

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

АССОЦИАЦИЯ ПАТОФИЗИОЛОГОВ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

БАГАУТДИНОВ А. М.

**ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ
НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ
У СВИНЕЙ**



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
БАШКОРТОСТАНА
ИЗДАТЕЛЬСТВО
Уфа – 2010

УДК 615.272.275:636.4
ББК 52.817.172+48.712.5
Б 14

Рецензент: заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат премии правительства РФ, доктор биологических наук, профессор Тельцов Л.П.

Байматов В.Н., Багаутдинов А.М., Байматов Н.В., «Механизмы коррекции свободнорадикального окисления антиоксидантами», Монография. Издательство «Здравоохранение Башкортостана». Уфа, 2010. – 116 с.

Ответственный за выпуск: кандидат ветеринарных наук Мингазов И.Д.

Монография рассмотрена и рекомендована к опубликованию Президиумом ассоциации патофизиологов РФ при РАМН (протокол № 3 от 7 июня 2008 года).

В монографии представлены современные данные о свободнорадикальном окислении у животных и человека в норме и при патологии. Показаны механизмы коррекции гепатопротекторами нарушений функции печени расторопшей пятнистой, карсилум, оксиметилурацилом, сантохином. Приведены морфологические и биохимические изменения при этой патологии. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике, научно – исследовательской и учебной работе.

© Байматов В.Н., Багаутдинов А.М., Байматов Н.В., 2010.
© Издательство «Здравоохранение Башкортостана», 2010

БАГАУТДИНОВ А. М.

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ У СВИНЕЙ

БАГАУТДИНОВ

Айдар Маратович – доктор ветеринарных наук, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности ФГОУ ВПО « Башкирский государственный аграрный университет». Его работы известны в области патологии печени у животных. Им опубликовано около 100 научных работ, в центральных изданиях РФ и отраслевых академических изданиях. Багаутдинов А.М. соавтор монографии « Морфофункциональные изменения в печени животных после действия ксенобиотиков», Уфа, 2001.

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел.: (347) 250-81-20;
тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 01.04.2010 г.г.
Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 1,89.
Тираж 100. Заказ № 513.

T. Nakamiira, A. Jchihara // *Exp. Cell. Res.* – 1987. – Vol. 172, № 1. – P. 228–242.

227. Stimulation Lof liver regeneration and function of Recombinant human hepatocyte grown factor / M. Kaibori, A.N. Kwon, M. Nakagawa [et al.] // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 27, № 2. – P. 381–390.

228. The hepatic microcirculation in experimental cirrhosis. A scanning electron microscopy study of microcorrosion casts / E. Gaudio, L. Pannarale, M. Ripani [et al.] // *Scannfng. Microsc.* – 1991. – Vol. 5, № 2. – P. 495–502.

229. The presence of collagenas in Kupffer cells ofthe rat liver / K. Fujiwara, T. Sakai, T. Oda, S. Igarashi // *Biochem and Biophys. Res. Corn.* – 1973. – Vol. 54, № 2. – P. 531–537.

230. Tissue distribution quantitation and proliferation kinetics of fat-storing cells in carbon tetrachloride-injured rat liver / A. Gererts, J.M. Lazou, P. De-Bleser, E. Wisse // *Hepatology.* – 1991. – Vol. 13, № 6. – P. 1193–2002.

231. Treatment rats with epidermal growth factor and insulin accelerates liver DNA synthesis after partial hepatectomy / M. Hashimoto, P.C. Kothary, F.E. Eckhauser, S.E. Raper // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – Vol. 13, № 212. – P. 1259–1265.

232. Uchida, T. The nature and origin of proliferated bile ductules in alcoholic liver disease / T. Uchida, K.L. Peters // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1983. – Vol. 79, № 3. – P. 326–333.

233. Van Furth R. Cells of the mononuclear phagocyte system: nomenclature in terms sites and condidition / R. van Furth // *Mononuclear Phagocytes. Functional. Aspects* / ed. by R. van Furth. – Boston, 1980. – P. 1–30.

234. Vitalis, B. The effect of a long-term CC1₄ action on the DNA content of rat liver cell nuclei. A cytophotometric study / B. Vitalis // *Folia Histochem. Cytochem.* – 1975. – Vol. 13. – P. 207–212.

235. Zimmerman, H.J. *Hepatotoxicity.* – N. Y.: Aphleton-Century Crofits, 1978. – 530 p.

236. Zinc supplementation in experimental liver cirrhosis: a morphological, structural and ultrastructural study / E. Gaudio, L. Pannarale, A. Franchitto, O. Rigio // *Int. J. Exp. Pathol.* – 1993. – Vol. 74, № 5. – P. 463–469.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА	– антиокислительная активность
АПК	– агропромышленный комплекс
АФК	– активные формы кислорода
БАД	– биологически активная добавка
БАВ	– биологически активные вещества
КРС	– крупный рогатый скот
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МДА	– малоновый диальдегид
МС	– модельная система
НСМО	– нижняя свободная молекулярная орбиталь
ОАК	– общий анализ крови
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
pH	– кислотность
СРО	– свободнорадикальное окисление
ЭПС	– эндоплазматическая сеть

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	5
1.1. Молекулярные механизмы метаболизма ксенобиотиков	–
1.2. Пути коррекции токсических поражений печени в эксперименте и клинике	7
1.3. Проблема патологии печени	–
1.4. Экспериментальный гепатоз у лабораторных животных	8
1.5. Обогащение кормов сантохином	9
1.6. Хемилюминесценция биологического материала. Теоретические и практические аспекты проблемы	14
1.7. Хемилюминесценция крови и клеток в присутствии люминола	19
1.8. Изменения хемилюминесценции в модельных системах	27
2.1. Морфологические изменения у свиней при экспериментальном гепатозе	30
2.2. Ультраструктура гепатоцитов у свиней при интоксикации тетрахлорметаном	56
2.3. Свободнорадикальное окисление в крови, печени, почках свиней в норме, при отравлении тетрахлорметаном и коррекции сантохином	64
3.1 Причины развития и методы выявления токсических поражений печени	91
Список литературы	93

makes extensive hepatectomy possible in cirrhotic rats / T. Kaido, A. Yoshikawa, S. Seto [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28, № 3. – P. 756–760.

216. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasm's / P.A. Hall, D.A. Levison, A.L. Woods [et al.] // *J. Pathol.* – 1990. – Vol. 162. – P. 285–294.

217. Proliferating cell nuclear antigen, plasma fibronectin, and liver regeneration rate after seventy percent hepatectomy in normal and cirrhotic rats / K. Chijiwa, K. Nacano, N. Kameoka [et al.] // *Surgery*. – 1994. – Vol. 116, № 23. – P. 544–549.

218. Pulverulent alloplant as a new bioimmunomodulator / E.R. Muldashev, S.V. Sibiryak, S.A. Mnslimov [et al.] // *Arch. Pharm.* – 1998. – Vol. 358, № 1. – P. 729.

219. Quantitative analysis of glycogen content in hepatocytes of portal and central lobule zones of normal human liver in patients with chronic hepatitis of different etiology / M.V. Kudryavtseva, G.A. Sakuta, A.D. Skorina [et al.] // *Tissue Cell*. – 1996. – Vol. 28. – P. 279–285.

220. Rapeseed diet and hepatocyte hypertrophy: an experimental morphometric study / M. Alvizoun-Mimos, A. Angeies-Angeles, H. Orozco-Esteves, J. Larri-va-Sand // *Rev. Invest. Clin.* – 1992. – Vol. 44, № 2. – P. 187–192.

221. Robenek, H. Carbon tetrachloride induced proliferation of tight junctions in the rat liver as revealed by freeze fracturing / H. Robenek, H.A. Themann, J. Ott // *Eur. J. Cell Biol.* – 1979. – № 20. – P. 62–70.

222. Rolling review: the treatment of major complications of cirrosis / J. Bosch, J. Bmix, A. Mas [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1994. – Vol. 8. – P. 639–657.

223. Saez, J.C. Carbon tetrachloride at hepatotoxic levels blocks reversibly gap junctions between rat hepatocytes / J.C. Saez, M.L. Bennett, D.C. Spray // *Science*. – 1987. – Vol. 236, № 22. – P. 967–969.

224. Schaffner, F. Capilarization of hepatic sinusods in man / F. Schaffner, H. Popper // *Gastroenterology*. – 1963. – Vol. 44, № 3. – P. 239–242.

225. Shekhter, A.B. Connective tissue as an integral system (role of cell-cell and cell-matrix interactions) / A.B. Shekhter // *Connect. Tiss. Res.* – 1986. – Vol. 15. – P. 23–31.

226. Shimaoka, S. Stimulation of growth of primary cultured adult rat hepatocies without growth factors by coculture with nonparenchimal liver cells / S. Shimaoka,

hotic and non-cirhotic rats / T.L. Hwang, H.C. Yu, P.C. Chen, M.F. Chen // Res. Exp. Med. (Berl.). – 1995. – Bd. 195, № 4. – S. 201–208.

205. Martinez-Hernandez, A. The role of capillarization in hepatic failure: studies in carbon tetrachloride-induced cirrhosis / A. Martinez-Hernandez, J. Martinez // Hepatology. – 1991. – Vol. 14, № 5. – P. 864–874.

206. Matsumoto, K. Hepatocyte growth factor: molecular structure, roles in liver regeneration, and other biological functions / K. Matsumoto, T. Nakamura // Crit. Rev. Oncol. – 1992. – Vol. 3. – P. 27–54.

207. Matsumoto, K. HGF: its organotrophic role and therapeutic potential / K. Matsumoto, T. Nakamura // Ciba Found Symp. – 1997. – Vol. 212. – P. 198–211.

208. Meyer, D. Intracellular communication in normal and regenerating rat liver / D. Meyer, B. Yancey, J.P. Revel // J. Cell Biol. – 1981. – Vol. 91. – P. 505–523. – Defensinof of the sinusoidal endothelial cell in a rat model of cirrh / T. Mon, T. Qtsroue, Y. Sawa [et al.] // Hepatology. – 1993. – Vol. 17, № 5. – P. 891–897.

209. Mitochondrial structure and function in CC14-induced cirrhosis in the rat / S. Krahenbuhl, J. Reichen, A. Zimmermann [et al.] // Hepatology. – 1990. – Vol. 12, № 3. – P. 526–532.

210. Mover, F.H. Genetic variations in the fine structure and ontogeny of mouse melanin granules / F.H. Mover // Am. Zoologist. – 1966. – Vol. 6. – P. 43.

211. Nakayama S. A comparative study of human placenta hydrolysate (Laenec) by intravenous or subcutaneous injection on liver regeneration after partial hepatectomy in normal and CC14-induced cirrhosis rats / S. Nakayama, K. Kodama, K. Oguchi // Nippon Yakurigaku Zasshi. – 1989. – Vol. 94, № 5. – P. 289–297.

212. Pathomorphology of acute and chronic stages of CCl4-induced liver fibrosis: immunohistochemical and in situ hybridization studies / H. Herbst, S. Milani, O. Heinrichs, D. Schuppan // Z. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 30, № 1. – P. 21–28.

213. Perioperative continuous hepatocyte growth factor supply prevents post-operative liver failure in rats with liver cirrhosis / T. Kaido, S. Seto, S. Yamaoka [et al.] // J. Surg. Res. – 1998. – Vol. 1, № 2. – P. 173–178.

214. Phillips, M.I. Electron microscopy of liver cells in cirrotic nodules / M.I. Phillips, I.W. Steiner // Am. J. Path. – 1965. – Vol. 46, № 26. – P. 985–1005.

215. Portal branch ligation with a continuous hepatocyte growth factor supply

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из важнейших задач, стоящих перед животноводством, является выполнение государственных приоритетов по его укреплению, путем разработки новейших технологий для производства кормов, обеспечивающих здоровье животных и человека.

Даже в одном срезе, несмотря на малый размер его площади, удается выявить в дольках самые разные изменения: мелкокапельное ожирение, некроз и кровоизлияния. Жировое перерождение печени при интоксикациях с последующими кровоизлияниями в область некротизированной и перерожденной ткани установила Гордашевская В.И. (1950). Кроме того, у павших от токсической дистрофии печени поросят она обнаруживала гиперемированные лимфатические узлы, кровоизлияния в желудке, тонком и толстом отделах кишечника.

На сегодняшний день актуальна разработка современных технологий повышения биологической ценности кормов и их профилактического действия. Сантохин применяется в свиноводстве давно, к сожалению, его антиоксидантные свойства в модельных системах, влияние его на хемилюминесцентные свойства до конца не выяснены.

1.1. Молекулярные механизмы метаболизма ксенобиотиков

Доказательства активации ПОЛ при интоксикации тетрахлорметаном в микросомах печени изучены достаточно подробно Лебедевым С.П. (1980), Волковой Е.С. (2004). Отмечено увеличение количества диеновых конъюгатов в липидах субклеточных структур гепатоцитов, и в то же время отсутствие этого эффекта при гепатопротекции Ушаков В.Ф., Палиенко Л.Г., 1990. Как сообщает Мингазов Р.С. (2000), интенсивность ПОЛ в биомембранах определяется не только скоростью образования инициаторов перекисления, но и ан-

тиоксидантной системой клетки. Это имеет особое значение в патогенезе и определяет хирургический подход в лечении диффузных заболеваний печени. Чаще всего процессы СРО в организме начинаются с образования активных форм кислорода (АФК) – O_2^* – супероксидного анион радикала; O_2 – синглетной формы кислорода; OH^* – гидроксильного радикала; а также H_2O_2 – перекиси водорода. Они дают начало появлению активных форм хлора и азота – окисленных галогенов (ClO^* – гипохлорита и хлораминов), окислов азота, в частности, NO^* – оксида азота и $ONOO^*$ – пероксинитрита (Стальная И.Д., Гаришвили Е.Г., 1997).

В состав активного центра глутатионпероксидазы входит селен, микроэлемент, антиоксидантные свойства которого вызывают значительный интерес у исследователей. При химическом поражении печени показатели неферментативной антиоксидантной системы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-5-трансферазы неоднозначны (Marchenisi G., 1982). Локализованная в пероксисомах каталаза обеспечивает детоксикацию в супероксиддисмутазной реакции перекиси водорода (Рывняк В.В., 1990). Активность глутатион-5-трансферазы в печени крыс, отравленных тетрахлорметаном, наблюдал Сакута Г.А. (1997).

При интоксикации тетрахлорметаном возникают глубокие нарушения белоксинтезирующего аппарата плаценты. Клетки этого органа благодаря высокой функциональной активности микросомальных монооксигеназ могут служить дополнительной моделью для изучения роли микросом (Nakayama S.A., 1989).

Приведенный материал показывает, что тетрахлорметан и другие ксенобиотики в организме подвергаются сложным процессам биотрансформации с изменением молекулярных и структурно-функциональных возможностей многих органов и систем. В связи с этим коррекция токсических поражений печени и механизмов детоксикации является одной из актуальных проблем современной медицины.

192. Feroldi, J. Collagen fibrogenesis in the liver and fat-storing cells / J. Feroldi, Y. Mallet-Guy // Arch. Anat. Cytol. Pathol. – 1979. – Vol. 27, № 6. – P. 76–82.

193. Flisiak, R. Role of Ito cells in the liver function / R. Flisiak // Pol. J. Pathol. – 1997. – Vol. 48, № 23. – P. 139–145.

194. Geisler, A. The cellular reproduction in physiological and reparative liver regeneration / A. Geisler, K. Stiller, G. Machnic // Exp. Toxicol. Pathol. – 1994. – Vol. 46. – P. 247–250.

195. Gerhard, H. Wirkung einer zweiten CCl_4 – Intoxikation auf die CCl_4 – geschadigte Leber der Maus / H. Gerhard, B. Schultze, W. Maurer // Virchows Arch. B Cell Pathol. – 1972. – Vol. 10, № 3. – P. 184–199.

196. Grisham, J.W. A Morphologic Study of Desoxyribonucleic Acid Synthesis and Cell Proliferation in Regenerating Rat Liver / J.W. Grisham // Cancer Res. – 1962. – Vol. 22. – P. 842.

197. Hematopoietic stem cell transplants for autoimmune disease: role of EULAR. European League Against Rheumatism / L.B. van de Putte, A. Tyndall, F.H. van den Hoogen, J.S. Smolen // J. Rheumatol. Suppl. – 1997. – Vol. 48. – P. 98–99.

198. Hepatic regeneration: current concepts and clinical implication / A.L. Hoffman, H.R. Rosen, J.H. Ljubimova [et al.] // Semin. Liver Dis. – 1994. – Vol. 14. – P. 190–209.

199. In vitro and in vivo association of transforming growth factor- α with hepatic fibrosis / M.I. Czaja., F.R. Weiner, F.C.S. Flanders [et al.] // J. Cell. Biol. – 1989. – Vol. 108. – P. 2477–2482.

200. Jones, R.A. Liver Biology and Pathobiology / R.A. Jones, J.A. Summerfield. – N. Y.: Raven Press, 1982. – Ch. 2. – P. 507–523.

201. Kitamura, T. Liver regeneration, liver cancers and cyclins / T. Kitamura, S. Watanabe, N. Sato // J. Gastroenterology. Hepatol. – 1998. – Vol. 13. – P. 96–99.

202. Krebs, W. The fiber system of the cholangioepithelium / W. Krebs, I.P. Krebs // Histopathol. – 1990. – Vol. 5, № 2. – P. 219–224.

203. Kupffer cell function in chronic liver injury and after partial hepatectomy / K. Hamazaki, S. Sato, M. Yunoki [et al.] // Res. Exp. Med. Berol. – 1994. – Vol. 194, № 4. – P. 237–246.

204. Liver regeneration following partial hepatectomy and stimulation by cirr-

181. Cell-free arterial grafts: morphologic characteristics of aortic isografts, allografts, and xenografts in rats / E. Allaire, C. Guettier, P. Bruneval [et al.] // *J. Vase. Surg.* – 1994. – Vol. 19, № 3. – P. 446–456.

182. Changes in transglutaminas activity in carbon tetrachloride-damaged rat liver / H. Kohno, K. Kashimura, S. Katon, J. Ohkubo // *Experientia.* – 1991. – Vol. 72. – P. 70–75.

183. Characterization and culture of sinusoidal endothelium from normal rat liver: lipoprotein uptake and collagen phenotype / M. Irving, J. Roll, S. Huang, D. Bissell // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 87. – P. 1233–1247.

184. Characterization of fat-storing cell lines derived from normal and CC14-cirrhosis livers. Differences in the production of interleukin-6 / P. Greenwel, M. Schwartz, M. Rosas [et al.] // *Lab. Invest.* – 1991. – Vol. 65, № 6. – P. 644–653.

185. Chen, M.F. The regeneration of cirrhotic liver after partial hepatectomy: a study using the rat carbon tetrachloride-induced cirrhotic model / M.F. Chen, T.L. Hwang // *Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China. B.* – 1994. – Vol. 18, № 2. – P. 71–75.

186. Demonstration of collagenase activity in rat liver homogenate / K. Fujiwara, T. Sakai, T. Oda, S. Igarashi // *Biochem. Biophys. Res. Corn.* – 1974. – Vol. 60, № 21. – P. 166–171.

187. Diagnostic and prognostic value of DNA ploidy and cell nuclearity in ultrasound guided liver biopsies / C. Melchiorri, L. Bolond, P. Chieco [et al.] // *Cancer.* – 1994. – Vol. 74. – P. 1825–1830.

188. Different proliferative responses of periportal and pericentral rat hepatocytes to hepatocyte growth factor / A. Volk, G. Michalopoulos, M. Weidner, R. Gebhardt // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – Vol. 207, № 2. – P. 578–584.

189. Dufour, J.F. Hepatic accumulation of lysosomes and defective transcytotic vesicular pathways in cirrhotic rat liver / J.F. Dufour, P. Gehr, J. Reichen // *Hepatology.* – 1992. – Vol. 16, № 4. – P. 997–1006.

190. Effects of extracellular matrix components on the growth and differentiation of culiured rat hepatocytes / N. Sawada, A. Tomomura, C. Sattler [et al.] // *In vitro.* – 1987. – Vol. 23, № 4. – P. 267–273.

191. Expression of a cellular oncogene during liver regeneration / M. Goyette, C.J. Petropoulos, P.R. Shank, N. Fausto // *Science.* – 1983. – Vol. 219. – P. 510–512.

1.2. Пути коррекции токсических поражений печени в эксперименте и клинике

При химическом поражении печени изменяется состав жирных кислот микросомальных фосфолипидов. Большинство авторов указывают на снижение содержания арахидоновой кислоты в микросомах печени крыс, отравленных тетрахлорметаном (Богданов Е.Н., 2000).

При химическом поражении печени, наряду с угнетением каталитических активностей мембраносвязанных ферментов, снижается суммарная ферментативная активность субклеточных структур гепатоцитов вследствие редукции мембран и уменьшения количества их белковых компонентов.

1.3. Проблема патологии печени

Острую токсическую дистрофию печени, с так называемыми острыми токсикозами, в разное время описывали Стольников В.И. (1955) и Шилов А.А. (1968) в Кировской области, Белкин Г.Я. (1936) в Витебской, Лаговский Н.А. (1957) в Ленинградской областях.

В Иркутской области впервые выяснением природы этой болезни занимался Крылов В.А. (1947), который сообщал, что основной причиной гепатита у поросят-отъемышей является скармливание животным недоброкачественных концентратов, вызывающих острую интоксикацию, обуславливаемую действием какого-либо вида плесени. Особенностью проявления и течения токсического гепатоза свиней является нарушение обмена веществ у животных на почве интоксикации организма, на фоне белковой, витаминной и минеральной недостаточности. При этом наблюдаются функциональные и морфологические изменения в печени, органов пищеварения и кровообращения.

1.4. Экспериментальный гепатоз у лабораторных животных

Введение в организм поросят CCl_4 вызывает страдание всего организма (Божков А.И., Краснопольский Ю.М., Асадова М.К. и др., 1993; Кузнецов Н.И., Елизаров Т.И., Вишнякова Л.В. и др., 1990; Николаев СМ. 1979; Herbst H., Milani S., Heinrichs O., Schuppan D., 1992). При острой интоксикации тетрахлорметаном у крыс через 2 часа уменьшается активность лизосомальных гидролаз, а к концу 1-х суток накапливаются вторичные лизосомы типа аутофагических вакуолей, содержащие фрагментированные субклеточные органеллы гепатоцитов (Болотова М. А. и соавт., 1973; Шкурупий В. А., 1974; Губский Ю.И. и соавт. 1984; Hwang T. L., Yu H.C., Chen P.C., Chen M.F., 1995). В исследованиях Мышкина В.А. (2002) установлена высокая чувствительность к повреждающему действию гепатотоксических ксенобиотиков ферментной системы мембран эндоплазматического ретикула гепатоцитов. При острой интоксикации тетрахлорметаном в микросомальной фракции печени уменьшается содержание цитохрома и ферментная активность метаболизма ксенобиотиков (Vitalis B., 1975). При циррозе печени, вызванном длительным введением тетрахлорметана, у крыс-самцов значительно изменяется микросомальный метаболизм эстрадиола (Zimmerman H.J., 1978). Окисление ксенобиотиков в мембранах эндоплазматического ретикула осуществляется в результате взаимодействия субстрата с липидным участком или микросомальными оксигеназами (Журавлева М.В., Рубецкой Л.С., 1970; Krahenbuhl S., Reichen J., Zimmermann A., Gehr P., Stucki J., 1990). Однократное введение тетрахлорметана обуславливает значительное снижение концентрации цитохрома в микросомах печени и уменьшение его общего содержания в гепатоцитах. Через 24 ч после введения тетрахлорметана наблюдается максимальное снижение уровня цитохрома на 82% (при расчете на 1 мг белка и на 85% при расчете на 1 г ткани). Этот уровень остается низким и через 48 ч. В эксперименте при поражении печени содержание цитохрома снижается в большей степени при расчете на единицу массы печени по сравнению с расчетом

ства хирургов и Научного Общества хирургов Латвийской ССР. – Рига, 1978. – С. 168–169.

169. A scanning electron microscopic study of liver microcirculation disarrangement in experimental rat cirrhosis / E. Gaudio, L. Pannarale, P. Onori, O. Riggio // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 17, № 3. – P. 477–485.

170. Albraham, R. Ploidy patterns in hepatic tumors induced by mirex / R. Albraham, K.F. Benitz, R. Mankes // *Exp. Mol. Path.* – 1983. – Vol. 3. – P. 271–281.

171. Altman, H. Die granulomatosen Reaction der Leber / H. Altman // *Verh. Dtsch. Ges. Path.* – 1980. – Bd. 64. – S. 152–177.

172. Analytical methods for the study of liver cell proliferation / P. Gerling, T. Stokke, H.S. Huitfeldt [et al.] // *Cytometry*. – 1992. – Vol. 13. – P. 404–415.

173. Balance between oxidative damage and proliferative potential in an experimenter rat model of CCl_4 - induced cirrhosis: protective role of adenosine administration / R. Hernandez-Munoz, M. Diaz-Munoz, V. Lopez [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26, № 5. – P. 1100–1110.

174. Blood glucose and glucoregulatory hormones in liver cirrhosis: a study of 24 hour profiles and of the role of portal-systemic shunting / G. Marchenisi, M. Zolli, C. Dondi [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1982. – Vol. 6. – P. 272–278.

175. Brattin, W.I. Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity / W.I. Brattin, E.A. Glende, O. Recknagel Jr. // *J. Free Radicals Biol. Med.* – 1985. – Vol. 11, № 29. – P. 27–38.

176. Brodsky, V.Y. Cell polyploidy: its relation to tissue growth and function / V.Y. Brodsky, I.V. Uryvaeva // *Int. Rev. Cytol.* – 1977. – Vol. 50. – P. 275–332.

177. Bucher, N. Experimental aspects of hepatic regeneration / N. Bucher // *New Engl. J. Med.* – 1967. – Vol. 277. – P. 686–696, 738–746.

178. Cameron, G.R. Carbon tetrachloride cirrosis in relation to liver regeneration / G.R. Cameron, W.A.E. Karunarate // *J. Pathol. Bacteriol.* – 1936. – Vol. 62. – P. 1–24.

179. Carbon tetrachloride-induced experimental cirrhosis in the rat: a reappraisal of the model / R. Ariosto, O. Riggio, A. Cantafora [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 1989. – Vol. 21, № 5. – P. 280–286.

180. Cell and Tissue Transplantation into the Adult Brain // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1987. – Vol. 495. – P. 1–813.

после воздействия дипина и частичной резекции / И.В. Урываева, В.М. Фактор // Бюлл. эксп. биологии и медицины. – 1988. – № 1. – С. 77–79. 151

159. Усов, Д.В. Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений / Д.В. Усов // Труды ГМИ. – Вып. 32. – 1970. – С. 124.

160. Фактор, В.М. Полиплоидизация гепатоцитов мышей при многократных воздействиях CCl_4 / В.М. Фактор, И.В. Урываева // Бюлл. эксп. биологии и медицины. – 1980. – № 11. – С. 614–616.

161. Фархутдинов, Р.Р. Биоантиоксиданты и проблемы их применения в клинической практике / Р.Р. Фархутдинов, Ш.З. Загидуллин, Н.Ф. Абдрашитова // Здравоохранение Башкортостана. – 1996. – № 1. – С. 41–48.

162. Фархутдинов, Р.Р. Физическая нагрузка и оксидативный стресс / Р.Р. Фархутдинов // Третий Российский конгресс по патофизиологии. – М., 2004. – С. 161.

163. Фархутдинов, Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских. – Уфа, 1995. – 110 с.

164. Фишер, А. Физиология и экспериментальная патология печени. – Будапешт: Изд. Акад. наук Венгрии, 1961. – 215 с.

165. Функциональные перестройки системы мононуклеарных фагоцитов при экспериментальном циррозе печени / Д.Н. Маянский, Я.Ш. Шварц, Д.Д. Цырендоржиев, С.Н. Кутана // Бюлл. эксп. биологии и медицины. – 1988. – № 2. – С. 214–216.

166. Хуснутдинов, Т.Р. Применение антиоксидантов при консервативном лечении хронических вирусного и токсического гепатитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2005. – 21 с.

167. Цитофлуориметрическое исследование содержания гликогена и активности ферментов его метаболизма в гепатоцитах человека и животных при циррозе печени и в условиях реабилитации / М.В. Кудрявцева, Г.А. Сакута, А.В. Емельянов [и др.] // Цитология. – 1994. – Т. 36. – С. 200–210.

168. Шумаков, В.И. Пересадка печени / В.И. Шумаков, Э.И. Гальперин // Тезисы объединенного 17 Пленума Правления Всесоюзного Научного Обще-

на белок (Zimmerman H.J., 1978). Это свидетельствует об уменьшении концентрации микросомального белка, т.е. редукции мембран эндоплазматического ретикулума, нарушении биогенеза мембран и их белковых компонентов (Губский Ю.И., 1984; Hwang T.L., Yu H.C., Chen P.C., Chen M.F., 1995).

Угнетение реакций микросомального окисления и пролонгирование действия лекарственных веществ вызывают многие экзогенные химические соединения: тетрахлолорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, метилхлороформ, тетрахлолорэтилен и другие галогенированные углеводороды, сероуглерод, производные гидразина, диметилнитрозамин, аллиловый спирт, аллилизопропил-ацетамид, диэтилдитиокарбамат, парацетамол, гелиотрин и др. (Вакулин Г.М., 1993; Венгеровский А.И., Маркова И.В., 1999; Zimmerman H.J., 1978).

Повторное введение тетрахлолорметана приводит к повышению кислой фосфатазы, галактозидазы в лизосомах не только печени, но и регионарных лимфатических узлов (Бородина Ю.И., 1978; Krahlentuhl S., Reichen J., Zimmermann A., Gehr P., Stucki J., 1990).

1.5. Обогащение кормов сантохином

Сантохин используют в основном для стабилизации каротина в травяной муке, витаминов в премиксах и БВК, а также для предупреждения и лечения животных с недостатком витамина Е. В травяную муку сантохин вводят из расчета 200 г, в премиксы и БВК – из расчета 125 г и ЗДМ – 32–70 г на 1 тонну. Для равномерного распределения в травяной муке такого небольшого количества препарата необходим наполнитель, в качестве которого может быть использован технический жир (обязательно 1 сорта). На 1 тонну травяной муки расходуют 30 кг жира, в котором растворяют сантохин (Солнцев К.М., 1975). Раствор сантохина и жира, предварительно подготовленный в специальном аппарате, под давлением инертного газа или с помощью механической подачи поступает в большой циклон сушильного агрегата, где распыляется в сухую травяную муку. В дальнейшем в процессе резки и размола сантохин

более равномерно распределяется по продукту (Солнцев К.М., 1975). Сантохин можно вносить в травяную муку и в виде водной эмульсии. Для этого сантохин смешивают с эмульгатором ВНИИЖ-1 в соотношении (1:1), затем разбавляют водой и тщательно смешивают до получения стойкой эмульсии белого цвета. На 1 тонну травяной муки расходуют 200 г сантохина, 200 г эмульгатора и 25 л воды (Солнцев К.М., 1975). Водную эмульсию сантохина готовят непосредственно перед началом работы сушильного агрегата в расчете на обеспечение одной смены, так как сантохин быстро окисляется. Приготовленную эмульсию впрыскивают в большой циклон сушильного агрегата. Подачу регулируют так, чтобы на 1 тонну травяной муки расходовалось 25 л эмульсии. Если травяную муку гранулируют, то вместо воды в бак гранулятора наливают водную эмульсию сантохина и в этом случае на 1 тонну травяной муки используют 200 г сантохина, 200 г эмульгатора и 70-80 л воды. При этом увлажнение муки перед грануляцией и обработка ее сантохином происходит одновременно (Солнцев К.М., 1975). Существуют и другие методы введения сантохина в травяную муку. В качестве средства, профилактирующего и оказывающего лечебный эффект при энцефаломалиции, его вводят в полнорационные комбикорма цыплятамбройлерам до 15-дневного возраста из расчета 125 г на 1 тонну, с 15 до 40 дневного возраста – 150 г на 1 тонну, с 40-дневного возраста и старше – 125 г на 1 тонну. Необходимое количество сантохина предварительно растворяют в растительном масле или свежем растопленном кормовом жире, вносят небольшими порциями в корм при постоянном перемешивании в кормосмесителе. Не следует применять препарат с истекшим сроком годности, так как при продолжительном хранении сантохин окисляется и теряет свою активность. Также нельзя использовать, если цвет препарата стал черным – это подтверждает, что были нарушены условия хранения, и является признаком окисленности сантохина. Скармливание сантохина лучше проводить в утреннее кормление, за 2 дня до убоя птицы препарат исключают. Животноводческую и птицеводческую продукцию можно использовать без ограничений (Солнцев К.М., 1975). Ряд авторов (Берестов В.А.,

ные методы в биохимии. – М., 1997. – С. 66–68.

149. Стимулятор регенерации «Аллоплант» в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / И.А. Сафин, М.А. Нартайлаков, Ш.А. Зарипов [и др.] // Современные методы диагностики и лечения в эндоскопии. – Уфа, 1997. – С. 75–76.

150. Стрелков, Р.Б. Экспресс-метод статистической обработки экспериментальных и клинических данных. – М.: 2-й МОЛГМИ им Н.И. Пирогова, 1986. – С. 86.

151. Сухих, Г.Т. Трансплантация фетальных клеток в медицине: настоящее и будущее / Г.Т. Сухих // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 1998. – Т. 126. – Приложение 1. – С. 3–10.

152. Тимербулатов, В.М. Наш опыт хирургического лечения больных с острым холециститом / В.М. Тимербулатов, Р.М. Гарипов, Ю.В. Богдасаров // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов гепатобилиарной зоны. – Уфа, 2000. – С. 163–167.

153. Трансплантация эмбриональных человеческих тканей бестимусным мышам / Ю.Н. Соловьев, Н.Г. Блохина, И.П. Брызгалов, Е.С. Ревазова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1985. – № 3. – С. 334–336.

154. Тугузбаев, Г.Я. Повторные вмешательства при оперативном лечении желчекаменной болезни / Г.Я. Тугузбаев, И.Г. Рахматуллин // Заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы: сб. науч. тр. – Уфа, 1987. – С. 66–67.

155. Туманишвили, Г.Д. О биологическом значении и причинах возникновения полиплоидных клеток печени / Г.Д. Туманишвили // Цитология. – 1973. – Т. 15, № 6. – С. 635–642.

156. Ультраструктурные и функциональные особенности обратимости склеротических изменений печени крыс под влиянием экзогенной органоспецифической РНК / Г.М. Вакулин, В.Т. Марченко, Н.Н. Прутовых, Г.С. Якобсон // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 1978. – № 4. – С. 495–501.

157. Урываева, И.В. Взаимоотношения деления и функции клетки. Устойчивость печени к токсическому действию СС14 после частичной гепатэктомии / И.В. Урываева, В.М. Фактор // Цитология. – 1976. – Т. 18, № 11. – С. 1354–1358.

158. Урываева, И.В. Полная смена клеточного состава паренхимы печени

В.В. Серов, К. Лапиш. – М.: Медицина, 1989. – 336 с.

139. Сидорова, В.Ф. Об особенностях восстановления и постнатального роста некоторых внутренних органов позвоночных / В.Ф. Сидорова // Успехи соврем. биологии. – 1964. – Т. 57, вып. 2. – С. 283–299.

140. Сидорова, В.Ф. Регенерация печени у млекопитающих / В.Ф. Сидорова, З.А. Рябинина. – Л.: Медицина, 1966. – 703 с.

141. Симультантные лапароскопические вмешательства при желчекаменной болезни, сочетающейся с различными заболеваниями органов брюшной полости / О.В. Галимов, Е.И. Сендерович, Э.А. Галлямов [и др.] // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов гепатобилиарной зоны. – Уфа, 2000. – С. 69–71.

142. Скобелева, Т.В. Метаболизм основного вещества соединительной ткани на различных стадиях развития экспериментального цирроза печени / Т.В. Скобелева // Вопр. мед. химии. – 1994. – Т. 40, № 5. – С. 17–20.

143. Солопаев, Б.П. Регенерация нормальной и патологически измененной печени / Б.П. Солопаев // Экспериментальные основы регенерационной терапии болезней печени. – Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1980. – С. 240.

144. Солопаев, Б.П. Регенерация печени с экспериментальным циррозом после четырехкратной резекции / Б.П. Солопаев, Н.А. Бобылева // Бюлл. экпер. биологии и медицины. – 1980. – № 10. – С. 433–485.

145. Солопаев, Б.П. Репаративная регенерация нормальной и патологически измененной печени млекопитающих: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Горький, 1962. – 38 с.

146. Солопаев, Б.П. Экспериментальное обоснование и клиническое применение регенерационной терапии хронических болезней печени / Б.П. Солопаев // Успехи гепатологии / под ред. А.Ф. Блюгера. – Рига, 1978. – Вып. У11. – С. 324–333.

147. Состояние клеточной поверхности гепатоцитов при действии четыреххлористого углерода / В.Ф. Ушаков, Л.Г. Палиенко, К.И. Лившин [и др.] // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – Т. 99, № 12. – С. 44–48.

148. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Е.Г. Гаришвили // Современ-

и др. 1966; Строжа, 1967; Bossard S., 1970; Pagne C., 1974) сообщает, что хороший эффект, при жировой дистрофии печени получали при использовании липотропных препаратов (холинхлорид, метионин, белковые гидролизаты, комплекс витаминов). По предположению Кудрявцевой А.А. (1967), в генезе жировой дистрофии печени лежат два процесса: первый – избыток в рационе полиненасыщенных жирных кислот, и второй – недостаток антиоксидантов. При этом идет окисление жиров за счет липоперекисей с образованием свободных радикалов, которые вредно действуют на клеточные мембраны и могут в конечном итоге вызвать их повреждение. Одним из механизмов действия сантохина является проявление им противоокислительных свойств. Достоинство сантохина также в том, что его антиокислительные радикалы частично рекомбинируют с В радикалами каротина (Жедек М. С., Розанцев О. Г., 1971).

Длительное введение в кормовой рацион птиц антиоксиданта сантохина способствует нормализации углеводного обмена. Уровень сахара в крови кур-несушек, получавших в рационе технический жир и сантохин, повышается. Его концентрация достигает исходной величины. Одновременно повысилось и количество гликогена в печени. Уровень пировиноградной кислоты в крови кур, получавших сантохин, снижается до физиологической нормы. У животных, получавших одновременно с 2г технического жира добавки сантохина в дозе 200 мг/кг комбикорма, отмечается нормализация показателей углеводного обмена (Бадаев Е.А., 1973; Солнцев К.М., 1975; Нахас Я., 1975). У кур-несушек, в рацион которых включали 4 г технического жира, антиоксидант сантохин улучшает обменные процессы. Количество сахара в крови и гликогена в печени кур, получавших сантохин, значительно увеличилось по сравнению с курами, получавшими только технический жир. По-видимому, сантохин усиливает синтез гликогена в печени. Пировиноградная кислота в крови кур при добавлении сантохина имеет тенденцию к снижению, однако уровень ее не нормализуется (Нахас Я., 1975).

У кур с жировой дистрофией печени скормливание антиоксиданта сантохина приводит к повышению содержания сахара в крови и гликогена в пе-

чени и пировиноградной кислоты в крови. Однако следует отметить, что действие сантохина оказалось недостаточным, так как эти показатели были еще сравнительно далеки от физиологической нормы. В результате проведенных биохимических исследований по определению общего количества липидов в сыворотке крови кур-несушек при жировой нагрузке и при экспериментальной жировой дистрофии, были установлены существенные изменения (Бадаев Е.А., 1973; Нахас Я., 1975). При включении в рацион 2г технического жира содержание общих липидов в сыворотке крови на протяжении всего опытного периода колеблется в пределах нормы и в среднем составляет 911,4 мг% (в контрольной группе – 887,0 мг%). В крови кур, получавших до 4% технического жира, отмечено достоверное увеличение общих липидов в среднем на 644,3 мг%, по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокая концентрация общих липидов отмечена в сыворотке крови кур больных жировой дистрофией печени. В среднем за опытный период у больных кур отмечено увеличение общих липидов на 1330,5 мг% по сравнению с контрольной группой (Нахас Я. 1975). Эти данные согласуются с результатами Conrad R.M., Scott H.M. (1942), u.M. Teulog at al. (1944), которые наблюдали достоверное увеличение общего количества липидов в сыворотке крови при содержании в рационе 4-6% технического жира. Архипов А.В. (1972, 1973) скармливал курам 3-6% технического жира. Он наблюдал повышение уровня общих липидов в сыворотке крови. С увеличением жира в рационе в организме птиц снижаются процессы липолиза (Нахас Я., 1975). По данным Крохиной В.А., Кирилова Ш.П., Антонова А.А. (1972), Двинской и др. (1972), повышенное скармливание технического жира в рационе ведет к нарушению функции печени и увеличению общего количества липидов в сыворотке крови. В опытах на крысах Armstrong at al. (1967) и на кроликах Gota a. at ai. (1967) обнаружили повышение липолитической активности крови при экспериментальной гиперлипемии, что согласуется с данными Лейтес С.М. (1964). Автор установил прямую зависимость между активностью липазы и количеством жира в рационе. Другие исследователи расценивают ак-

фармакология. – 1999. – Т. 62, № 2. – С. 36–38.

127. Рылова, М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. – М.: Медицина, 1964. – С. 102–117.

128. Рябинина, З.А. Полиплоидия и гипертрофия клеток в процессах роста и восстановления /З.А. Рябинина, В.А. Бенюш. – М.: Медицина, 1973. – 208 с.

129. Сакута, Г.А. Клеточные механизмы регенерации цирротически измененной печени: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 1997. – 18 с.

130. Сакута, Г.Д. Клеточные механизмы регенерации циррозной печени крыс / Г.Д. Сакута, Б.Н. Кудрявцев // Цитология. – 1996. – Т. 38, № 11. – С. 1158–1170.

131. Салдава, Л.А. Фибропластические реакции в патологии печени / Л.А. Салдава, О.Г. Карташова, В.К. Залцмане // Арх. патологии. – 1983. – № 3. – С. 39–45.

132. Саркисов, Д.С. Воспроизведение болезней человека в эксперименте / Д.С. Саркисов, П.И. Ремезов. – М., 1960. – 189 с.

133. Саркисов, Д.С. Пути восстановления цирротически измененной печени / Д.С. Саркисов, Л.С. Рубецкой. – М., 1965. – 139 с.

134. Саркисов, Д.С. Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов / Д.С. Саркисов, Б.В. Втюрин. – М.: Медицина, 1967. – 224 с.

135. Сафин, И.А. Нейрорефлекторные и микроциркуляторные изменения в патогенезе хронических гепатитов и циррозов печени / И.А. Сафин // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов гепатобилиарной зоны. – Уфа, 2000. – С. 100–104.

136. Сахаутдинов, В.Г. Сочетанные операции при патологии желчевыводящих путей / В.Г. Сахаутдинов, Ш.Х. Ганцев, Е.И. Сендерович // Заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы: сб. науч. тр. – Уфа, 1987. – С. 71.

137. Секамова, С.М. Функциональная морфология печени / С.М. Секамова, Т.П. Бекетова // Морфологическая диагностика заболеваний печени / под ред. В.В. Серова, К. Лапиша. – М.: Медицина, 1989. – С. 8–36.

138. Серов, В.В. Морфологическая диагностика заболеваний печени /

гепатита с различным эффектом хирургической стимуляции регенерации печени / С.А. Пышкин, В.Л. Коваленко, П.Г. Димов // *Врачебное дело.* – 1990. – № 12. – С. 260–272.

118. Рахматуллин, С.И. Экспериментальное обоснование возможности лечения ЦП и других заболеваний печени путем пересадки гепатоцитов эмбриона: автореф. дис. ... канд. мед наук. – Уфа, 2000. – 23 с.

119. Регенерация печени после частичной гепатэктомии под действием сыворотки крови и экстрактов цирротически измененной печени человека / А.С. Логинов, М.Д. Сперанский, Е.Д. Матюшина, Л.И. Аруин // *Бюлл. эксп. биологии и медицины.* – 1980. – № 8. – С. 242–244.

120. Романов, Ю.А. Топографическое распределение делящихся гепатоцитов в дольке регенерирующей печени в период максимальной митотической активности / Ю.А. Романов, Т.В. Савченко // *Бюлл. экспер. биологии и медицины.* – 1986. – № 11. – С. 597–598.

121. Романова, Л.К. Регуляция восстановительных процессов. – М.: МГУ, 1984. – 175 с.

122. Рубецкой, Л.С. Экспериментальное исследование обратимости цирротических изменений печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1962. – 278 с.

123. Рубецкой, Л.С. Экспериментальное исследование обратимости цирротических изменений печени / Л.С. Рубецкой, Р.Н. Короткина // *Исследование обратимости цирротических изменений внутренних органов.* – М.: Медицина, 1962. – Вып. 1. – С. 123.

124. Рывняк, В.В. Внутриклеточная и внеклеточная активность катепсина О в печени при циррозе и его инволюции / В.В. Рывняк, В.С. Гудумак, Е.С. Оня // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* – 1990. – № 2. – С. 199–200.

125. Рывняк, В.В. Электронно-гистохимическое выявление внутриклеточной и внеклеточной локализации катепсина О в печени / В.В. Рывняк, В.С. Гудумак, Е.С. Оня // *Бюлл. экспер. биологии и медицины.* – 1996. – № 2. – С. 200–203.

126. Рыжикова, М.А. Влияние водных извлечений из некоторых лекарственных растений на процессы свободно-радикального окисления / М.А. Рыжикова, Р.Р. Фархутдинов, С.В. Сибиряк // *Экспериментальная и клиническая*

тивацию липолитических ферментов как приспособительную реакцию организма, направленную на поддержание липидного равновесия. (Покровский А.А. 1967; Селиванова В.А., 1969). При длительном скармливании животным повышенного количества жира адаптационные возможности липолитических ферментов исчерпываются, а это влечет за собой накопление промежуточных веществ в организме. Холестерин является одним из компонентов жирового обмена и постоянной составной частью плазмы крови, эритроцитов, пограничного слоя клеточной протоплазмы. Он участвует в ряде обменных процессов, явлениях осмоса и диффузии, в защите клеток и тканей от действия ферментов, токсинов. С участием холестерина образуются витамины, желчные кислоты, ферменты, гормоны (Халатов С.С., 1946). Большинство авторов склонно приписывать печени основную роль в холестеринном обмене и в его синтезе. Поэтому определение этого показателя в крови тесно связано с физиологическим состоянием и обменом веществ (Летерина А.В., 1954; Бландова З.К., 1964 и др.). По данным Борисовой Д.Н. (1966) витамин Е способен нормализовать жировой и витаминный обмены за счет широкого спектра биологических свойств. Он тормозит окислительные процессы, активирует сульфгидрильные группы ферментов, антигистаминные и холинолитические воздействия, снижает образование активных радикалов и перекисей в тканях и др. Колупаева Т.Д. (1969) говорит о способности витамина В₁₂ предотвращать жировую дистрофию печени. Ограничением содержания основной энергии в рационе можно добиться значительного сокращения содержания жира в печени за короткое время, что может служить мерой профилактики при наличии сезонных пиков смертности от синдрома жировой дистрофии печени среди кур (Heeheim E., 1973). По данным Jeroen et. ai. (1974) антиоксиданты способны в определенной мере нормализовать обмен веществ в организме птиц.

1.6. Хемилюминесценция биологического материала.

Теоретические и практические аспекты проблемы

Исследование сверхслабого свечения биологического материала: клеток, внутриклеточных структур, органов, тканей, крови т.д. имеет информационное и диагностическое значение.

Оно начинает успешно использоваться для оценки состояния свободно-радикального окисления в норме, при различных воздействиях на организм и заболеваниях. Применение этого метода дает возможность изучать участие свободных радикалов в обмене веществ, в физиологических и патологических процессах, исследовать влияние на свободнорадикальное окисление физических, химических факторов, биологически активных соединений и т. д.

По способу регистрации свечения различают исследование спонтанного излучения биологического материала, а также измерение свечения, усиленного различными воздействиями (рис. 2).

В зависимости от механизма повышения интенсивности свечения выделяют индукторы, которые не влияют на скорость реакций, сопровождающихся свечением. Они лишь увеличивают квантовый выход этих реакций. К ним относятся хемилюминесцентные зонды, флюоресцирующие соединения (люминол, люцегенин, эозин и т. д.).

Другой тип инициаторов повышает интенсивность излучения биологического материала за счет ускорения в нем реакций свободно-радикального окисления. Это могут быть физические воздействия (облучение, температура и т. д.), добавления биологически активных веществ, инициаторов окисления (перекись водорода, перманганат калия, ионы металлов переменной валентности, в частности, соли двухвалентного железа и т. д.). Мы остановимся лишь на тех способах исследования хемилюминесценции биологического материала, механизм которых наиболее подробно изучен.

Биохемилюминесценция – это излучение света растениями, живыми организмами, органами, тканями, клетками, субклеточными структурами, био-

гии в хирургии: тез. докл. Международного симп. – Уфа, 1994. – С. 132–133.

106. Нартайлаков, М.А. Хирургия печени и желчных путей. – Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2005. – 206 с.

107. Нигматуллин, Р.А. Аллогенный плацентарный трансплантат в комплексном лечении острого гнойного лактационного мастита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – 1991. – С. 2–3.

108. Нигматуллин, Р.Т. Морфологические аспекты пересадки соединительнотканых аллотрансплантатов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1996. – 40 с.

109. Новые возможности применения лазеров в хирургии печени / М.А. Нартайлаков, И.А. Сафин, Р.С. Мингазов [и др.] // Актуальные вопросы лазерной медицины и операционной эндоскопии: матер. третьей Международной конф. – М.; Видное, 1994. – С. 99.

110. О влиянии ритма действия повреждающего агента на характер репаративной регенерации печени / Д.С. Саркисов, А.А. Пальцын, И.В. Попова [и др.] // Арх. патологии. – 1975. – Т. 37, № 1. – С. 80-87.

111. Пауков, В.С. Стадии воспаления / В.С. Пауков, О.Я. Кауфман // Воспаление. Руководство для врачей / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С. 176–182.

112. Пересадка взрослым животным поджелудочной железы плодов / В.П. Кулик, В.К. Новиков, К. М. Булава Мава [и др.] // Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 1994. – Т. 80, № 10. – С.111–118.

113. Петровский, Б.В. Хирургическая гепатология / Б.В. Петровский, В.И. Шумаков. – М., 1972. – 322 с.

114. Подымова, С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.

115. Проблема регенерации патологически измененных органов и стимуляция репаративного процесса / В.В. Садовникова, Н.А. Бобылева, Н.Л. Иванова [и др.] // Российские морфологические ведомости. – 1999. – № 1–2. – С. 128.

116. Проскуракова, И.С. Морфофункциональные аспекты регенерации печени при экспериментальной коррекции токсического гепатита / И.С. Проскуракова // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 1995. – № 6. – С. 656–659.

117. Пышкин, С.А. Морфологические варианты хронического активного

цирроза печени / Л.И. Мисник // Актуальные проблемы клинической морфологии: сб. науч. тр. I Моск. мед. инст. им. Сеченова. – М., 1982. – С. 85–88.

97. Митин, К.С. Современные представления об ультраструктуре печени (некоторые аспекты функциональной морфологии печени) / К.С. Митин, А.С. Логинов, Б.Д. Дамянов // Успехи гепатологии. – Рига, 1971. – Вып. III. – С. 5–22.

98. Михайлов, В.П. Тканевой гомеостаз и его механизмы / В.П. Михайлов, Г.С. Катинас // Тез. докл. IX Всесоюз. съезд анат., гист. и эмбр. – Минск: Наука и техника, 1981. – С. 268–269.

99. Моносзон, Н.А. Изучение репаративной регенерации и обратимости патологического состояния цирротически измененной печени крыс при разной степени развития цирроза после различных объемов резекции печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Горький, 1967. – 22 с.

100. Морфологические аспекты регенерации патологически измененной печени / В.В. Садовникова, И.М. Солопаева, Бобылева Н.А. [и др.] // Морфология. – 1998. – Т. 113, № 3. – С. 105.

101. Муслимов, С.А. Микроциркуляторное русло конъюнктивы глазного яблока в норме и при экспериментальной аллопластике: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 1984. – 20 с.

102. Муслимов, С.А. О роли передних и задних конъюнктивальных сосудов в кровоснабжении конъюнктивы глазного яблока / С.А. Муслимов // Морфологические аспекты микроциркуляции: сб. науч. тр. – Уфа, 1981. – С. 41–45.

103. Мустафин, А.Х. Применение пластических материалов при хирургическом лечении повреждений печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1995. – 21 с.

104. Нартайлаков, М.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения аллогенных трансплантатов и медицинских лазеров при хирургическом лечении больных с очаговыми заболеваниями и повреждениями печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 37 с.

105. Нартайлаков, М.А. Новый подход к хирургическому лечению кист печени / М.А. Нартайлаков, И.А. Сафин, Э.Р. Мулдашев [и др.] // Новые техноло-

логическим жидкостями и т.д. Различают спонтанное свечение, возникающее без вмешательства извне, и свечение искусственно вызванное – индуцированное различными воздействиями.

Известна биохемилюминесценция биологических объектов, видимая глазом. В конце 50-х, в начале 60-х годов обнаружено сверхслабое по своей интенсивности, митогенетическое и метаболическое излучение, которое может быть зарегистрировано только с помощью высокочувствительных детекторов. В основе видимой глазом физиологического свечения лежат окислительно-восстановительные реакции, которые протекают с участием молекулярного кислорода, АТФ, специфических ферментов и субстратов, в частности, люциферин-люциферазы или ксантин-ксантинооксидазы. Биологические объекты испускают световые потоки очень низкой интенсивности в ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной областях света. Свечение клеток в ультрафиолетовом диапазоне связано с физико-химическими процессами в белковых, полипептидных и углеводных компонентах клеток.



Рис. 1. Способы изучения свечения биологического материала

Интенсивность свечения, в видимой и инфракрасной областях спектра, зависит от уровня обменных процессов. Оно увеличивается при повышении температуры и парциального давления кислорода, а также при других воздействиях, способствующих ускорению окислительных реакций. Ингибиторы окисления наоборот угнетают этот вид свечения. Поэтому оно и получило название спонтанного метаболического, то есть связанного с обменом веществ свечения.

Это излучение возникает в результате ферментативных и неферментативных окислительных реакций, протекающих с образованием свободных радикалов. Благодаря высокой реакционности радикалов при их взаимодействии выделяется энергия, достаточная для появления электронновозбужденных состояний молекул. Переход их в основное состояние сопровождается излучением квантов света видимого и инфракрасного диапазонов (400–1200 нм). В качестве такого источника или эмиттера свечения при окислительных реакциях наиболее часто выступают кетоны и димеры кислорода. Об этом убедительно свидетельствуют результаты, полученные при измерении времени жизни возбужденных молекул, при оценке величины квантового выхода и определении спектров излучения.

Уровень спонтанной биохимиллюминесценции можно увеличить различными воздействиями, повышающими квантовый выход реакций или ускоряющими процессы свободнорадикального окисления. К первым, в частности, относится люминол, ко вторым – соли двухвалентного железа. Исследование люминол зависимой и железо-индуцированной ХЛ биологического материала начинает широко использоваться.

За последние годы возрос интерес исследователей к изучению воздействия ксенобиотиков на организм животных и человека (Блюгер А.Ф., 1975; Новиков К.Н., 1985; Подымова С.Д., 1993; Дунаев П.В., 1999; Савлуков А.И., 2000; Мышкин В.А., 2001; Волкова Е.С., 2004; Хуснутдинов Т.Р., 2005; Zimmerman H.J., 1978). Изучению были подвергнуты самые разнообразные соединения: гелиотрин, тетрахлорметан, ацетон, аллилформиат, дубильная кисло-

биол. – 1981. – Т. 95, № 9. – С. 366–370.

84. Лебедев, С.П. Жировая дистрофия / С.П. Лебедев // Итоги науки техники. Серия: патологическая анатомия. – М., 1980. – Т. 2. – С. 70–98.

85. Лиознер, Л.Д. Регенерация органов у млекопитающих. – М., 1960. – 392 с.

86. Лиознер, Л.Д. Способы регенерации при различных поражениях / Л.Д. Лиознер // Способы регенерации и клеточного деления. – М.: Медицина, 1979. – С. 34.

87. Логинов, А.С. Циррозы печени / А.С. Логинов, Ю.Е. Блок. – М.: Медицина, 1987. – 268 с.

88. Маленков, А.Г. Структура и функции межклеточных контактов / А.Г. Маленков, В.И. Архипенко. – Киев: Здоровье, 1982. – С. 35.

89. Мантейфель, В.М. / В.М. Мантейфель, Ю.В. Ершов, А.В. Зеленин // Цитология. – 1985. – Т. 27, № 6. – С. 619–627.

90. Маянский, Д.Н. Зависимость мононуклеарной инфильтрации печени от пролиферации гепатоцитов / Д.Н. Маянский, В.И. Щербаков, Т.Г. Комлягина // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 1984. – № 5. – С. 620–624.

91. Маянский, Д.Н. К изучению структуры печени при трансплантационной болезни / Д.Н. Маянский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1978. – № 5. – С. 24–28.

92. Маянский, Д.Н. Роль клеток соединительной ткани в процессах регенерации. – Йошкар-Ола, 1980. – С. 114–123.

93. Меньшикова, Е.Б. Биохимия окислительного стресса (оксиданты и антиоксиданты) / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. – Новосибирск, 1994. – 203 с.

94. Мингазов, Р.С. Патогенетические подходы к хирургическому лечению печени / Р.С. Мингазов // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов гепатобилиарной зоны. – Уфа, 2000. – С. 63–66.

95. Мисник, Л.И. Деградация коллагена и ингибирование его синтеза при развитии цирроза печени / Л.И. Мисник, Д.А. Лебедев // Актуальные проблемы клинической морфологии: сб. науч. тр. I Моск. мед. инст. им. Сеченова. – М., 1982. – С. 88–90.

96. Мисник, Л.И. О реакции органелл гепатоцитов в обратимой фазе

74. Колпащикова, И.Ф. Изменение внутриорганный кровяного русла в процессе воспроизведения экспериментального цирроза и при последующей репаративной регенерации цирротически измененной печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Горький, 1968. – 24 с.

75. Колпащикова, И.Ф. Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений / И.Ф. Колпащикова // Труды ГМИ. – Горький, 1970. – Вып. 32. – С. 110.

76. Комплексное строение микроциркуляторного русла печени при постнатальном онтогенезе после резекции печени и при экспериментальном токсическом поражении / Ф.Н. Бахадыров, Ф.Х. Алимходжаев, В.А. Шевердин, З.М. Сатаева // Морфология. – 1998. – № 3. – С. 23.

77. Косых, А.А. Взаимоотношения эпителия и соединительной ткани печени при экспериментальном хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации / А.А. Косых, С.А. Арсланов // Российские морфологические ведомости. – 1999. – № 1-2. – С. 85.

78. Косых, А.А. К вопросу о механизме резорбции фиброза печени в условиях регенерации / А.А. Косых // Регенерация печени. Терапия болезней печени: сб. науч. тр. – Горький, 1985. – С. 18–24.

79. Косых, А.А. Роль соединительной ткани в репаративной регенерации нормальной и цирротически измененной печени крыс / А.А. Косых, И.Ю. Бесараб, Н.М. Рощина // Регенерация, адаптация, гомеостаз: сб. науч. тр. / под ред. Б.П. Солопаева. – Горький, 1990. – С. 21–30.

80. Косых, А.А. Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации. Морфофункциональные исследования: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 31 с.

81. Котова, Е.Н. Содержание цитохромов в митохондриях гепатоцитов при прогрессирующем цирротическом процессе в печени кроликов / Е.Н. Котова, В.Н. Тугаринова // Успехи гепатологии / под ред. А.Ф. Блюгера. – Рига, 1986. – Вып. 5. – С. 216–223.

82. Кулик, В.П. Пересадка органов пищеварения, Москва, 1986. – С. 6–8.

83. Кутина, С.Н. Особенности развития цирроза печени крыс при стимуляции печеночных макрофагов / С.Н. Кутина, Д.И. Маянский // Бюлл. exper.

та, полихлорированные бифенилы, диоксин, перфторан, аллиловый и этиловый спирт, более 200 фосфоорганических соединений, более 300 лекарственных веществ (Венгеровский А.И., Маркова И.В., 1999). Особое значение приобретают техногенные и антропогенные воздействия на организм чужеродными химическими соединениями, которые потенциально могут воздействовать с водой, пищей, воздухом. В настоящее время число ксенобиотиков составляет 4–6 млн. и количество их увеличивается десятками тысяч в год. Практическое значение поражения печени, моделируемого тетрахлорметаном, определяется тем, что он используется в промышленности, сельском хозяйстве, в виде растворителей, при обработке кож, пушнины, обезжиривания деталей (Дунаев П.В. с соавт., 1999). По данным ряда авторов, при концентрации тетрахлорметана в воздухе 15 мг/л острое отравление человека возникает через 10 минут после ингаляции, при концентрации 2 мг/л – через 30 минут (Zimmerman H.J., 1978; Herbst H. et al., 1992).

Печень, как центральный орган метаболизма, чаще страдает от эндо- и экзогенных токсинов в первую очередь. Это и закономерно, так как вся кровь, оттекающая от толстого и тонкого отделов кишечника, желудка и селезенки, через воротную вену попадает в печень (Подымова С.Д., 1993). В печени существует целая система детоксикации веществ различного происхождения путем их соединения с кислотами, буферами, глюкозой или конъюгируя их в пары. Например, аммиак превращается в мочевины (Блюгер А.Ф., 1988). Наиболее изучен механизм действия тетрахлорметана на животных разного уровня организации (Шкурूपий В.А., 1989; Uchida T., Peters K.L., 1983; Ariosto R. et al., 1989). Используя ультраструктурные методы исследования печени у мышей, авторы показали, что в процессе детоксикации тетрахлорметана большое значение имеет состояние гипоталамо-гипофизарной системы. Так, при стрессе значительно снижается действие токсина на организм, из-за угнетения монооксигеназ и действия глюкокортикоидов. Отравление экспериментальных животных этим ксенобиотиком по морфологической характеристике и биохимическим изменениям близко к острым поражениям печени различной этиологии у человека (Brattin W. I. et al., 1994).

Комплексный подход к раскрытию патогенеза токсической гепатопатии позволяет выяснить ключевые звенья нарушенных функций субклеточных структур и в дальнейшем целенаправленно воздействовать на них (Блюгер А.Ф., 1989; Czaja. M. I. et al., 1989).

Разносторонние процессы при патологии печени изучены в Башкирском республиканском центре хирургической гепатологии (Галеев М.А., 2000; Сафин И.А., 2002; Нартайлаков М.А., 1994–2005). Предложены методы прогнозирования исходов лечения печеночной патологии различной этиологии (Багаманова Р.К., Лутфаррахманов И.И., 2000; Богданов Е.Н., 2000; Валеев И.Г. с соавт., 2000; Галимов О.В. с соавт., 2000; Плечев В.В. с соавт., 2002; Тимербулатов В.М., 2002).

Изучены молекулярные механизмы развития патологических процессов и внедрены в клинику новые патогенетические принципы лечения (Бобрик И.И. с соавт., 1987; Вакулин Г.М., 1993; Волкова Е.С., 2004; Geisler A. et al., 1994). Доказано, что гепатозащитное действие оказывают никотиновая кислота, кокарбоксилаза, липоевая кислота (Алехин Е.К. с соавт., 2002; Vaishwanar I. et al., 1972). По данным Вакулина Г.М. (1993), Алехина Е.К. с соавт. (2002), витаминные препараты не дают существенного положительного эффекта при химическом поражении печени, вероятно вследствие нарушения их использования ферментными системами митохондрий.

На данный момент недостаточно расшифрованы молекулярные основы токсической патологии и ключевые звенья биологического действия ксенобиотиков, позволяющие представить патобиохимические изменения в гепатоцитах, коррелирующие с ультраструктурными нарушениями клетки. Стало актуальным направлять все исследования для создания единой теоретической концепции, в рамках которой можно объяснить главные закономерности развития химического поражения печени (Владимиров Ю.А., 2000; Алехин Е.К. с соавт., 2002; Brattin W. I. et al., 1985; Chen M. F., Hwang T.L., 1994). В ее основе может лежать представление о первичном изменении физико-химических свойств липидов мембранных структур гепатоцитов. Хи-

ческих заболеваниях печени у человека / Б.Н. Кудрявцев, М.В. Кудрявцева, Г.А. Сакута [и др.] // Цитология. – 1993. – Т. 35, № 5. – С. 70–83.

64. Исмагилова Э.Р. Регуляция обмена веществ в норме и патологии / Исмагилова Э.Р. – Уфа, 2000. – 186 с., с илл.

65. Кавтиашвили, К.Г. Стимуляция пролиферативных и метаболических процессов в печени после введения аллогенных гепатоцитов / К.Г. Кавтиашвили, У.А. Габуния // Бюлл. exper. биологии и медицины. – 1991. – № 9. – С. 315–317.

66. Калашникова, М.М. Электронная и гистохимическая характеристика гепатом, возникающих при длительном введении четыреххлористого углерода / М.М. Калашникова, Л.С. Рубецкой, М.В. Журавлева // Бюлл. exper. биологии и медицины. – 1980. – № 6. – С. 744–746.

67. Карташова, О.Я. Реактивные изменения соединительной ткани печени / О.Я. Карташова, Л.А. Салдава, В.К. Залцмане // Успехи гепатологии / под ред. А.Ф. Блюгера. – Рига, 1982. – С. 142–155.

68. Кармолиев Р.Х. Свободнорадикальная патология в этиопатогенезе болезней животных / Кармолиев Р.Х. // Ветеринария. – 2005. – № 4. – С. 42–48.

69. Кирпатовский, И.Д. Нейроэндокринная трансплантация как новое направление в современной трансплантологии, техника пересадки головного мозга (переднего гипоталамуса) на артериально-венозных связях и клинические результаты новой операции / И.Д. Кирпатовский // Трансплантология и искусственные органы. – 1998. – № 4. – С. 61.

70. Клебанов, Г.И. Оценка антиокислительной активности с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин // Лабораторное дело. – 1988. – № 5. – С. 59–62.

71. Кляритская, И.Л. Влияние дрожжевой РНК на течение и формирование экспериментального цирроза печени / И.Л. Кляритская // Вопросы морфологии в теоретической и клинической медицине: сб. науч. тр. Крымского мед. института. – Симферополь, 1982. – Т. 91. – С. 109–110.

72. Коваленко, П.П. Основы трансплантологии. – Ростов н/Д., 1975. – 180 с.

73. Кованов, В.В. Пересадка органов пищеварения / В.В. Кованов, В.П. Кулик. – М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1986. – 180 с.

– №2. – С. 246–251.

53. Журавлева, М.В. Гистохимическое изучение экспериментальной модели обратимого цирроза печени / М.В. Журавлева, Л.С. Рубецкой // Арх. патологии. – 1970. – Вып. 9. – С. 19–24.

54. Завадская, Е.Э. Цитологические механизмы репаративного роста печени в условиях ее хронического повреждения и частичной гепатэктомии: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Л., 1989. – 22 с.

55. Заварзин, А.А. Синтез ДНК и кинетика клеточных популяций в онтогенезе млекопитающих. – Л.: Наука, 1967. – 195 с.

56. Зарецкая Ю.М. Актуальные вопросы клинической трансплантационной иммунологии / Ю.М. Зарецкая // Проблемы гемотрансфузиологии и переливания крови. – 1979. – № 10. – С. 6–12.

57. Зимин, Ю.В. Влияние хорионического гонадотропина на активность лактатдегидрогеназы и алкогольдегидрогеназы патологически измененной печени / Ю.В. Зимин, И.М. Солопаева // Бюлл. exper. биологии и медицины. – 1994. – № 6. – С. 590–591.

58. Изменения микроциркуляции и функциональной способности купферовских клеток печени крыс при экспериментальном циррозе / А.И. Гранов, М.И. Мазо, С.М. Вешетина, Н.Н. Петровичев // Патологическая физиология. – 1977. – № 1. – С. 29–31.

59. Имамалиев, А.С. Биологическая оценка трансплантируемых тканей. – М.: Наука, 1975. – 184 с.

60. Иношин, В.М. Биостимуляция лучом лазера и биоплазма / В.М. Иношин, П.Р. Чепуров. – Алма-Ата, 1975. – С. 10.

61. Использование гепатоцитов в лечении больных с механической желтухой в пред- и послеоперационном периоде / Н.В. Васина, Ю.Н. Лебедева, А.С. Митин [и др.] // Тез. Первого Московского международного конгресса хирургов. – М., 1995. – С. 335–336.

62. Использование трансплантата для замещения объемных дефектов в хирургии печени: метод. рекомендации / И.А. Сафин, М.А. Нартайлаков, А.Х. Мустафин [и др.]. – Уфа, 1994. – С.10.

63. Исследование полиплоидизации гепатоцитов при некоторых храни-

мическое поражение печени, вызванное такими распространенными гепатотоксинами, как этанол, тетрахлорметан, приводят к различной степени выраженности изменений централобулярных и периферических гепатоцитов, что связано с анатомическими особенностями строения печеночной дольки (Лебедев С.П., 1980).

Несмотря на достаточно разносторонний подход к изучению многообразных функций печени, многие патогенетические механизмы компенсаторно-восстановительных процессов остаются недостаточно изученными (Завадская Е.Э., 1989; Громов А.Г., 1992, Мышкин В.А., 1998, Савлуков А.И., 2000). Актуален вопрос применения антиоксидантов с широким спектром фармакологической активности, оказывающих терапевтический эффект и положительное влияние на сопряженные с ПОЛ процессы у больных с гепатитами токсической и вирусной этиологии (Савлуков А.И., Хуснутдинов Т.Р., 2005). Особенно это относится к методам хирургической коррекции заболеваний печени, что послужило основанием для продолжения исследований морфофункциональных нарушений печени в экспериментальных и клинических условиях.

1.7. Хемилюминесценция крови и клеток в присутствии люминола

Люминол (5-амино-2,3-дегидро-4-фталазиндион) в присутствии активных форм кислорода окисляется и дает электрон возбужденные карбонильные хромофоры с высоким квантовым выходом. Они резко повышают интенсивность свечения, связанного с образованием активных форм кислорода. Это явление в последнее время широко и успешно начинает использоваться для изучения функционального состояния фагоцитарного звена иммунитета. Появление и взаимодействие чужеродного материала с фагоцитирующей клеткой запускает сложный каскад физиологических и метаболических процессов, схематически изображенных на рис. 3.

ЭТАПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И УНИЧТОЖЕНИЯ ЧУЖЕРОДНОГО МАТЕРИАЛА ФАГОЦИТАМИ

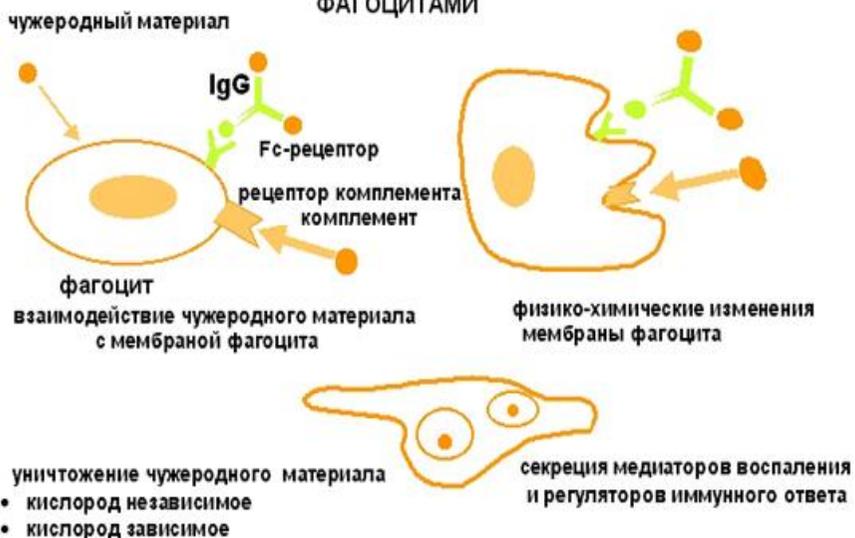


Рис. 2. Этапы взаимодействия и уничтожения чужеродного материала фагоцитами

Установлено, что физиологические, метаболические, иммунологические, сопровождающегося образованием активных форм кислорода в клетках.

Изменения при фагоцитозе сводятся к миграции, адгезии, опсонизации, поглощению и уничтожению чужеродного материала, перестройке метаболизма, секреции биологически активных соединений, обработке и представлению антигена. Нарушение какого-либо из этих звеньев ведет к изменению иммунитета. Характер взаимодействия чужеродного материала с цитоплазматической мембраной фагоцитирующей клетки различен. Он может быть рецепторным через Fc рецепторы иммуноглобулина IgG или через C3b зависимые рецепторы в присутствии комплемента. Возможен и неспецифический, не рецепторный захват, механизм которого недостаточно ясен. Взаимодействие чужеродного материала с рецептором или непосредственно с мембраной фагоцита является сигналом, запускающим энергозависимую стадию фагоцитоза. Она включает в себя комплекс изменений. Сюда отно-

О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий. – М.: Медицина, 1982. – 304 с.

44. Галеев, М.А. Комплексное лечение гнойного холангита / М.А. Галеев, Н.В. Пешков, Р.Р. Абдеев // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов гепатобилиарной зоны. – Уфа, 2000. – С. 121–124.

45. Гепатоциты из печени мышей с экспериментальным посттоксическим циррозом стимулируют в гетерокарионах синтез ДНК в ядрах покоящихся фибробластов линии МН 373 / Н.А. Сетков, В.П. Казаков, Т.В. Андреева, К.Р. Семенов // Бюлл. exper. биологии и медицины. – 1991. – № 9. – С. 298–301.

46. Громов, А.Г. Изъятие и заготовка органов и тканей для трансплантации / А.Г. Громов // Судебно-медицинская экспертиза. – 1992. – № 3. – С. 3–5.

47. Губский, Ю.И. Молекулярные механизмы повреждения мембран гепатоцитов при экспериментальном поражении печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1984. – 33 с.

48. Дунаев, П.В. Органоспецифические особенности реакции гепатоцитов печени в экстремальных условиях воздействия / П.В. Дунаев, Л.П. Туровина, О.Ф. Истомина // Российские морфологические ведомости. – № 1–2. – 1999. – С. 32.

49. Епифанов, О.И. Регуляторные механизмы пролиферации клеток / О.И. Епифанова, В.В. Терских, В.А. Полуновский // Итоги науки и техники. Серия: общие проблемы физико-химической биологии. – М., 1988. – Т. 10. – 163 с.

50. Жданова, Т.Ф. Закономерности восстановления ультраструктуры гепатоцитопатологически измененной печени в условиях стимуляции регенерации, выявленные с помощью морфометрического анализа / Т.Ф. Жданова // Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений: сб. науч. тр. Горьковского мед. института. – Горький, 1975. – С. 360–366.

51. Жданова, Т.Ф. Стимуляция внутриклеточной регенерации гепатоцитов хорионическим гонадотропином (морфометрическое исследование) / Т.Ф. Жданова, И.М. Солопаева, Г.В. Малюгин // Заболевания органов пищеварения: сб. науч. тр. – М., 1980. – № 12/3. – С. 55–61.

52. Журавлев, А.И. К механизму хемилуминесценции липидов человека / Журавлев А.И., Филиппов Ю.Н., Симонов В.В. // Биофизика. – 1965. – Т. 10.

И.В. Маркова // Вестник фарм. комитета. – 1999. – № 2. – С. 10–24.

33. Верин, В.К. Изменения печени крыс и эмбрионов после введения СС14 / В.К. Верин // Гистогенез и регенерация тканей. – Калининград, 1970. – С. 23–31.

34. Верин, В.К. Патология митозов в печени при экспериментальном гепатите и циррозе / В.К. Верин // Успехи гепатологии / под ред. Е.М. Тареева, А.Ф. Блюгера. – Рига, 1977. – С. 111–119.

35. Вирусные заболевания печени / В.В. Серов, Т.Н. Дрозд, И.В. Попова, М.С. Попов // Морфологическая диагностика заболеваний печени / под ред. В.В. Серова, К. Лапиша. – М.: Медицина, 1989. – С. 53–110.

36. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.Н. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с. 27.

37. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вестник РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–51.

38. Владимиров, Ю.А. Электронный парамагнитный резонанс и хемилюминесценция – прямые методы исследования свободных радикалов и реакций, в которых они участвуют / Ю.А. Владимиров // Эфферентная терапия. – 1999. – № 4. – С. 18–27.

39. Влияние лекарственных средств на процессы свободно-радикального окисления / Е.К. Алехин, А.Ш. Богданова, В.В. Плечев, Р.Р. Фархутдинов. – Уфа, 2002. – 287 с.

40. Влияние противопеченочных гетероантител на восстановительные, процессы в печени при ее экспериментальных поражениях / И.Н. Алексева, Л.П. Громашевская, Н.В. Ильевич [и др.] // Успехи гепатологии / под ред. А.Ф. Блюгера. – Рига, 1986. – С. 273–291.

41. Влияние экстракта трансплантата для пластики века серии A11orplant на синтез ДНК в культуре клеток / Э.Р. Мулдашев, Т.Дж. Уимен, Н.Н. Курчатова [и др.] // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – М., 1994. – № 1. – С. 75–79.

42. Волкова, Е.С. Экспериментальная патология печени и методы ее коррекции: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Уфа, 2004. – 38 с.

43. Волкова, О.В. Основы гистологии с гистологической техникой /

сятся образований псевдоподий, заключение чужеродного материала в фагосому, стимуляция секретций, выделение ряда биологически активных веществ, в том числе медиаторов воспаления, регуляторов иммунного ответа, фагоцитоза и т.д.

ОБРАЗОВАНИЕ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ ПРИ ФАГОЦИТОЗЕ

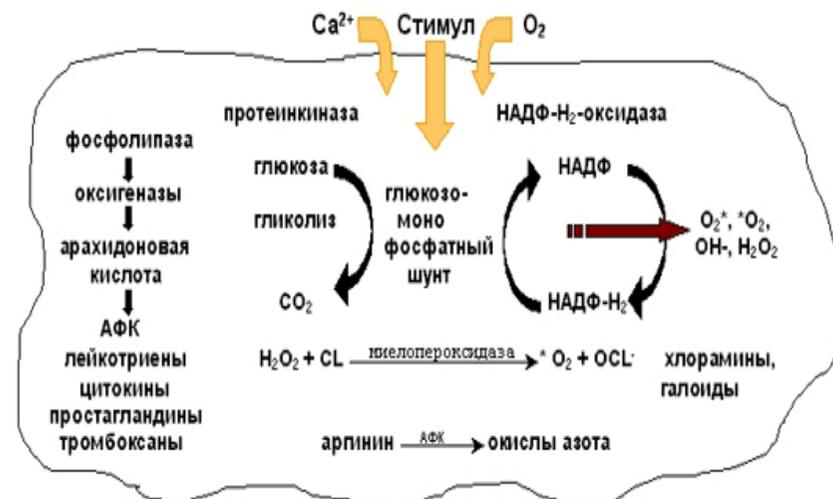


Рис. 3. Схематическое изображение респираторного взрыва

Предполагается, что ответ на стимул осуществляется Ca²⁺ зависимой, ЦАМФ зависимой и цитоскелетной АТФ-азой. Однако, в любом случае, конечной целью фагоцитоза является обезвреживание чужеродного материала. Это достигается выделением лизосомальных ферментов, катионных белков, катепсинов и других биологически активных соединений, разрушающих субстрат. Окисление также происходит при помощи генерированных клеткой активных форм кислорода. Последний процесс получил название «дыхательного взрыва». Его суть сводится к следующему (рис. 4). Воздействие на поверхностные рецепторы или непосредственно на внешнюю цитоплазматическую мембрану фагоцита стимулирует мембранные оксидазы, катализирующие

щие перенос электронов с НАДФН2 на молекулярный кислород. При этом усиливается потребление кислорода, стимулируются мембранные оксидазы, появляются активные формы кислорода – супероксидный анион радикал, гидроксильный радикал, синглетная форма кислорода, перекись водорода. В присутствии миелопероксидазы образуется гипохлорит, который дает начало окисленным галогенам, обладающим еще более мощным микробицидным действием. Поставщиком необходимой энергии для образования активных форм кислорода служит окисление глюкозы через глюкозомонофосфатный шунт (дыхательный взрыв). Возможно появление активных форм кислорода и при участии фосфолипазы, активирующей биосинтез арахидоновой кислоты и целого комплекса других биологически активных соединений – лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов.

Фагоциты способны также вырабатывать и окислы азота. Сырьем для этого служит аминокислота аргинин. Продукты восстановления кислорода – его активные формы и гипохлорит – обладают высоким окислительно-восстановительным потенциалом. Они обеспечивают реализацию антибактериальных, антипаразитарных и противоопухолевых функций фагоцитирующих клеток. Без преувеличения можно сказать, что способность к генерации активных форм кислорода отражает состояние и функциональные возможности фагоцитарного звена иммунитета. Появление активных форм кислорода обычно начинается через 1–2 минуты после воздействия чужеродного материала на мембраны фагоцитов, достигает своего максимума за 5–6 минут и длится в течение 20–30 минут. Этот процесс сопровождается свечением, интенсивность которого резко увеличивается в присутствии люминола.

На рисунке 5 представлена такая запись хемилюминесценции крови при различных состояниях. Она характеризуется латентным периодом, крутизной нарастания и временем достижения максимума свечения, величиной максимальной интенсивности и светосуммой хемилюминесценции, которую измеряют в течение условленного времени. Перечисленные показатели зависят от количества фагоцитирующих клеток, их активности, характера чужеродного

22. Блюгер, А.Ф. Основы гепатологии. – Рига: Звайгзне, 1975. – 469 с. 20.

23. Блюгер, А.Ф. Практическая гепатология / А.Ф. Блюгер, И.Н. Новицкий. – Рига: Звайгзне, 1984. – 405 с.

24. Блюгер, А.Ф. Репаративные процессы при некоторых заболеваниях печени / А.Ф. Блюгер, О.Я. Карташова // Успехи гепатологии / под ред. Е.М. Тареева, А.Ф. Блюгера. – Рига, 1977. – Вып. VI. – С. 120–132.

25. Блюгер, А.Ф. Тайны и парадоксы печени. – М.: Знание, 1981. – 182 с.

26. Блюгер, А.Ф. Проблема перекисного окисления липидов в гепатологии / А.Ф. Блюгер, А.Я. Майоре // Успехи гепатологии / под ред. А.Ф. Блюгера. – Рига, 1978. – С. 22–54.

27. Бобрик, И.И. Ультраструктурная организация эндотелиоцитов синусоидов печени человека в пренатальном периоде / И.И. Бобрик, Е.А. Шевченко, Г.А. Алимов // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – № 6. – С. 43–46.

28. Богданов, Е.Н. Дооперационная оценка функциональных резервов печени и оптимизация хирургического лечения очаговых и диффузных заболеваний печени / Е.Н. Богданов // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов гепатобилиарной зоны. – Уфа, 2000. – С. 21–22.

29. Богданов, Е.Н. Морфологическое обоснование оптимизации хирургического лечения при диффузных поражениях печени / Е.Н. Богданов // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов гепатобилиарной зоны. – Уфа, 2000. – С. 22–23.

30. Булгаков, А.В. Хирургическое лечение недостаточности замыкательного аппарата прямой кишки с применением аллотрансплантатов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1991. – 18 с.

31. Вакулин, Г.М. Морфологические критерии снижения проницаемости и трофики цирротически измененной печени крыс и их повышения под влиянием пирогенала и пиридоксальфосфата (морфометрия трансмиссионная и растровая электронная микроскопия) / Г.М. Вакулин // Бюлл. exper. биологии и медицины. – 1993. – № 12. – С. 645-650.

32. Венгеровский, А.И. Доклиническое изучение гепатозащитных средств: метод. рек. Рос. фарм. государственного комитета МЗ РФ / А.И. Венгеровский,

11. Афонский, С.И. Биохимия животных / С.И. Афонский. – М.: Высшая школа, 1970. – 389 с.

12. Бабаева, А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.

13. Багаманова, Р.К. Прогноз развития послеоперационной печеночной недостаточности и летальности больных с острым циррозом печени / Р.К. Багаманова, И.И. Лутфаррахманов // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов гепатобилиарной зоны. – Уфа, 2000. – С. 18–19.

14. Байматов, В.Н. Механизмы развития гепатоза у животных / В.Н. Байматов // Докл. Рос. Акад. сельхоз. наук. – 1993. – № 2-3. – С. 86–91.

15. Байматов, В.Н. Реактивные изменения в печени на действие различных раздражителей / В.Н. Байматов // Тез. докл. 102 науч. конф. БГАУ. – Уфа, 1993. – С. 31.

16. Балакирев, Е.М. 8-я Всесоюзная научная конференция по трансплантации органов и тканей / Е.М. Балакирев, Ю.Н. Мальков // Хирургия. – № 11. – 1980. – С. 117–119.

17. Бездробная, Л.К. Радиочувствительность клеток регенерирующей печени при облучении быстрыми нейтронами в различные периоды митотического цикла / Л.К. Бездробная, Ю.В. Бардин, В.Н. Летов // Тез. докл. 10 Всесоюзного съезда рентгенологов и радиологов. – Ереван, 1977. – С. 20–21.

18. Безпрозванный, Б.К. Купферовские клетки печени и некоторые морфологические варианты их системных реакций / Б.К. Безпрозванный // Успехи гепатологии / под ред. Е.М. Тареева, А.Ф. Блюгера. – Рига, 1980. – Вып. 8. – С. 21.

19. Бекетова, Т.П. К вопросу структурной гетерогенности гепатоцитов / Т.П. Бекетова, С.М. Секамова // III Всесоюз. конф. по патологии клетки: тез. докл. – М., 1982. – С. 101–102.

20. Бекетова, Т.П. Синусоидальные клетки печени и их роль в патологических процессах / Т.П. Бекетова, С.М. Секамова // Арх. патологии. – 1983. – Вып. 10. – С. 83–89.

21. Беляева, И.Д. Двухядерные клетки печени крыс при репаративной регенерации / И.Д. Беляева, Т.С. Ивлева // Бюлл. exper. биологии и медицины. – 1979. – № 4. – С. 347–349.

материала, механизма его взаимодействия с фагоцитом, наличия в среде инкубации опсонизирующего фактора, состава среды, ее температуры и т. д. Одной из основных функций фагоцитирующих клеток (макрофагов, моноцитов, гранулоцитов) является защита организма при бактериальных инфекциях, осуществляемая посредством кислород независимых (кислая среда фагосом, синтез лизоцима, катионных белков, активация гидролитических ферментов и др.) и кислородзависимых механизмов (образование АФК). Впервые усиление ХЛ при стимуляции фагоцитирующих клеток показал R. C. Allen и предложил механизм развития свечения в реакции с синглетным кислородом. Возможной причиной возникновения собственной ХЛ фагоцитов может являться локальное повышение интенсивности процессов СРО в области фагосомы, а также взаимодействие перекиси водорода с хлораминами на поверхности фагоцитируемых частиц. Важную роль в возникновении свечения играет миелопероксидаза, в присутствии которой происходит образование сильного окислителя и синглетного кислорода.

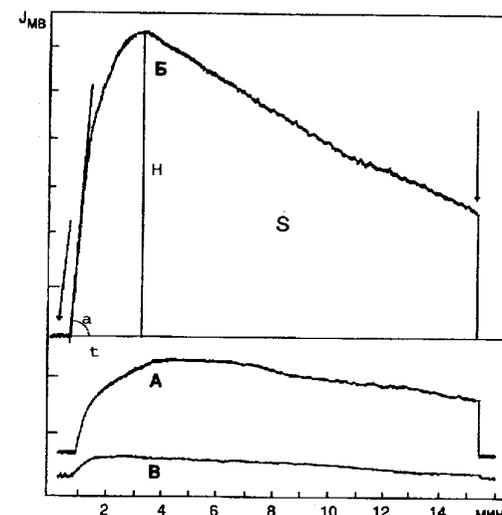


Рис. 4. Запись хемилюминесценции гепаринизированной крови

А – здорового человека, Б – при сенсibilизации, В – при иммунодефицитных состояниях. Условия измерения: кровь 0,1 мл, разведенная в 2 мл физиологического раствора (рН 7,2 ед.), люминол 0,1 мл 10^{-5} М. Температура среды 37°C. Н – максимальная амплитуда свечения; а – крутизна нарастания свечения; t – время достижения максимума; S – светосумма свечения. Стрелками обозначено начало и конец измерения.

Добавление к суспензии фагоцитирующих клеток целого ряда люминофоров приводит к значительному усилению свечения (рис. 5), а для регистрации этого свечения чаще всего используется люминол. При окислении люминола активными формами кислорода, образуется ион аминифолата. В возбужденном состоянии релаксация его, в основное состояние, сопровождается излучением в синей области спектра (около 425 нм), с квантовым выходом излучения 1%. Наибольшая активность ХЛ фагоцитов наблюдается при концентрации люминола около $2 \cdot 10^{-5}$ М. В качестве стимуляторов ХЛ используют опсонизированные, липополисахаридные частицы и другие высокомолекулярные соединения, получаемые из клеточных мембран микроорганизмов (зимозан, глюкан, продигиозан). Усиление метаболической активности и ХЛ фагоцитирующих клеток наблюдается при действии растворимых и корпускулярных стимуляторов различной природы. Интенсивность и динамика ХЛ ответа на разные стимуляторы строго специфичны, в основе чего лежит различие механизмов их действия (Рыжикова М.А., Фархутдинов Р.Р., Сибиряк С.В. 1999). НАДФН-оксидазы, ответственные за восстановление кислорода и наработку супероксидного анионрадикала, структурно или функционально сопряжены с рецепторами цитоплазматической мембраны и активируются при связывании лигандов с рецепторами или в результате неспецифической пертурбации мембран. Возможно существование набора НАДФН-оксидаз, сопряженных с разными рецепторами, а, следовательно, и обслуживание разных стимуляторов специфическими оксидазами.

Установлено, что величина пика хемилюминесценции зависит от фагоцитарной активности клеток. Опсонизирующая способность крови определяется временем достижения максимума хемилюминесценции и ее амплитудой. Све-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, В.А. Ультраструктурные особенности эндотелиальных клеток и звездчатых эндотелиоцитов синусоидов печени крыс в норме и реакциях их на повреждающее воздействие тетрахлорметаном / В.А. Алексеев, Н.П. Сячина // Ультраструктурная патология печени. – Рига: Зинатне, 1984. – С. 16–20.
2. Абрамова Ж.И. Человек и противоокислительные вещества / Ж.И. Абрамова, Г.И. Оксенгендлер. – Л.: Наука, 1985. – С. 34–37.
3. Алимов, В.А. Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений / В.А. Алимов // Труды ГМИ. – 1970. – Вып. 32. – С. 129.
4. Алимов, В.А. Экспериментальное изучение некоторых вопросов хирургического лечения циррозов печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Горький, 1969. – 28 с.
5. Ахунджанов, Б.А. Гистоморфологические изменения печени после частичной резекции цирротически измененного органа / Б.А. Ахунджанов, В.А. Алимов // Хирургическое лечение цирроза печени с использованием стимуляторов регенерации. – Ташкент: изд. им. Ибн-Сины, 1991. – С. 19–32.
6. Алехин, Е.К., Богданова А.Ш., Плечев В.В., Фархутдинов Р.Р. Влияние лекарственных средств на процессы свободнорадикального окисления (Справочник). – Уфа, 2002.
7. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфология: Руководство для врачей / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
8. Альперн, Д.Е. Патологическая физиология / Альперн Д.Е. – М.: Медицина, 1965. – 434 с.
9. Андросова, Л.Ф. Использование кормовых добавок, приготовленных из бурых морских водорослей (ламинарии) и рыбных отходов в рационах сельскохозяйственных животных и птиц / Андросова Л.Ф. // Актуальные проблемы биологии в животноводстве. – Боровск, 2000. – С. 39–40.
10. Анохин, Б.М. Внутренние незаразные болезни сельскохозяйственных животных: Учебник для вузов / Анохин Б.М. Под ред. Данилевского В.М.. – М.: Агропромиздат, 1991. – 575 с.

Таблица 14

Этиологические факторы токсических поражений печени

Причины токсических поражений печени	Кол-во больных	
	абс.	в%
Осложненный деструктивный панкреатит с острой печеночной недостаточностью	36	38,3
Алкогольные гепатиты, циррозы и отравления суррогатами алкоголя	27	28,7
Лекарственные гепатиты	11	11,7
Производственные токсические поражения печени	8	8,5
Острый токсический гепатит неустановленной этиологии	12	12,8
Итого	94	100,0

Наиболее частой жалобой (56,3%) при поступлении была общая слабость, в ряде случаев (41%) носившая постоянный характер. Наряду с этим больные предъявляли жалобы на недомогание и быструю утомляемость. Чувство тяжести в животе отмечали 53,5% больных, боли различного характера (тянущие, тупые, распирающие) в правом подреберье – 63,7%, в левом подреберье – 42,8%, или одновременно в обоих подреберьях – 28,8%, похудание – 37,5%.

При объективном исследовании у 84,9% больных выявлена желтушность кожных покровов, у 15,1% – видимых слизистых оболочек. При этом выраженная желтушность кожных покровов наблюдалась у 13,9% больных, кожный зуд – у 22,4%.

У ряда больных наблюдались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: метеоризм – у 18%, диспепсические расстройства – у 42%, обложенный беловато-коричневым налетом влажный язык – у 44%.

Гепатомегалия была установлена у 75% больных, чаще наблюдалось равномерное увеличение обеих долей печени. У 25% больных печень была уменьшена и/или не пальпировалась. Асцит мы наблюдали у 12% больных. При значительном асците, как правило, наблюдалось учащенное дыхание и уменьшение диуреза.

тосумма свечения за время измерения является интегральным показателем генерации активных форм кислорода, а крутизна нарастания свечения отражает скорость активации кислородзависимого метаболизма фагоцитов. Интенсивность хемилюминесценции коррелирует с потреблением клетками кислорода и степенью завершенности фагоцитоза. Объектом исследования фагоцитарного звена иммунитета хемилюминесцентными методами может служить гепаринизированная кровь (из расчета 50 ед. гепарина на 1 мл крови). Ее на анализ требуется всего 0,1–0,01 мл, а также любая другая биологическая жидкость или суспензия выделенных клеток, содержащая 10^5 фагоцитов в исследуемом образце. Добавляя в исследуемую пробу индукторы фагоцитоза (опсонизированные бактерии или зимозан, полистирол, форболмеристатацетат, конкавалин А, иммуноглобулины, гетерологичные эритроциты и т.д.), которые оказывают влияние на различные рецепторы или участки биологической мембраны, удается по изменению хемилюминесценции получить представление о состоянии рецепторного и неспецифического захвата чужеродного материала.

Так, например, опсонизация поглощаемого материала приводит к ускорению достижения максимума хемилюминесценции и увеличению ее интенсивности. Усиление хемилюминесценции фагоцитирующих клеток наблюдается в присутствии антител, компонентов комплемента, иммунных комплексов, бактериальных липополисахаридов, интерферона, факторов, активирующих тромбоциты, лимфокинов (Рыжикова М.А., Фархутдинов Р.Р., Сибиряк С.В. 1999; Meyer D., Yancey B., Revel J.P. 1993).

Генерация хемилюминесценции сопровождается взаимодействием киллеров с опухолевыми клетками. Наоборот, при снижении цитотоксической активности киллеров выработка ими активных форм кислорода понижена. Хемилюминесцентный ответ фагоцитирующих клеток снижается в присутствии фибронектина, простагландинов E_2 и J_4 , вируса гриппа.

При многих патологических состояниях меняется хемилюминесценция крови. Она усиливается при бактериальной инфекции, снижается при грануломатозе, в то же время существенно не меняется при вирусных заболеваниях.

Анализ люминол зависимого свечения крови может быть использован для индивидуального подбора тактики лечения. Установлено, что многие антибиотики, сульфаниламидные препараты, противовоспалительные средства угнетают кислород – зависимый дыхательный взрыв фагоцитирующих клеток и снижают интенсивность хемилюминесценции. По изменению характера хемилюминесценции крови и клеток, индуцированной люминолом, удается получить представление о гуморально-клеточных взаимодействиях, уточнить причины и механизмы их нарушения. Этим способом можно оценить способность клеток менять активность в различных экстремальных условиях, изучать особенности их метаболизма и выявлять нарушение функционального состояния при патологических процессах, действии факторов среды, при введении лекарственных препаратов, иммуномодуляторов и т. д. (Meyer D., Yancey B., Revel J.P. 1993).

Снижение интенсивности свечения свидетельствует о подавлении метаболических процессов в клетках, что характерно для иммунодефицитных состояний и, наоборот, усиление свечения наблюдается при напряжении защитных сил организма (Meyer D., Yancey B., Revel J.P. 1993). Без преувеличения можно сказать, что способность к генерации активных форм кислорода отражает состояние и функциональные возможности фагоцитарного звена иммунитета и начинает широко использоваться в клинической практике. Весь процесс исследования хемилюминесценции крови и клеток в присутствии люминола занимает 10-15 минут, не требует дорогостоящего оборудования и реактивов, относится к экспресс способам оценки функционального состояния фагоцитарного звена иммунитета. При этом удается также регистрировать кинетику процесса фагоцитоза.

Другие существующие методы (НСТ-тест, определение фагоцитарной и микробицидной активности) не достаточно объективны, занимают много времени, низка их чувствительность. Известно, что люминол зависимая ХЛ цельной крови определяется в основном свечением клеток, способных к фагоцитозу. Однако в ряде случаев наблюдается ХЛ эритроцитов. Усиление ХЛ сус-

продуктов с $65,4 \pm 7,3$ до $76,5 \pm 5,4$ моль/г. ткани. Интенсивность свечения гомогената почек составляла $51,7 \pm 4,3$ отн. ед., при отравлении тетрахлорметаном $79,3 \pm 2,4$ отн. ед., а содержание ТБК-активных продуктов увеличивается с $58,6 \pm 6,3$ до $75,1 \pm 2,3$ моль/г ткани. Введение сантохина сдерживает усиление хемилюминесценции и увеличение содержания ТБК-активных продуктов в печени и почках. Светосумма хемилюминесценции плазмы крови, индуцированная солями железа, у контрольной группы свиней составляла $18,9 \pm 2,1$ отн. ед., на 42 сутки после введения тетрахлорметана она повышается до $26,1 \pm 2,2$ отн. ед., после введения сантохина – $21,1 \pm 1,5$ отн. ед. Сантохин можно отнести к биостимуляторам, его применение оказывает благоприятное воздействие на организм и стабилизирует разрушительные процессы при интоксикации. Он обладает противотоксическим действием, снижает воздействие CCl_4 , является иммуномодулятором. Его применение снижает активность воспалительного процесса и сосудистую реакцию, снижается количество иммунокомпетентных клеток.

3.1. Причины развития и методы выявления токсических поражений печени

Анализ данных литературы и собственные экспериментальные исследования на крысах позволили сформировать рабочую гипотезу о роли процессов перекисного окисления липидов и свободно-радикального окисления в генезе токсического гепатита у людей. В клинике наиболее частыми причинами, вызывающими токсическое поражение печени, являются: осложненный деструктивный панкреатит с острой печеночной недостаточностью, алкогольные гепатиты, циррозы и отравления суррогатами алкоголя, лекарственные гепатиты, производственные токсические поражения печени, острый токсический гепатит неустановленной этиологии (табл. 14).

У 52 из 94 наблюдающихся у нас больных состояние при поступлении в стационар было удовлетворительным, у 34 – средней тяжести и у 8 – тяжелое.

нием лимфоцитов, лимфатические синусы заполнены лимфоцитами и макрофагами.

Интоксикация крыс тетрахлорметаном сопровождается усилением СРО в крови, в гомогенатах печени и почек. Введение сантохина сдерживает нарушение СРО. У крыс контрольной группы в гомогенате печени она составляет $84,5 \pm 9,2$ отн. После введения тетрахлорметана на 42 сутки $112,7 \pm 9,8$ отн. ед., а содержание ТБК-активных продуктов с $86,4 \pm 6,1$ до $112,8 \pm 7,6$ моль/г. ткани. Интенсивность свечения гомогената почек составляла $62,1 \pm 3,2$ отн. ед., после введения тетрахлорметана она возростала до $78,5 \pm 4,1$ отн. ед. Увеличивалось и содержание ТБК-активных продуктов с $79,6 \pm 5,8$ до $109,4 \pm 3,2$ моль/г. ткани. Сантохин сдерживает усиление хемилюминесценции и увеличение содержания ТБК-активных продуктов в печени и почках. Светосумма хемилюминесценции плазмы крови, индуцированная солями железа, у крыс контрольной группы составляет $12,6 \pm 1,8$ отн. ед., на 42 сутки после введения тетрахлорметана $18,6 \pm 2,1$ отн. ед., после введения сантохина $15,1 \pm 1,1$ отн. ед. Величина светосуммы спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции крови составляет $8,9 \pm 0,7$ отн. ед., а индуцированной зимозаном – $26,4 \pm 5,6$ отн. ед. Под действием тетрахлорметана интенсивность спонтанной и индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции крови возрастает до $16,4 \pm 3,2$ отн. ед. и $42,4 \pm 3,1$ отн. ед.

Для свиней на откорме уровень энергии рациона можно увеличить путем скармливания кормового жира максимальное количество, которого должно составлять 2–5%, но стабилизировать его необходимо сантохином, который обладает способностью подавлять СРО *in vitro* и *in vivo*. На модельной системе, где протекают реакции перекисного окисления липидов, доказано его влияние на ПОЛ. При этом препарат не нарушает генерацию АФК в фагоцитах, от которых зависит микробицидность, сохраняются их защитные свойства.

В контрольной группе свиней в гомогенате печени ХЛ составляет $79,1 \pm 5,2$ отн. ед., при введении тетрахлорметана достигает на 42 сутки $92,4 \pm 3,1$ отн. ед. Одновременно увеличивалось и содержание ТБК-активных

пензии эритроцитарной массы обнаружено при её длительном или неправильном хранении, некоторых заболеваниях, после гемодиализа, лазерного облучения и т.д. Образование АФК в эритроцитах может стать причиной их повреждения и развития анемии.

1.8. Изменения хемилюминесценции в модельных системах

При лечении и профилактике различных болезней все шире начинают использоваться антиоксиданты (АО). Они замедляют или полностью ингибируют процессы СРО, действуя на стадии образования свободных радикалов, их связывания и разрушения, а также утилизации продуктов окисления, из которых образуются новые радикалы.

В настоящее время накопилось множество данных об использовании различных антиоксидантов в эксперименте на животных при лечении и профилактике многих патологических состояний – воспалении, гипоксии и т. д.

Метод регистрации ХЛ позволяет проводить быстрый скрининг антиоксидантных и прооксидантных свойств препаратов в различных экспериментальных системах. Добавляя исследуемые вещества к липидам или сыворотке крови можно оценить активность и механизмы их антиокислительного действия. Антиоксиданты, взаимодействующие со свободными радикалами с образованием гидроперекисей, удлиняют латентный период свечения и не оказывают влияния ни на крутизну нарастания медленной вспышки, ни на ее величину. Антиоксиданты, которые образуют с радикалами неактивные комплексы или восстанавливают гидроперекиси, помимо увеличения латентного периода ХЛ уменьшают и крутизну нарастания медленной вспышки, и ее интенсивность.

Установлено, что анестетики, противовоспалительные средства и многие другие медикаментозные препараты оказывают влияние на СРО, вызывая появление биологически активных веществ, меняя содержание ферментов, количественный и качественный состав липидов и других факторов, участвующих в регуляции СРО.

Некоторые препараты, неактивные в модельных системах, при введении в организм вызывали существенные изменения СРО. И, наоборот, ряд веществ, замедлявших окисление в простых химических реакциях, теряли эти способности в организме. Более того, характер влияния препаратов на СРО мог отличаться в норме и патологии, когда менялись свойства и функциональная активность биологических мембран, развивалась несостоятельность механизмов, поддерживающих СРО на постоянном уровне.

В этой связи представляется необходимым дальнейшее изучение и обоснование целесообразности использования различных антиоксидантов, разработка и внедрение в практику доступных методов оценки состояния СРО в организме и определения антиокислительной активности (АОА) препаратов. Среди таких методов заслуживает внимание регистрация хемилюминесценции (ХЛ)- свечения, возникающего при взаимодействии радикалов.

В данной работе был использован комплексный подход к изучению влияния на процессы СРО. В первой серии экспериментов определялась АОА препарата в модельных системах, имитирующих наиболее распространенные реакции свободнорадикального окисления в организме. Исследуемое вещество добавлялось в среды, в которых инициировалось образование активных форм кислорода и реакции перекисного окисления липидов.

Во второй серии экспериментов на животных моделировалось нарушение свободнорадикального окисления введением тетрахлорметана, определялось эффективность применения препарата для коррекции выявленных нарушений. Одновременно оценивались перспективы использования ХЛ методов исследования для определения АО свойств препаратов и контроля за проводимым лечением.

Для оценки АО активности изучаемых веществ в качестве препарата сравнения был выбран известный антиоксидант-мексидол. На рис. 7 представлена запись хемилюминесценции модельной системы, в которой введение инициаторов окисления – солей железа вызывает образование АФК и развивается ХЛ.

Тетрахлорметан вызывает в организме крыс и свиней полиорганные деструктивные процессы, проявляющиеся очаговыми разрушениями гепатоцитов, острой почечной недостаточностью, очаговыми воспалительными процессами легких. Во всех исследованных органах, включая селезенку, лимфатические узлы и сердце, определяется выраженный воспалительный процесс в ответ на интоксикацию организма. При этом происходит нарушение циркуляции крови органов, при повреждении тканей выделяются медиаторы воспаления, биологически активные вещества вырабатываемые лимфоцитами, моноцитами, тромбоцитами, тучными и плазматическими клетками, при активном участии измененных эндотелиоцитов. Под воздействием биогенных аминов развивается гиперемия кровеносных сосудов, приводящая к формированию экссудата. В ответ на интоксикацию организма разворачивается реакция иммунной защиты, проявляющаяся в виде скопления лимфоидных клеток в зоне повреждения органов, диффузной инфильтрации лимфоцитами, макрофагами, а также происходит пролиферация фибробластов.

У крыс, отравленных тетрахлорметаном, определяются изменения в печени, почках, легких, селезенке и лимфатических узлах. В красной пульпе селезенки макрофаги содержат гемоглобинный пигмент, отмечается гемосидероз. Разрушенные эритроциты заполняют межклеточное вещество, следовательно, проявляются гемолитические свойства тетрахлорметана с нарушением резистентности эритроцитов. Сантохин и карсил повышают резистентность мембранных структур эритроцитов. В лимфатических узлах подопытных животных, отравленных тетрахлорметаном, отмечается увеличение и слияние между собой вторичных узелков, а также плотно расположение лимфоидных клеток в мозговых тяжах мозгового вещества.

У животных, получавших сантохин и карсил, отмечается умеренное количество гемосидерина в красной пульпе селезенки, снижается количество лимфоцитов, как в мозговом, так и в корковом веществе. Вторичные узелки с герминативными центрами, мозговые тяжи с умеренным скопле-

ленную связь с сохранностью и яйценоскостью птиц. С увеличением количества жира в рационе кур без добавок антиоксиданта сантохина наблюдалось снижение яйценоскости и увеличение случаев падежа кур от жировой дистрофии печени.

Полученный нами комплекс физико-биохимических, патологоанатомических и гистологических данных, у животных с экспериментальной патологией печени свидетельствует о том, что обмен веществ находится в тесной зависимости от тяжести болезни и, особенно, от функционального и морфологического состояния печени. Глубокие изменения структуры и функции органов у свиней и крыс, как правило, отмечены при значительных изменениях структур печеночной паренхимы. Используемый сантохин обладает корректирующим свойством для АФК и СРО.

В то же время он проявляет свои свойства только при соблюдении правил и сроков хранения. Через год антиоксидантные свойства сантохина нарушаются, и использовать его в животноводстве не целесообразно. Поэтому следует неукоснительно соблюдать срок и условия хранения, а доза 250 г на тонну комбикормов обеспечивает достаточные антиокислительные условия для жиров комбикорма. В организме свиней стабилизируются показатели обмена веществ и структура внутренних органов. Интоксикация животных и процессы СРО в крови, в гомогенатах печени и почек уменьшаются, введение сантохина сдерживает СРО. Содержание ТБК-активных продуктов, интенсивность свечения гомогената почек после введения тетрахлорметана возрастает при обычном кормлении свиней, сантохин сдерживает усиление хемилюминесценции и увеличение содержания ТБК-активных продуктов в печени и почках. Светосумма хемилюминесценции плазмы крови, индуцированная солями железа после введения сантохина снижается. В заключение можно отметить, что введение в рацион антиоксиданта сантохина обуславливает восстановление структуры и функции органов. Это свидетельствует о том, что антиоксидант сантохин способствует нормализации обменных процессов в печени и повышает резистентность организма крыс и свиней.

Из рисунка 7 видно, что добавление в модельную систему микседола вызывает дозозависимое подавление хемилюминесценции. Сантохин при добавлении в данную модельную систему также подавляет ХЛ, но в меньшей степени, чем микседол (рис. 8).

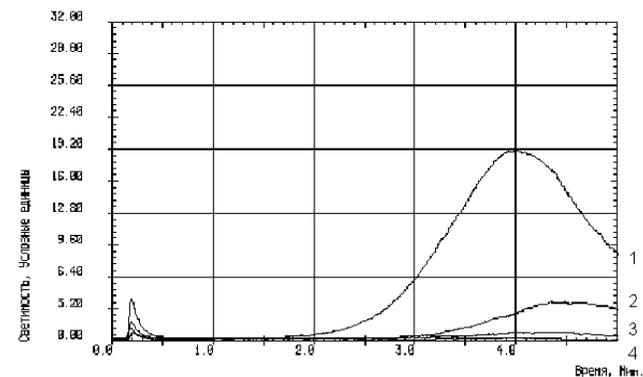


Рис. 7. Запись ХЛ в модельной системе, генерирующей АФК.

1 — контроль, 2 — 0,001 мг/мл микседола, 3 — 0,01 мг/мл микседола, 4 — 0,1 мг/мл микседола. По оси абсцисс t — длительность ХЛ (мин), по оси ординат I — интенсивность ХЛ (отн.ед.)

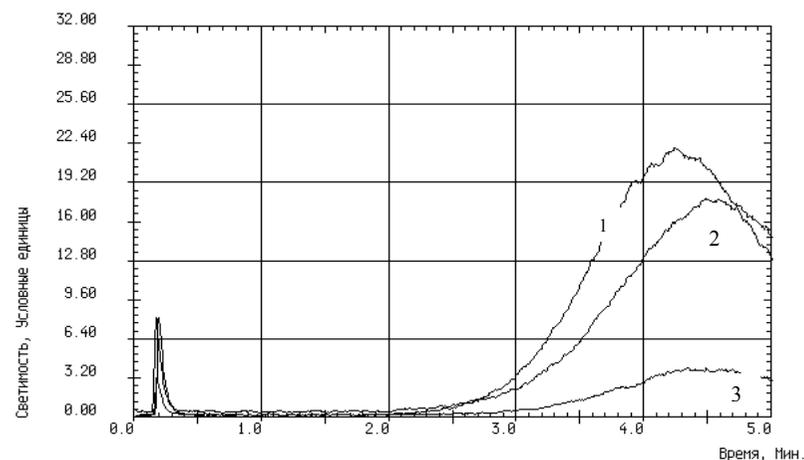


Рис. 8. ХЛ модельной системы АФК (1), при добавлении 0,1 мл сантохина (2) и 0,05 микседола (3)

В клетках, активные формы кислорода, чаще всего образуются в процессе фагоцитоза. Они обуславливают микробицидное действие фагоцитов. Генерация АФК сопровождается ХЛ, которая усиливается в присутствии люминола (рис. 9).

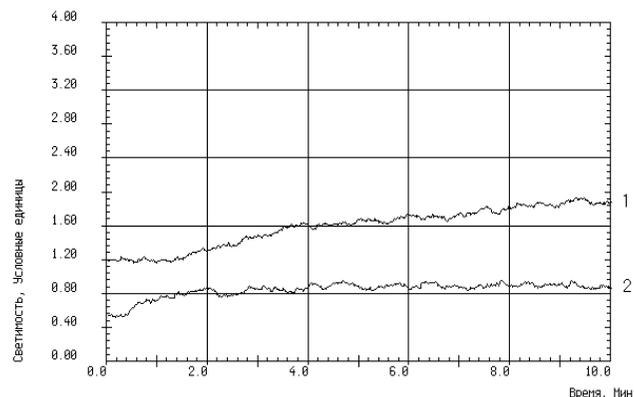


Рис. 9. Типичная запись ХЛ фагоцитов в норме и при добавлении мексидола:
1-контроль, 2-0,001 мг/мл мексидола

2.1. Морфологические изменения у свиней при экспериментальном гепатозе

Нами проведены экспериментальные исследования на свиньях. Они были подразделены на три группы: первая группа – контрольная, вторая получала CCl_4 в дозе 0,1 мг/кг 1 раз в сутки и третья группа после интоксикации CCl_4 дополнительно в корм вводили сантохин.

При исследовании печени контрольной группы животных определяется выраженная соединительнотканная капсула вокруг органа, от капсулы отходят многочисленные трабекулы, делящие печень на отдельные дольки. Междольковая соединительная ткань развита хорошо, где располагается триада печени (междольковый желчный проток, междольковая артерия и вена). Гепатоциты формируют печеночную пластинку, веерообразно расходящиеся от центральной вены к периферическим участкам долек (рис. 57). Гепатоциты, имеющие

в организме кур-несушек обмена веществ. При скармливании сантохина и 2% технического жира наблюдали нормализацию обменных процессов (Нахас Я., 1975). Количество общих липидов, общего холестерина и кетоновых тел находилось в границах физиологических норм. Добавление 4% технического жира и сантохина к рациону приводит к достоверному снижению общего количества липидов, общего холестерина и кетоновых тел по сравнению с курами, получавшими только технический жир. Однако нормализации показателей липидного обмена не наступает, что, вероятно, объясняется неполным восстановлением функциональной деятельности печени (Нахас Я., 1975).

Анализируя результаты исследований, можно отметить, что у свиней, при патологии печени уровень малонового диальдегида в крови значительно отличается от контрольных групп. У свиней, получавших сантохин в рационе, во все исследуемые периоды его уровень оказался ниже, разница статистически достоверна ($P < 0,001$).

Отдельные авторы считают, что положительное действие сантохина на организм животных заключается в стабилизации ненасыщенных жирных кислот. Антиоксидант в кормах способствует нейтрализации отрицательного биологического действия указанных кислот (Венгеровский А.И., Маркова И.В., 1999).

Имеются наблюдения, что при поражении печени отмечается гипоглобулинемия. Объясняют это повреждением различными токсическими веществами гепатоцитов. Как компенсаторное явление при понижении содержания альбуминов для поддержания онкотического давления крови возможно появление гиперволемии. Приведенные факты свидетельствуют о глубоких нарушениях белкового обмена, развивающихся в организме больных жировой дистрофией печени.

Полученные результаты по влиянию сантохина на гликопротеидный и азотистый обмен при различных уровнях жира в рационе и при жировой дистрофии печени мы нашли в работе Нахаса Я. (1975). Автор установил изменения в обмене веществ у кур-несушек при различных уровнях технического жира в рационе и при жировой дистрофии печени. Это имеет опреде-

Фархутдинов Р.Р., Загидуллин Ш.З. (1999) которые наблюдали повышение содержания активных продуктов метаболизма.

При нарушении окисления жирных кислот в организме свиней образуются кетоновые тела. К ним относятся бета-оксимасляная, ацетоуксусная кислоты и ацетон. Накопление этих веществ в крови ведет к гиперкетонемии и кетозу. Накопление кетоновых тел бывает при голодании, сахарном диабете и некоторых других патологических состояниях. Сами кетоновые тела агрессивны и представляют собой свободные радикалы. В этих случаях резко сокращаются запасы гликогена в печени, усиливается мобилизация жира из жировых депо и перемещение его в печень, где осуществляется интенсивное окисление жирных кислот с образованием ацетоуксусной кислоты и связанной с ней бета-оксимасляной кислоты. Кроме того, недостаток углеводов приводит к усиленному распаду белков. Ряд аминокислот превращается в ацетоуксусную кислоту. Последняя транспортируется током крови из печени к различным тканям. Однако, вследствие высокой концентрации кетоновых тел, они не могут быть использованы тканями, и они накапливаются в крови. Гиперкетонемия возникает при длительном одностороннем питании с избытком жиров. Увеличение кетоновых тел часто наблюдается при эндокринных расстройствах (Генес С.Г., 1948; Боголепов Н.К., 1950; Хавин И.Б., 1958).

Заболевания печени, расстройства кровообращения, почечная форма гликогеновой болезни нередко сопровождаются увеличением кетоновых тел, что обусловлено, очевидно, токсическими продуктами обмена, находящимися в крови (Шамрай Е.Ф., Паденко А.Е., 1970). Наблюдаемую гиперкетонемии исследователи объясняют снижением сахара в крови и гликогена в печени. Как известно, сахар крови может быть источником шавелевоуксусной кислоты, необходимой для окисления уксусной кислоты в трикарбонном цикле, а источником водорода при синтезе из уксусной кислоты высокомолекулярных жирных кислот. При снижении сахара в крови и гликогена в печени уменьшается образование энергии, падает активность реакций трикарбонного цикла и окисления в нем уксусной кислоты. Введение в рацион сантохина, на фоне жировой нагрузки, способст-

полигональную форму, плотно прилегают друг к другу, и определить внутридольковые синусоидные капилляры бывает очень трудно, тем не менее, кровеносные капилляры определяются в виде узкой цепи. Более крупные кровеносные сосуды умеренного кровенаполнения. Редко, но встречаются очень небольшие лимфоидные скопления по ходу печеночных пластинок, при этом лимфоидные клетки располагаются свободно.

Вторая группа животных, получавших четыреххлористый углерод, имеет выраженные деструктивные процессы печени. Прежде всего, отмечается увеличение междольковой соединительной ткани, особенно в местах расположения триады печени (рис. 58). Гепатоциты, образующие печеночные пластинки, имеют полигональную или кубическую форму с центрально расположенным округлой формы ядром, хроматин распределяется равномерно и во многих случаях ядро содержит ядрышко, иногда количество их два. Гепатоциты располагаются очень плотно друг к другу, и бывает трудно определить цитолемму клеток. Цитоплазма гепатоцитов имеет базофильный оттенок. Особенно характерным является наличие очагов деструкции гепатоцитов (рис. 59), при этом гепатоциты печеночных балок разрушены, прилегающие к зоне деструкции долек печени гепатоциты не имеют четкой границы, их цитолемма не определяется, некоторые гепатоциты лишены ядра, тогда как отдельные гепатоциты со слабоокрашивающимся ядром. В зоне деструктивного процесса печеночные пластинки теряют свое балочное строение, где располагаются фрагменты клеточных структур или белковые клетки. Среди зернисто белковой массы находятся отдельные форменные элементы крови, расположенные свободно. Деструктивно измененные участки долек печени имеют самые различные размеры, они могут иметь округлую или чаще всего вытянутую форму, локализация их может быть в центре или по периферии долек, иногда одновременно в двух участках дольки печени могут располагаться зона разрушения гепатоцитов. Определенный интерес вызывает полнокровие кровеносных сосудов, особенно венозного звена, при этом отмечается застой крови с признаками периваскулярного отека и адгезией лейкоцитов крови к эндотелиоци-

там. В результате повышенной миграции моноцитов, особенно через посткапиллярные вены, внутри долек печени формируются скопления лимфоидных клеток (рис. 61). Они имеют разнообразную форму, плотность и место расположения лимфоцитов и макрофагов. Отдельные лимфоидные скопления могут достигать довольно больших размеров, при этом лимфоидные клетки располагаются плотно. В подавляющем большинстве случаев скопления лимфоидных клеток располагаются среди гепатоцитов, при этом гепатоциты сильно смещаются на периферические участки от скопления лимфоидных клеток, печеночные пластинки также деформируются (рис. 59, 60). Однако лимфоидные образования могут быть и в междольковой соединительной ткани. Наряду с крупными размерами лимфоидных скоплений встречаются среднего или небольшого размера лимфоидные скопления.

В печени третьей группы животных, получавших лечение сантохином после интоксикации четыреххлористым углеродом, определяются некоторые гистологические изменения. Печень покрыта соединительнотканной капсулой с отходящими от капсулы междольковой соединительной тканью умеренного развития. Дольки разделены друг от друга хорошо развитой соединительной тканью. Пяти или шестиугольной формы дольки образованы из печеночных пластинок, а в свою очередь печеночные пластинки состоят из печеночных клеток – гепатоцитов. Полигональной или кубической формы гепатоциты плотно прилегают друг к другу, однако границы клеток определяются четко. Гепатоциты содержат одно или иногда два ядра, некоторые из них имеют полиплоидное строение, цитоплазма гепатоцитов остается с базофильным оттенком. Кровеносные сосуды печени, особенно внутريدольчатые капилляры умеренного полнокровия. Тем не менее, у третьей группы подопытных животных в печени встречаются небольшие участки долек с признаками деструктивного процесса (рис. 61, 62), при этом некоторые гепатоциты теряют связи друг с другом и отдельные гепатоциты располагаются в жидкой среде. Отделяющие друг от друга гепатоциты теряют четкость границ, их цитоплазма слабо воспринимает красителей, ядро также остается слабоокрашенным.

гических, биохимических изменений в гепатоцитах, напоминающие по своей картине нарушения, встречающиеся, например, при дефиците природного антиоксиданта – витамина Е (Губский Ю. И., 1984; Владимиров Ю.А., 1999; Фархутдинов Р.Р., 2006; Zimmerman H.J., 1978). Это указывает на неспецифический характер повреждения печени, скорее всего, связанный с изменением свободнорадикального окисления. Подтверждением является ускорение перекисного окисления липидов и накопление перекисных продуктов в микросомальной фракции печени при непосредственном добавлении к ней многих гепатотропных ядов. На рисунке 115 представлена обобщенная схема влияния ксенобиотиков на организм животных. В основе которой показано воздействие АФК на биомембраны клеток.

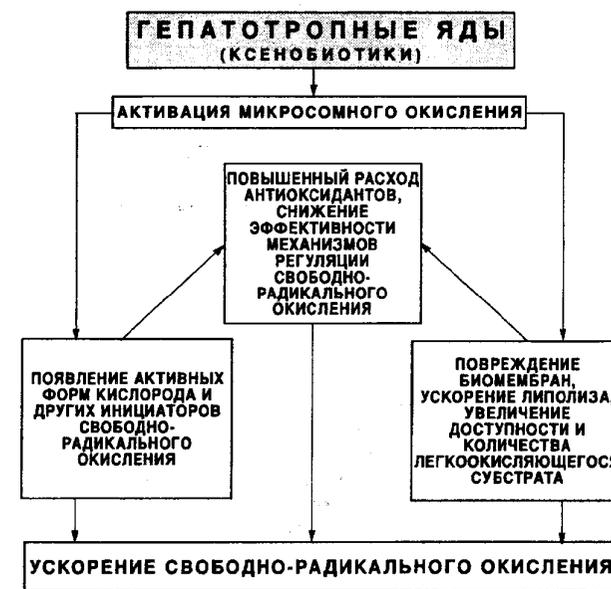


Рис. 108. Возможные механизмы нарушения свободнорадикального окисления при действии ксенобиотиков

Полученные данные согласуются с работой Журавлев А.И., Филиппов Ю.Н., Симонов В.В., (1965), Двинской Д.М.и др. (1972), Габитович Д.М.,

звание оксидативный стресс (Журавлев А.И., Филиппов Ю.Н., Симонов В.В., 1965; Губский Ю.И., 1984; Владимиров Ю.А., 1999; Фархутдинов Р.Р., 2006).

В настоящее время уже накопилось много данных об изменении свободнорадикального окисления в организме при стрессе и различных заболеваниях: диабете, опухолях, язвенной болезни, паркинсонизме, рассеянном склерозе, эпилепсии, болезнях крови, воспалительных и системных заболеваниях и др. (Phillips M.I., Steiner I.W., 1965). Нами показано накопление АФК при экспериментальной патологии печени и снижении процессов ПОЛ при коррекции.

В патогенезе поражения печени гепатотропными ядами существенную роль играет нарушение свободнорадикального окисления в гепатоцитах. Установлено, что при введении экспериментальным животным галогеновых производных углерода, они накапливаются в печени (Журавлев А.И., Филиппов Ю.Н., Симонов В.В., 1965; Губский Ю.И., 1984; Владимиров Ю.А., 1999; Фархутдинов Р.Р., 2006). Однако, уже через некоторое время они исчезают, а симптомы отравления появляются позднее. Это дает возможность высказать мнение, что повреждение вызвано не самим препаратом, а скорее всего, продуктами его метаболизма (Jones R.A., Summerfield J.A., 1982). Одно из доказательств правомочности такого предположения было получено в экспериментах с предварительным подавлением в печени животных микросомального окисления, которое участвует в метаболизме ксенобиотиков (Zimmerman H.J., 1978). Замедление процессов окисления четыреххлористого углерода одного из ярких представителей гепатотропных ядов, позволяло купировать действие летальных доз токсина. Более подробные исследования этого явления показали, что четыреххлористый углерод в микросомах гепатоцитов, превращается в активные свободные радикалы, инициирующие реакции перекисного окисления липидов (Васильев Р.Ф., 1970; Блюгер А.Ф. и др. 1977, 1978, 1981, 1984; Владимиров Ю.А., 1999; Фархутдинов Р.Р., 2006; Zimmerman H.J., 1978). В этих случаях ингибирование микросомального окисления и введение антиоксидантов имело гепатопротекторный эффект (Jones R.A., Summerfield J.A., 1982). При действии многих гепатотропных ядов отмечено сходство морфоло-

Деструктивно измененные наибольшие участки долек печени встречаются довольно редко, они небольшого размера и охватывают участки двух-трех печеночных пластинок. Среди деструктивно измененных клеток располагаются отдельные форменные элементы крови, включая эритроцитов, свидетельствующие о нарушении целостности микрососудов, отмечается, что в прилегающих участках встречаются гепатоциты, проявляющие признаки митотического деления, отмечается некоторое увеличение количества полиплоидных клеток. Выявляются и лимфоидные образования, однако скопление лимфоидной ткани встречается редко и небольшого размера или они диффузно распределяются между печеночными пластинками.

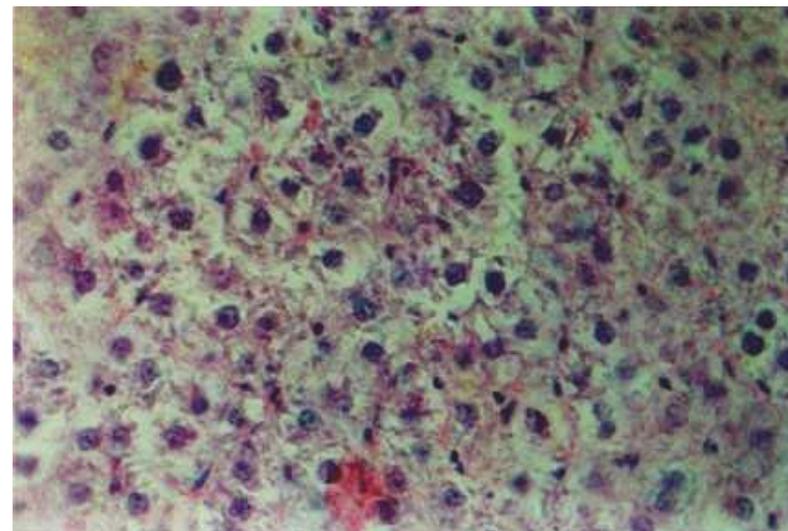


Рис. 57. Центральная вена и гепатоциты дольки печени контрольной группы животных. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40

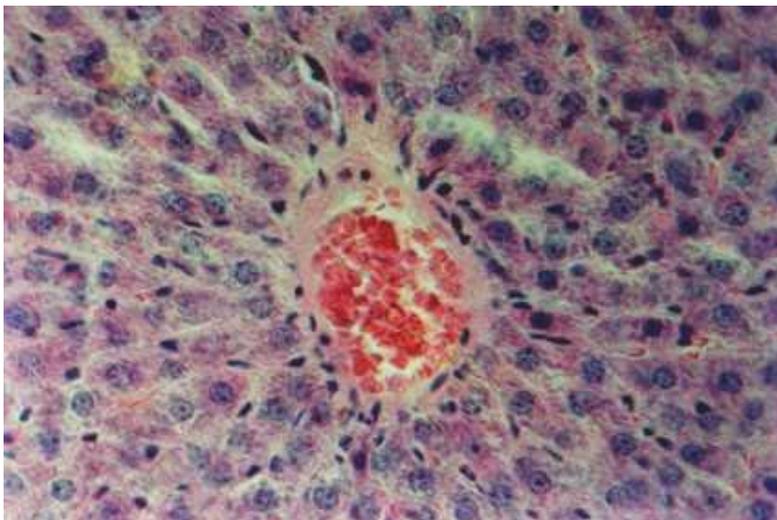


Рис. 58. Деструктивные процессы гепатоцитов печени свиньи при воздействии CCl_4 . Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40

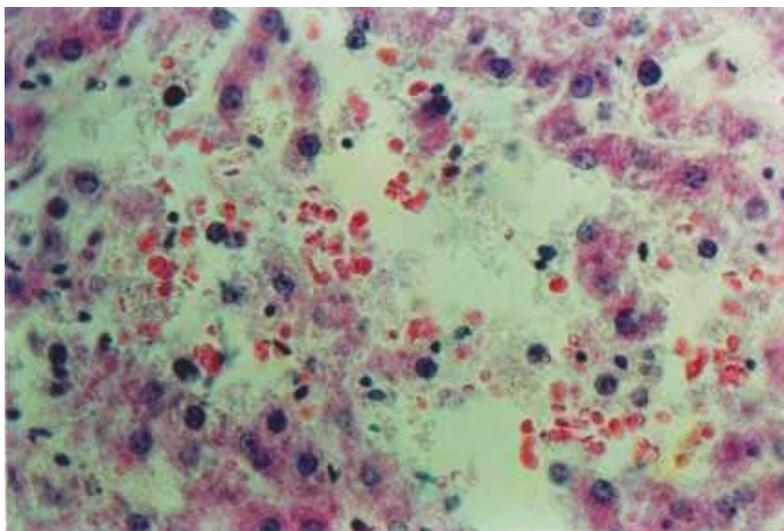


Рис. 59. Нарушение пластинчатого строения дольки печени свиньи и очаговое кровоизлияние. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40

Скорость СРО и содержание радикалов в биологических материалах поддерживается на определенном уровне сложной, многоступенчатой системой регуляции, которая включает неспецифические и специфические механизмы (Губский Ю.И., 1984; Phillips M.I., Steiner I.W., 1965).

К первым, например, относится структурный фактор, который в биологических мембранах обеспечивает пространственное разделение кислорода, инициаторов окисления липидов. Кроме того, интенсивность СРО зависит от содержания ненасыщенных жирных кислот, от физико-химических свойств биологических мембран, ее вязкости, проницаемости (Meyer D., Yancey B., Revel J.P., 1993). Большую роль играют также механизмы, поддерживающие низкое давление кислорода в тканях (Журавлев А.И., Филиппов Ю.Н., Симонов В.В., 1965; Губский Ю.И., 1984; Sawada N., Tomomura A., Sattler C., 1987).

В процессе эволюции в биологических объектах выработались и специализированные системы ферментов, к которым относятся: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза. Они регулируют процессы образования и утилизации АФК, гидроперекисей липидов (Sawada N., Tomomura A., Sattler C., 1987). Скорость СРО и содержание свободных радикалов ограничивается также антиоксидантами, присутствующими в биологическом материале: убихиноном, стероидными гормонами, витамином Е, простагландинами и т.д. (Баймурзина Ю.Л., 2002).

Необходимо подчеркнуть, что в процессе окисления значение и вклад перечисленных механизмов в регуляцию СРО на различных стадиях существенно меняется. Наличие столь широко разветвленной сети разнообразных способов поддержания скорости СРО на определенном уровне позволяет считать этот процесс необходимым и в то же время небезопасным для организма, требующим дальнейшего углубленного изучения. Предложено множество антиоксидантов для коррекции СРО, но они имеют различный механизм и эффективность.

Постоянное образование прооксидантов в живых организмах уравновешено той же скоростью их дезактивации. Отсутствие или сбой этого непрерывного процесса сопровождается окислительным повреждением, получившим на-

Цепь окисления продолжается, образуются моно- и димерные, циклические, полимерные перекиси, гидроперекиси липидов, которые нестойки, легко и быстро распадаются, особенно в присутствии металлов переменной валентности. При этом вновь появляются свободные радикалы. Цепь окисления разветвляется, приобретает отличительный самоускоряющийся характер, в ходе которого постоянно образуются новые радикалы и перекисные продукты (Sawada N., Tomomura A., Sattler C., 1987). Конечными продуктами свободно-радикального окисления липидов являются кетоны и другие токсические соединения. Они ингибируют пролиферацию и созревание клеток, обладают канцерогенными свойствами, вызывают мутации (Shekhter A.B., 1986). Негативные последствия ускорения свободнорадикального окисления для организма могут быть связаны с изменением физико-химических свойств структуры и функции биологических мембран, вызванным повреждением молекул белков и липидов, входящих в их состав (Владимиров Ю.А., 1966, 1972, 1983, 1989; Kohno H., Kashimura K., Katon S., Ohkubo J., 1991).

Скорость свободнорадикального окисления и длина цепей реакции лимитируется стадией обрыва. Она имеет место при взаимодействии радикалов между собой или в реакциях с ингибиторами свободных радикалов (Владимиров Ю.А., Арчаков, 1972).

Перекисные радикалы, накапливающиеся в избыточном количестве, оказывают повреждающее действие на белки, ферменты, нуклеиновые кислоты. Многие продукты СРО липидов – органические перекиси, альдегиды, кетоны, эпоксиды являются высокотоксичными для клеток. Поэтому есть все основания рассматривать СРО как жизненно важное и необходимое звено метаболизма, нарушение регуляции которого является универсальным молекулярным механизмом, причиной и общей закономерностью развития различных по этиологии заболеваний (Владимиров Ю.А., 1999; Волкова Е.С., 2004; Фархутдинов Р.Р., 2006). При тетрахлорметановой интоксикации инициация процессов ПОЛ обусловлена в первую очередь описанными выше молекулярными механизмами.

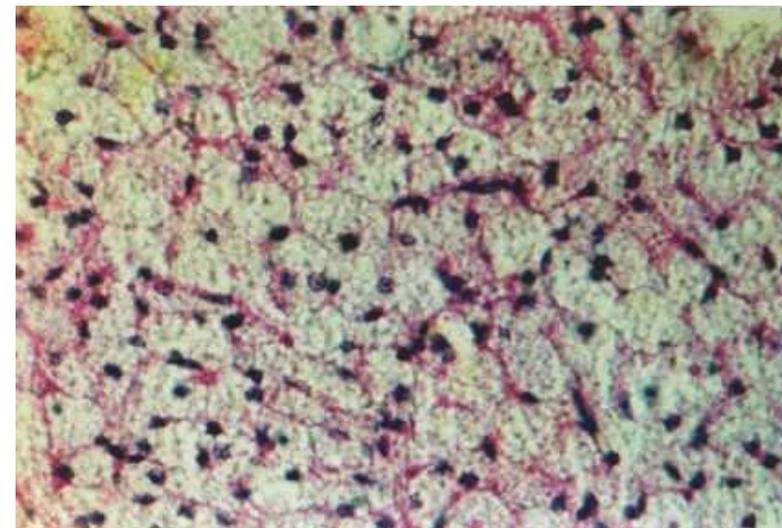


Рис. 60. Дистрофия отдельных участков дольки печени. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40

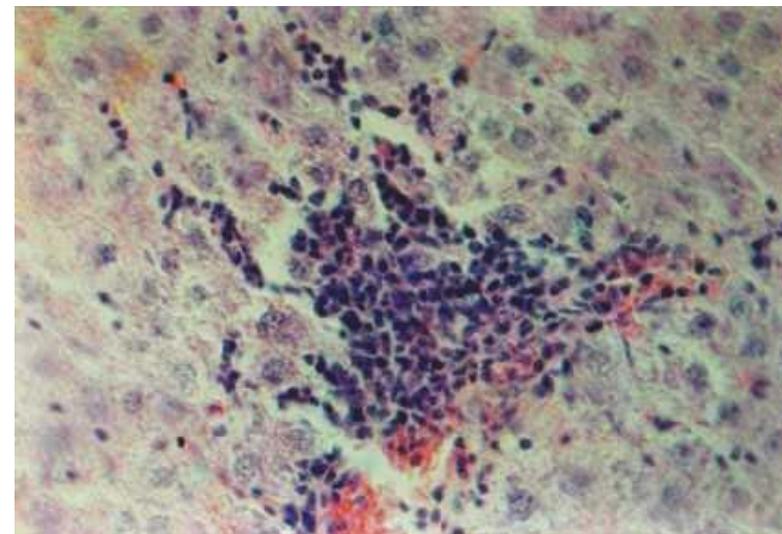


Рис. 61. Скопления лимфоцитов в междольковой соединительной ткани при лечении сантохином. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40

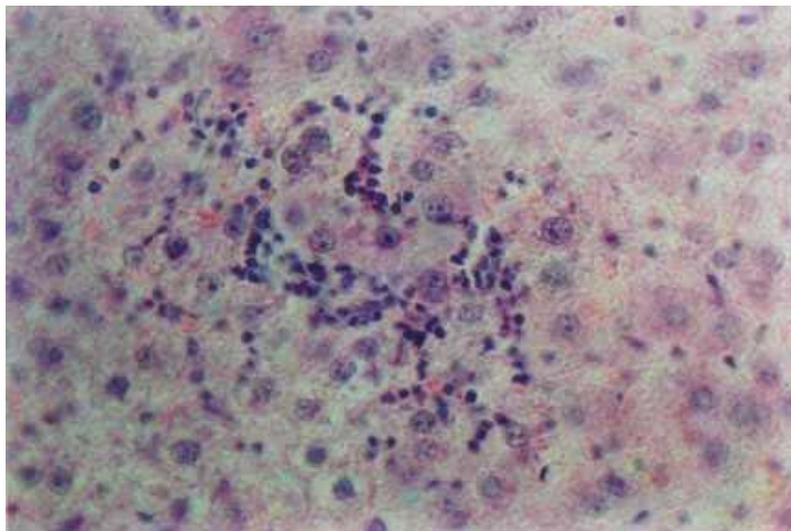


Рис. 62. Лейкоциты в периваскулярной зоне доли печени свиньи после применения салтохина. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40

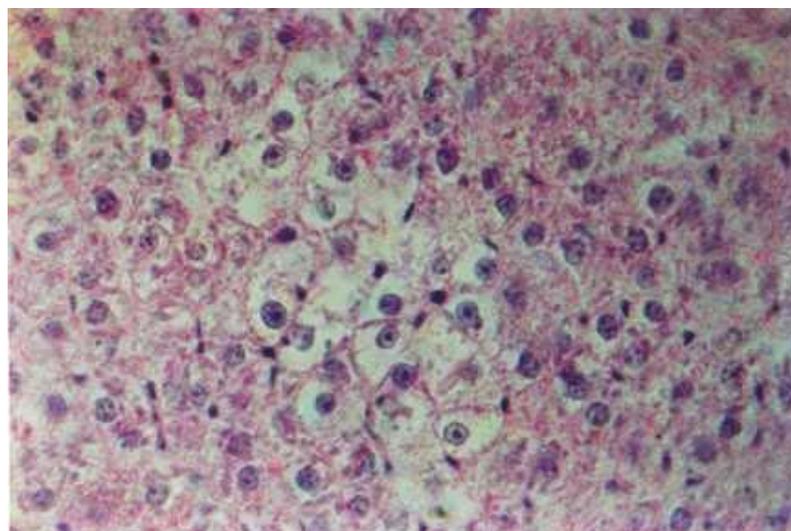


Рис. 63. Участки доли печени свиньи с жировой дистрофией при применении карсила. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40

мечали увеличение интермедиарных продуктов при экспериментальном поражении печени. Объясняется это тем, что в отсутствии витамина Е и антиоксидантов нарушается окислительное декарбоксилирование, происходит образование свободных радикалов. Вследствие этого в крови и тканях накапливается малоновый диальдегид (Алехин Е.К., Богданова А. Ш., Плечев В.В., Фархутдинов Р.Р., 2002). Особую роль в живых организмах играют цепные процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов (Владимиров Ю.А., 1999; Фархутдинов Р.Р., 2006). Процесс СРО липидов состоит из трех фаз: зарождение цепей, развитие цепных реакций и обрыва цепей. Взаимодействие ненасыщенных жирных кислот с инициаторами окисления сопровождается появлением перекисных радикалов жирных кислот, которые вновь вступают в реакции с новыми молекулами окисляющего соединения (Владимиров Ю.А., 1999; Фархутдинов Р.Р., 2006; Kohno H., Kashimura K., Katon S., Ohkubo J., 1991).

Таблица 10

Отличительные особенности и наиболее распространенные в организме формы свободных радикалов

Отличительные особенности	Наиболее распространенные в организме формы свободных радикалов
<ul style="list-style-type: none"> Наличие неспаренного электрона на внешнем энергетическом уровне; Собственный магнитный момент; Высокая химическая активность и малое время жизни; Способность инициировать цепные реакции окисления; 	<ul style="list-style-type: none"> АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА: O_2^* – супероксидный анион радикал; 1O_2 – синглетная форма кислорода; OH^* – гидроксильный радикал; H_2O_2 – перекись водорода; ОКИСЛЕННЫЕ ГАЛОГЕНЫ: ClO^* – гипохлорит, хлорамины; ОКИСЛЫ АЗОТА: NO^* – оксид азота, $ONOO^*$-пероксинитрит; СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ ПРИ ПЕРЕКИСНОМ ОКИСЛЕНИИ ЛИПИДОВ: RO^*, RO_2^* – моно-, димерные, полимерные, циклические, алкоксильные и перекисные радикалы жирных кислот; РАДИКАЛЫ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ ПРИ ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ: радикалы семихинонов, флавопротеидов, иминоксильные и другие формы радикалов

состав и структура, на обмене веществ и функциональном состоянии организма в целом (Meyer D., Yancey B., Revel J.P., 1993; Hwang T.L., Yu H.C., Chen P.C., Chen M.F., 1995).

Интересует их роль в развитии типовых патологических состояний. Свободные радикалы отличаются высокой химической активностью, связанной с наличием на внешней энергетической оболочке молекулы электрона с неспаренным спином. Радикалы имеют собственный магнитный момент и малое время жизни. Известно множество ферментативных и неферментативных окислительно-восстановительных процессов, в ходе которых образуются различные виды свободных радикалов. Из них в биологических материалах наиболее распространены реакции одноэлектронного восстановления кислорода и одноэлектронного окисления органических молекул, в первую очередь, ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов (Владимиров Ю.А., 1999; Фархутдинов Р.Р., 2006).

Первый процесс в норме имеет место в митохондриях, в фагоцитах и микросомах клеток растительного и животного происхождения. Суть его заключается в присоединении к кислороду последовательно от одного до четырех электронов. Эти окислительные реакции катализируются ферментами класса оксигеназ. В результате образуется супероксидный анион – радикал, синглетная форма кислорода, перекись водорода и гипохлорид. Эти продукты получили обобщающее название активных форм кислорода (АФК). Они обычно появляются первыми в цепи реакций (Владимиров Ю.А., 1999; Фархутдинов Р.Р., 2006).

Образование других радикалов есть, скорее всего, результат дальнейших превращений АФК, взаимодействующих с различными молекулами органического и неорганического происхождения.

Результаты исследований показали, что содержание ТБК-активных продуктов увеличивалось в зависимости от величины скармливаемого корма. Полученные данные совпадают с результатами Прохоровой М.И. и Тупиковой З.Н. (1965), Владимирова Ю.А. (1999); Фархутдинова Р.Р. (2006), которые также от-

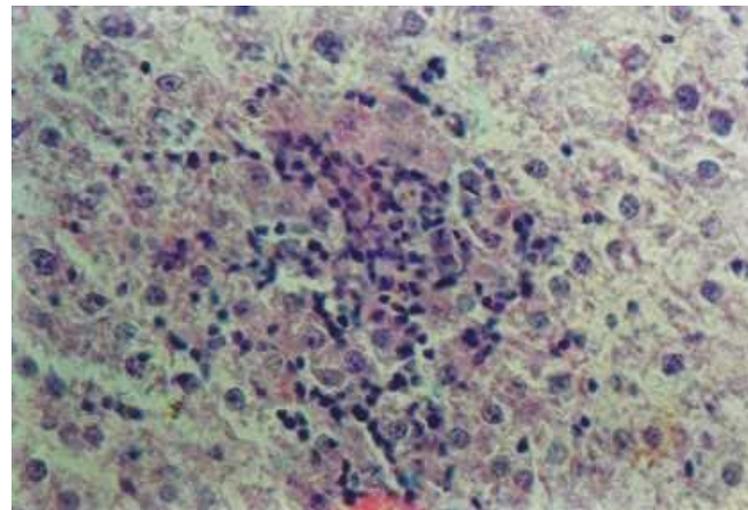


Рис. 64. Скопления лимфоидных клеток внутри дольки печени свиньи при применении карсила. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40

Следовательно, интоксикация подопытных животных четыреххлористым углеродом вызывает деструктивно-дегенеративные процессы в печени, проявляющиеся некротическими явлениями в гепатоцитах и нарушением циркуляции крови в зоне разрушения печени. Токсическое разрушение печени сопровождается выраженной мобилизацией иммунной системы организма, что проявляется в виде появления скопления различного размера и плотности лимфоцитов и макрофагов. Третья группа животных, одновременно получавшая интоксикацию и лечение сантохином и карсилом, в печени имеет те же изменения, что и при интоксикации CCl_4 . Однако все вышеперечисленные изменения наименьшей интенсивности, то есть лечение карсилом способствует ускоренному регенераторному процессу деструктивно измененных участков долек печени с одновременной мобилизацией органов кроветворения и иммунной защиты (рис. 63, 64).

У контрольной группы животных почка покрыта соединительнотканной капсулой, различают корковое и мозговое вещество, паренхима почки образована нефронами, состоящие из почечного тельца, проксимального, тонкой части петли и дистального отделов, переходящие в собирательные трубочки. Почечное тельце образовано из сосудистого клубочка, покрытого капсулой, состоящего

из париетального и висцерального листков, а также сосудистого клубочка (рис. 65). Проксимальные и дистальные отделы нефрона образованы низкоцилиндрическим эпителием, тонкая часть петли состоит из однослойного плоского эпителия. Собирательные трубочки имеют большой диаметр и выстилаются однослойным низкоцилиндрическим эпителием. Кровеносные сосуды как коркового, так и мозгового вещества характеризуются умеренным полнокровием (рис. 65). В интерстициальной соединительной ткани канальцев почек встречаются небольшого размера диффузно расположенных лимфоидных клеток.

Во второй группе животных, получавших CCl_4 (или подвергнутых воздействию CCl_4), выявляются выраженные деструктивные процессы, проявляющиеся пролиферативные процессы острого гломерулонефрита, тубулоинтерстициальным нефритом, застоем крови в кровеносных сосудах, а также инфильтрацией лимфоидной ткани в интерстициальной соединительной ткани. Отдельные почечные тельца уплотнены и интенсивно окрашиваются основными красителями (рис. 66, 67), при этом клетки почечного тельца плотно прилегают друг к другу, ядра округлой формы, хроматин плотный, кровеносные капилляры сосудистого клубочка не определяются. В результате уплотнения почечного тельца полость капсулы нефрона имеет вид широкой щели. Отдельные нефроны подвергаются деструктивным процессам, особенно это характерно в проксимальных отделах нефрона (рис. 68), при этом апикальные концы эпителиальных клеток отделяются от основного участка клеток и фрагменты цитоплазмы находятся в просвете нефрона. Следовательно, интоксикация организма сопровождается некротическим нефрозом. Некроз эпителия канальцев приводит к нарушению почечного крово- и лимфообращения (рис. 69).

В результате интоксикации четыреххлористым углеродом отмечается выраженная реакция иммунной системы, проявляющаяся инфильтрацией лимфоидной ткани как коркового, так и мозгового веществ. Клетки макрофагической системы могут образовать скопление лимфоидных клеток (рис. 70) или они диффузно распространяются вдоль почечных канальцев, во всех случаях они охватывают довольно обширные участки почечной структуры.

Известно, что пировиноградная кислота является не только важнейшим промежуточным веществом углеводного обмена, но и связующим звеном углеводного, жирового и белкового обменов. При истощении запасов гликогена в печени происходит переключение обмена с углеводного на жировой и белковый. Распад углеводов, если споровождается и гипоксией, приводит к избыточному накоплению в крови пировиноградной и молочной кислот (Лейтес С.М., 1967; Kohno H., Kashimura K., Katon S., Ohkubo J. (1991).

В последние годы, внимание многих исследователей в жизнедеятельности организма привлекают свободные радикалы. Согласно современным представлениям, СРО – один из фундаментальных биологических процессов, обеспечивающий нормальную жизнедеятельность организма (Hwang T.L., Yu H.C., Chen P.C., Chen M.F., 1995). В животных и растительных тканях постоянно обнаруживается некоторое количество свободных радикалов различного происхождения, а также продукты, образующиеся при свободнорадикальном перекисном окислении липидов. Их концентрация меняется в зависимости от функциональной и метаболической активности биологических структур (Фархутдинов Р.Р., 1993, 1999, 2006; Saez J.C., Bennett M.L., Spray D.C., 1987).

Свободные радикалы участвуют в обмене веществ, модификации биологических мембран, аккумуляции и трансформации энергии. Они обеспечивают защитные функции, детоксикацию чужеродных соединений как поступающих, так и образующихся в организме, обладают микробицидными свойствами.

Выявлен иммуномоделирующий эффект СРО и его продуктов. Изменение свободнорадикального окисления имеет значение в передаче информации в клетке. Оно является одним из звеньев, обеспечивающих адаптацию организма к действиям факторов среды. При действии неблагоприятных факторов, облучении, метаболизме некоторых вводимых в организм лекарственных препаратов, а также при стрессе и различных заболеваниях, скорость СРО и содержание свободных радикалов в биологическом материале меняются (Фархутдинов Р.Р., 1999). Это отражается на физико-химических свойствах биологических мембран, таких, например, как проницаемость, транспорт веществ,

На основании гликемических кривых можно судить о нарушении углеводной функции печени у свиней и своевременно их выявлять (Сальникова Е.П. 2001; Kudryavtseva M.V., Sakuta G.A., Skorina A.D., Stein G.I., Emelyanov A.V., Kudryavtsev B.N., 1996).

Эраконд, введенный внутримышечно, к 30-му дню повышает уровень глюкозы в крови с $3,90 \pm 0,06$ ммоль/л (контрольная группа) до $5,77 \pm 0,38$ ммоль/л (у свиней со спонтанным гепатозом) и $4,70 \pm 0,21$ ммоль/л (у животных с экспериментальным гепатозом). Однако эти изменения были в пределах физиологических колебаний.

Гликемические кривые, у животных со спонтанным и экспериментальным гепатозом, после введения эраконда на 30 день приближается к кривым относительно здоровых свиней. Это доказывает положительное его влияние на гликогенсинтезирующую функцию печени и инсулинообразующую функцию поджелудочной железы (Сальникова Е.П., 2001). Также определенные изменения наблюдали и в почках, легких, селезенке. В клетках мочевых канальцев выявляли мелкие и крупные капли жира. Нередко белково-углеводные конгломераты закупоривали канальцы, нарушая проходимость. Структура нефроцитов была значительно изменена. В легких тетрахлорметан вызывает существенные воспалительные реакции. Экссудативные явления преобладают и сдавливают респираторные отделы, вероятно, это одна из причин нарушения функции дыхания. Можно найти объяснения изменений органов при патологии печени нарушением их энергообеспечения. По мнению Гуревича Е.С. (1963), Kohno H., Kashimura K., Katon S., Ohkubo J. (1991); Hwang T.L., Yu H.C., Chen P.C., Chen M F. (1995) при заболеваниях печени гипогликемия наступает при наличии обширных поражений, что сопровождается нарушением ее гликогенсинтезирующей функции. Обеднение печени гликогеном приводит в свою очередь к недостаточному поступлению сахара в кровь (Uchida T., Peters K.L., 1983). Гипогликемия встречается также у человека при болезнях печени, связанных с поражением паренхимы (Покровский А.А., 1969; Kohno H., Kashimura K., Katon S., Ohkubo J., 1991).

В третьей группе животных, параллельно с интоксикацией CCl_4 , получавших сантохин, в почках подопытных животных также определяются деструктивные процессы, как в почечных тельцах, так и канальцах нефронов, однако все они в небольших количествах и в меньшем объеме распространены. Уплотненные клеточными элементами почечные тельца встречаются в единичных случаях и при этом сплетения кровеносных капилляров не проявляет функциональную активность, в их просветах нет форменных элементов крови. Тубулопатия также выражена, однако участки нефронов с отторгающимися апикальными концами эпителиоцитов не большая, да и определяется только частичный отрыв цитоплазмы клеток. Базальная половина клеток содержит округлое ядро с гомогенным хроматином и окрашивается базофильно, часть цитоплазмы красится оксифильно. Местами кровеносные сосуды с нарушением гемодинамики. Определяется застой крови с признаками периваскулярного отека, выявляется некоторая инфильтрация лейкоцитов в интерстициальную соединительную ткань. В единичных случаях обнаруживается небольшого размера скопление лимфоидной ткани после введения животным сантохина (рис. 69) или карсила (рис. 70).

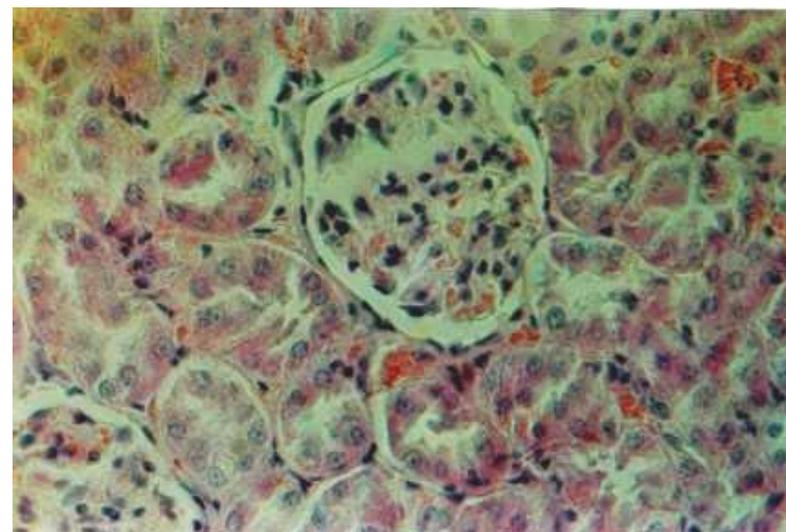


Рис. 65. Почечное тельце и канальцы нефрона у свиньи контрольной группы. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40

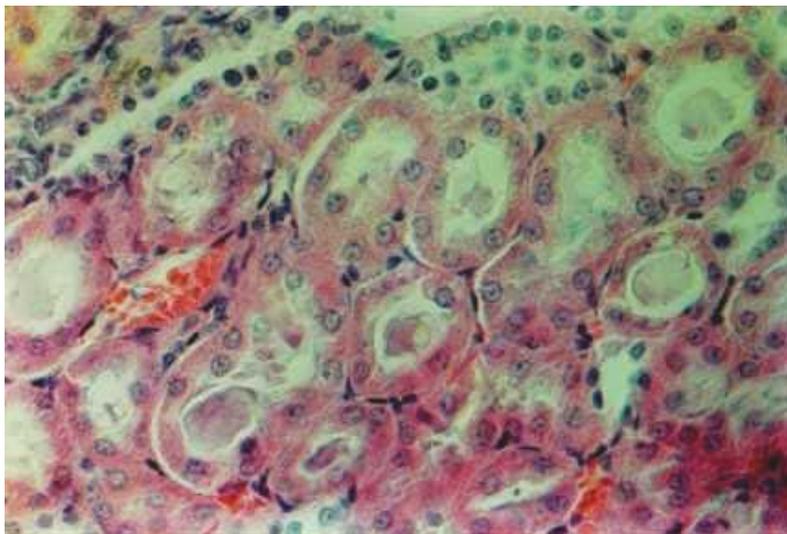


Рис. 66. Деструктивные изменения почечного тельца у свиньи после действия тетрахлорметана. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10. об. 40

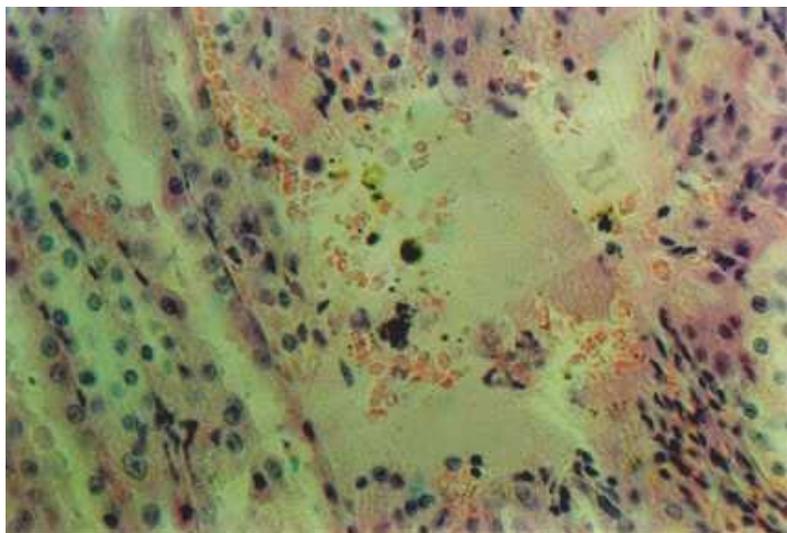


Рис. 67. В просвете канальцев нефрона свиньи цилиндры из слущенных эпителиоцитов. Окраска гематоксилин-эозин. Микрофото. Ок. 10

мечается снижение уровня сахара в крови. Известно, что единственным органом, непрерывно поставляющим в кровь сахар, является печень. Он в печени может участвовать в гликогенолизе и запасаться в форме гликогена (Hwang T.L., Yu H.C., Chen P.C., Chen M.F., 1995). Для того, чтобы выполнить свою роль поставщика глюкозы, печень должна обладать достаточными запасами гликогена. Поэтому, гипогликемию, наблюдаемую при гепатозе, можно объяснить нарушением гликогенообразующей функции. Об этом также сообщает Байматов В.Н., 1981; 1991; Kudryavtseva M.V., Sakuta G.A., Skorina A.D., Stein G.I., Emelyanov A.V., Kudryavtsev B.N., 1996).

Результаты гистологического исследования печени крыс и свиней показали, что введение в рацион сантохина предохраняет или значительно ослабляет развитие жировой дистрофии печени.

В работе Сальниковой Е.П. (2001) изложены материалы о влиянии эраконда на характер гликемических кривых здоровых животных и с патологией печени. До опыта у клинически здоровых свиней уровень гликемии до нагрузки был выше, чем в опытных группах и составлял $4,07 \pm 0,09$ ммоль/л. У животных со спонтанным гепатозом – $3,27 \pm 0,18$ ммоль/л, с экспериментальным – $3,57 \pm 0,45$ ммоль/л. Максимальный подъем гликемической кривой в контрольной группе был через 30 минут после перорального введения глюкозы и составляет 196,6%, а гипергликемический коэффициент – 1,97, гипогликемический – 1,13 (Сальникова Е.П., 2001). К концу второго часа уровень сахара почти возвращается к исходному ($4,40 \pm 0,23$ ммоль/л). У животных опытных групп максимальный подъем гликемической кривой составлял: 1гр. – 308,9%; 2 гр. – 295,0%. Гипергликемические коэффициенты 3,09 и 2,95; гипогликемические – 2,07 и 1,84 соответственно. К концу второго часа, в большинстве случаев не происходило снижения уровня сахара до исходного уровня (Сальникова Е.П., 2001).

После перорального введения глюкозы максимальный подъем наблюдается через 30 минут и у животных. В большинстве случаев, спустя 2 часа происходит ее снижение до исходного уровня, а у свиней с заболеваниями печени через 2 часа не происходило снижения уровня глюкозы в крови.