гепатологов. - Гродно, 1994., С.30.

13

Ответственный за выпуск Данченко Елена Олеговна
 Подписано в печать "9" ноября 1994 г. Заказ N 133
 Тираж 100 экз. Объем 1.0 п.л. Формат 1/16 Ротопринт
 ВГМИ. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Бесплатно