

5. Барабаш Ю.А., Барабаш А.П., Барабаш И.В. Минеральная плотность костной ткани голени кролика в норме и после хронической интоксикации соединениями фтора // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 1999. - № 1 (9), Т.2. - С.106-110.
6. Гордиенко В.П. Диагностика и оценка репаративного остеогенеза при переломах и дефектах длинных костей в процессе адаптации человека к условиям среды обитания: Дисс. докт. мед. наук. - Благовещенск, 1994. - 366 с.
7. Ирьянов Ю.М. Репаративное костеобразование в условиях дистракционного остеосинтеза (экспериментально-морфологическое исследование): Дисс. докт. биол. наук. - Курган, 1997. - 304 с.
8. Касавина В.С., Торбенко В.П. Минеральные ресурсы организма. - М.: "Наука", 1975. - 189 с.
9. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных тканей. - М., 1996. - 206 с.
10. Свешников А.А., Трохова В.Г., Кашерин В.К., Смотрова Л.А., Спирина И.В. Исследование костной ткани при дистракционном остеосинтезе с помощью пирофосфата Тс-99т. // Мед. радиология. - 1979. - № 7. - С.42-49.
- П.Свешников А.А. Барабаш А.П., Чепиленко Т.А., Смотрова Л.А., Ларионов А.А. Радионуклидные исследования костеобразования и кровоснабжения при замещении обширных дефектов костей голени в эксперименте // Ортопедия, травматология и протезирование. - 1984. - № 11. - С.33-37.
12. Щудло М.М. Куфтырев Л.М., Борзунов Д.Ю., Осипова Е.В., Петровская Н.В. Использование компьютерных технологий для характеристики дистракционного остеосинтеза при полилокальном удлинении отломка большеберцовой кости. // Гений ортопедии. - Курган, 1999. - № 2. - С.28-33.

© ПЛЕХАНОВ А.П., ТОВАРШИНОВ А.И., ЛЕПЕХОВА С.А., ГОЛЬДБЕРГ О.А., ЕЖИКЕЕВА С.Д., ШОТОНОВ С.Б. -

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ В КОРРЕКЦИИ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Н. Плеханов, А.И. Товаришинов, С.А. Лепехова, О.А. Гольдберг, С.Д. Ежикеева, С.Б. Шотонов.

(Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН, директор - д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. В статье произведена оценка эффективности ксенотрансплантац/и изолированных криоконсервированных гепатоцитов в коррекции печеночной недостаточности, развившейся после обширной резекции печени у экспериментальных животных. Исследование проведено на 240 крысах-самцах породы "Вистар". В качестве контроля произведена оценка показателей гомеостаза (АсАТ, АлАТ, ГГТ, общий белок, альбумин, холинэстераза, лейцинаминопептидаза, альбумин-глобулиновый коэффициент, уровень фибриногена, показатели гематокрита, вязкость крови, агрегация тромбоцитов, РФМК). Оценка регенерации производилась на основании исследования массы печени и селезенки. Доказано, что ксенотрансплантация изолированных гепатоцитов оказывает благоприятное влияние как на восстановление гомеостаза после обширной резекции печени, так и на ее регенерацию. Отмечена особая эффективность сочетанной ксенотрансплантации в подкожно-жировую клетчатку и селезенку.

Ключевые слова: печеночная пострезекционная недостаточность, эксперимент, ксенотрансплантация гепатоцитов, морфо-функциональная эффективность.

В последние годы в мире с целью профилактики и лечения острой печеночной недостаточности (ОПН) стала с успехом применяться трансплантация изолированных гепатоцитов (ГЦ), оказывающая детоксицирующее действие, восстанавливающая утраченные или сниженные функции пораженной части печени, активирующая регенеративные процессы в ней и улучшающая прогноз заболевания [4,8,9,11,12,16]. Литературные данные свидетельствуют о том, что выделенные клетки печени сохраняют функциональные свойства и морфологическую структуру целого органа [2,3,5]. Кроме того, проведенные исследования показали, что трансплантированные изолированные гепатоциты не столько увеличивают функ-

ционирующую массу печени, сколько изменяют гуморальные и молекулярные механизмы, отвечающие за увеличение функции оставшихся гепатоцитов реципиента [10,14,15].

Вместе с тем до настоящего времени остается вопросом применения нативных изолированных гепатоцитов (НИГ) или криоконсервированных изолированных гепатоцитов (КИГ) [1,13]. Точно не определено оптимальное место и время введения пересаживаемых клеток, их количество, жизнеспособность, их эффективность в сравнении с фармакологическими препаратами [6,7].

Целью исследования явилась оценка эффективности ксенотрансплантации изолированных криоконсервированных гепатоцитов в коррекции

пострезекционной печеночной недостаточности на основании изучения морфо-функционального состояния печени.

Материалы и методы

Исследование выполнено на основании экспериментов *in vitro*, в которой использована печень 55 новорожденных свиней, и экспериментов на 240 белых крысах-самцах породы Вистар 6-ти месячного возраста с массой тела 200-250 г.

Таблица 1.

Распределение экспериментальных животных

Группы	Операция	Количество животных
КГ №1	Здоровые животные	30
КГ №2	70% резекция объема печени	30
КГ №3	70% резекция объема печени + гептрал в/в	30
КГ №4	70% резекция объема печени + питательная среда	30
ОГ №1	70% резекция объема печени + КТ КИГ* п/к	30
ОГ №2	70% резекция объема печени + КТ КИГ* п/к, печень	30
ОГ №3	70% резекция объема печени + КТ КИГ** п/к	30
ОГ №4	70% резекция объема печени + КТ НИГ***	30
Всего		240

Примечание: КГ - контрольная группа, ОГ - опытная группа, КТ КИГ с жизнеспособностью 80-85%; ** - КИГ с жизнеспособностью 45%; *** - НИГ, КТ - ксенотрансплантация

Летальность контролировали на протяжении 11 суток эксперимента. У погибших животных проводили аутопсию с ревизией органов брюшной полости с морфологическим исследованием печени. У 111 выживших животных проводилось исследование показателей гомеостаза, морфологии печени и селезенки под влиянием ксенотрансплантации (КТ) КИГ разной степени жизнеспособности, гепатопротектора - гептрала. Для оценки выбранных биохимических, иммунологических и показателей системы гемостаза выполняли забор крови у всех крыс в утренние часы на голодный желудок на 2, 5, 11 сутки. После эвтаназии проводили аутопсию и забирали ткань печени и селезенки. У крыс опытных групп дополнительно иссекали зону трансплантации для последующего патоморфологического исследования (табл.1).

Препарат гептрал (адеметионин) фирмы "Кноль АГ" (Германия) вводили животным КГ №3 в бедренную вену в дозировке 0,3 мл однократно.

Ксенотрансплантацию выполняли сразу в конце операции в опытной группе (ОГ) в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки. Инъекцию 1 мл питательной среды для консервации в крио-гепатоцитов КГ №4 проводили аналогичным образом. Инъекции в печень проводили в

объеме 0,3 мл, так как при введении большего объема наблюдался разрыв капсулы.

Методика выделения, культивирования и криоконсервации клеток печени новорожденных поросят разработана в лаборатории экспериментальной хирургии НЦ ВСНЦ СО РАМН. Забор биоматериала проводили по методике G. Starke (1970) в стерильных условиях.

На всех этапах выделения клеток проводили контроль бактериальной контаминации. Подсчет жизнеспособности клеток проводили с помощью теста на исключение красителя в камере Фукеа-Розенталя. Далее половину выделенных клеток культивировали, а в оставшуюся клеточную взвесь добавляли в среду консервации, приготовленную по оригинальной прописи до концентрации $2,15 \times 10^6$ клеток в 1 мл суспензии. Консервированные клетки хранили при температуре - 70°C в течение 3-6 месяцев. Для КТ использовали клетки, консервированные от 5 дней до 1 месяца, а материал, сохраненный в течение 6 месяцев, исследовали для сравнительной оценки жизнеспособности клеток. Деконсервацию проводили при температуре +41°C. Использовали взвесь полученного материала с содержанием не менее 80-85% и 45% жизнеспособных клеток в концентрации 2×10^6 в 1 мл. Кроме этого применяли НИГ.

Среди биохимических показателей сыворотки крови исследовали концентрацию общего белка (г/л), альбумина (г/л), показатели активности АлАТ (МЕ/л), АсАТ (МЕ/л), ХЭ (МЕ/л), ЛАП (МЕ/л), ГГТ (МЕ/л), ЛДГ (МЕ/л), коэффициент А/Г, уровень общего билирубина с фракциями (моль/л), белковые фракции (%). Данные показатели определяли в сыворотке 6-10 крыс контрольных (кроме КГ №4) и опытных групп (кроме ОГ №3 и №4) на 2, 5, 11 сутки эксперимента.

При световой микроскопии проводили подсчет гепатоцитов (ГЦ) по диаметру ядер (7, 9, 12 мкм). Среди непаренхиматозных клеток определяли купферовские клетки (КК), эндотелиоциты (Э), лимфоциты (Л), сегментоядерные лейкоциты. Дифференцировка КК и эндотелиоцитов проводилась на основании сопоставления электронно-микроскопической картины и данных световой микроскопии. Применяли интегрированные показатели - коэффициенты соотношения паренхиматозных и непаренхиматозных клеток.

Данные представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). При нормальном распределении в выборке данные представляли в средних величинах со средней квадратической ошибкой. Величины, выраженные в процентах, приведены в тексте с ошибкой процента. Определение значимости различий полученных данных (p) в сравниваемых выборках проводили по критериям Манна-Уитни (U), Вилкоксона (W) и с помощью точного метода Фишера (F).

Статистическую обработку результатов производили с помощью пакета программ Statistica 5.1 for Windows.

Результаты и обсуждение

В соответствии с задачами исследования, предстояло оценить модель пострезекционной ПН. С этой целью выполняли удаление 70% массы печени. У выживших животных в 1 и 2 сутки после операции отмечались угнетенность, ограничение двигательной активности, взъерошенность волосяного покрова, отказ от пищи и воды, тахипноэ, бледность глазных яблок.

Летальность на протяжении 5 суток после резекции печени с КТ КИГ представлена на рис. 1.

Максимальная летальность во всех группах была отмечена в первые 2 суток эксперимента. В КГ №2 не корригированная ПН привела к смерти 13 животных (43,3%). В КГ №3 летальность была ниже, чем в КГ №2 ($p < 0,01$). Количество умерших животных в ОГ №1 было существенно меньше, чем в остальных группах ($p < 0,05$). Отмечались статистически значимые различия между КГ №3 и ОГ №3, ОГ №2 и ОГ №3 и 4.

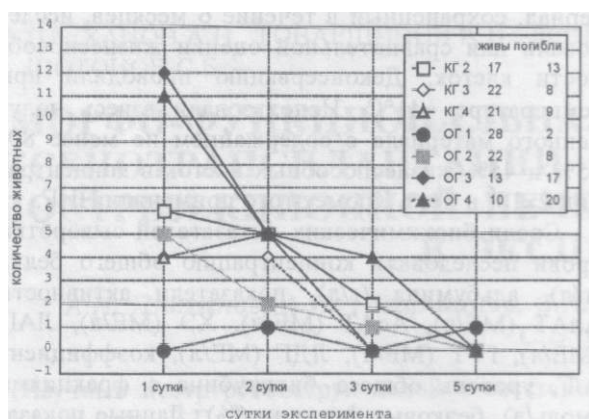


Рис.1. Летальность животных в экспериментальных группах

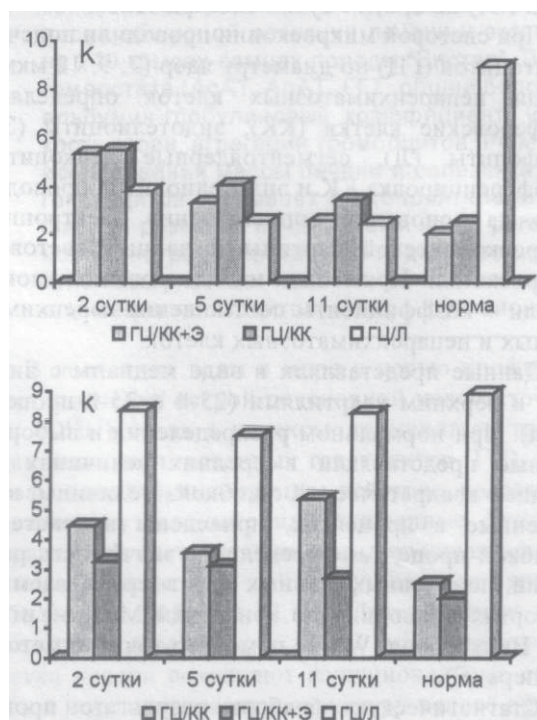
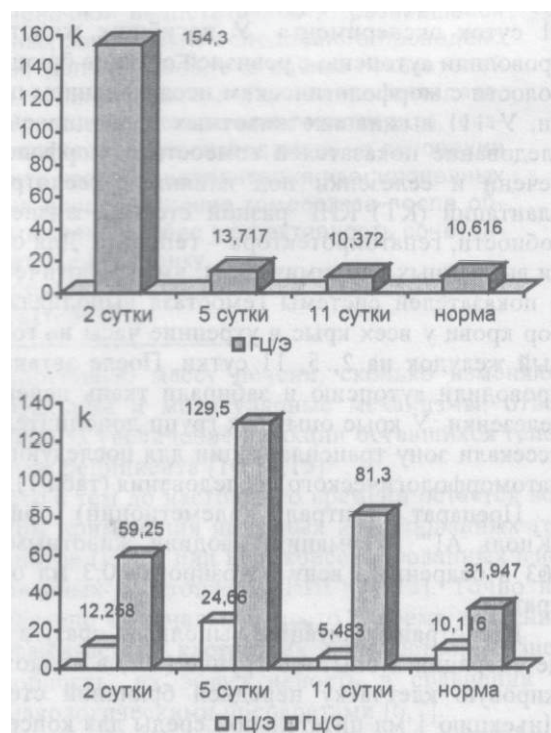


Рис.2. Морфометрия печени при пострезекционной ПН в КГ №2 и №3: К - коэффициент соотношения; Э - эндотелиоциты; Л - лимфоциты; С - сегментоядерные лейкоциты.

При морфологическом исследовании погибших животных отмечалась дистрофия гепатоцитов, участки дисконфракции печеночных балок, расстройства кровообращения в виде кровенаполнения, как портальных сосудов, так и собирательных вен. Вокруг вен определялись зоны некрозов гепатоцитов. На 5 сутки эксперимента зоны некроза в паренхиме печени отмечались вокруг портальных вен. Фигуры митозов не выявлялись.

Данные морфометрии печени в изучаемых группах приведены на рис.2.

При морфометрии печени в КГ №2 и КГ №3 соотношение паренхиматозных и непаренхиматозных клеток на 2 сутки эксперимента показало, что основная нагрузка в ранние сроки после операции приходилась на ГЦ. Восстановление печеночной ткани после ее резекции происходило посредством полиплоидии и amitotического деления двуядерных ГЦ. Количество КК и эндотелиоцитов было сниженным по сравнению с нормой ($p < 0,02$) к 11 суткам не полностью, особенно, в КГ №3. На 2 сутки количество КК в КГ №2 было меньше по сравнению с показателем КГ №3 с тенденцией к различиям. На 2 сутки количество эндотелиоцитов определялось больше в КГ №3, чем в КГ №2 ($p < 0,032$). На 5 сутки наблюдалась обратная картина - количество эндотелиоцитов в КГ №2 было больше, чем в КГ №3 с тенденцией к различиям. На 11 сутки различий не выявлено. Во все сутки эксперимента количество лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов в КГ №2 было больше, чем в КГ №3 ($p < 0,013$ и $p < 0,02$ соответственно). Противоположная картина наблюдалась в соотношении ГЦ с лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами. Так, на 2 сутки исход-



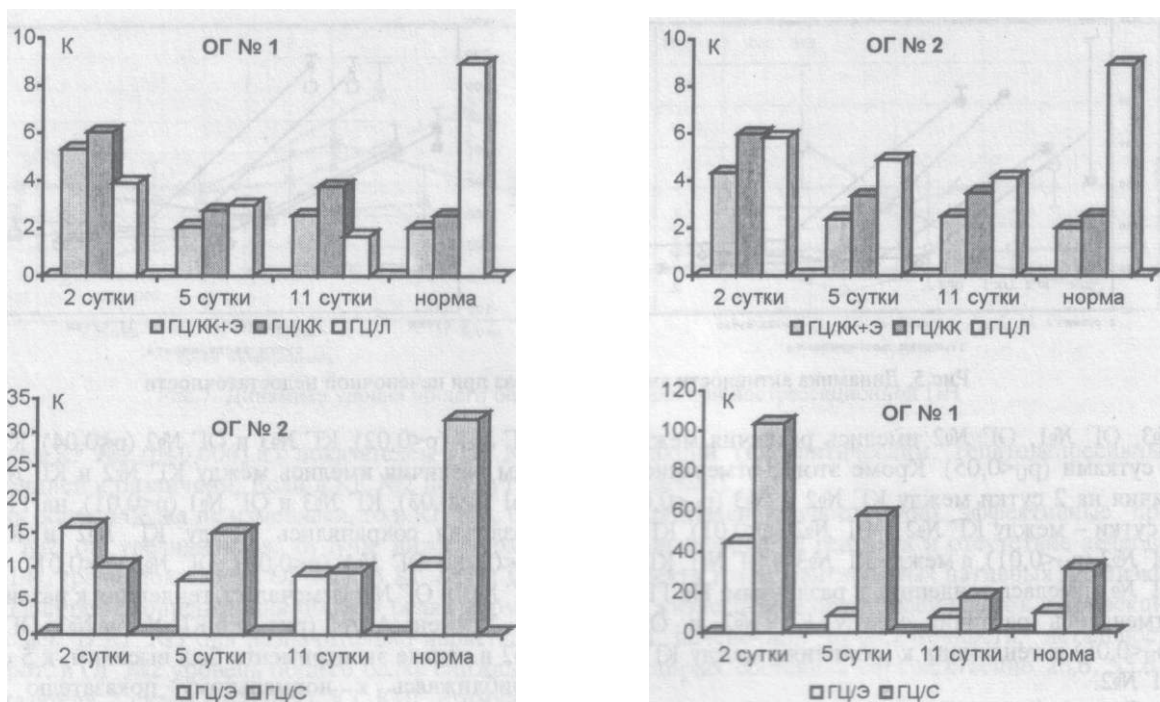


Рис.3. Морфометрия печени при пострезекционной печеночной недостаточности, корригированной ксенотрансплантации консервированных изилированных гепатоцитов

но высокий коэффициент по сравнению с нормальным показателем возрастал к 11 суткам. Морфо-функциональная оценка в ОГ №3 и №4 не выполнялась из-за высокой летальности в этих группах.

На рис. 3 показаны морфологические изменения печени под влиянием КТ КИГ.

Так, в ОГ №1 и №2 отмечалось достоверное увеличение на 2 сутки после операции числа митозов по сравнению с нормой ($p_n < 0,024$), а также снижение по сравнению с нормой количества купферовских клеток и эндотелиоцитов ($p_n < 0,02$), повышение количества лимфоцитов ($p_n < 0,02$). Число сегментоядерных лейкоцитов в ОГ №1 было ниже по сравнению с нормой с тенденцией к различиям, а в ОГ №2 наблюдалась обратная картина.

Популяция лимфоцитов была повышенной по сравнению с нормой ($p_n < 0,043$), Различий по другим клеткам не выявлено.

Популяция КК снижалась по сравнению с нормой ($p_n < 0,02$), а количество лимфоцитов увеличивалось ($p_n < 0,02$).

В ОГ №2 на 2 сутки отмечалось снижение по сравнению с нормой количество КК ($p_n < 0,013$) и повышение лимфоцитов ($p_n < 0,012$). На 5 сутки было повышенным по сравнению с нормой количество лимфоцитов ($p_n < 0,043$). В исследуемые сроки отмечался низкий коэффициент соотношения.

При оценке зон трансплантации в 1 сутки определялись группы пересаженных гепатоцитов (ГЦ). На 2 сутки по краю трансплантата находились группы ГЦ, а внутри определялись очаги некроза в виде гомогенных оксифильных масс. На 5 сутки в месте подсадки определялось округлое образование темно-красного цвета с соединительно-тканной капсу-

лой К 11 суткам отмечалось утолщение соединительно-тканной капсулы. Визуализировались пересаженные ГЦ. Место подсадки в печень определить не удалось.

Регенерация печени после операции оценивалась по динамике изменения массы печени и селезенки, данным морфометрии. При оценке динамики пострезекционного веса печени в контрольной группе (КГ) №2 отмечалось увеличение массы печени к 11 суткам, различий между сутками эксперимента и нормой в этой группе не было выявлено. В КГ №3 наблюдалось восстановление к 11 суткам нормальной массы печени (рис.4).

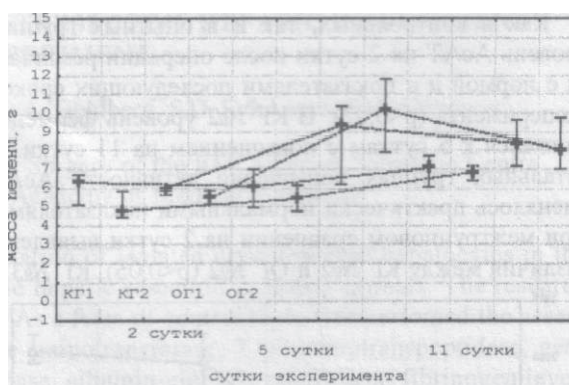


Рис.4. Динамика массы печени при пострезекционной ITN

В опытной группе (ОГ) №1 отмечался прирост массы печени к 5 суткам по сравнению со 2 сутками ($p < 0,03$) с уменьшением ее к 11 суткам. При этом имелись различия по сравнению с дооперационной массой печени ($p < 0,02$). В ОГ №2 отмечалась более выраженная динамика прироста массы печеночной паренхимы к 5 суткам по сравнению с другими группами. При внутригрупповом сравнении в КГ

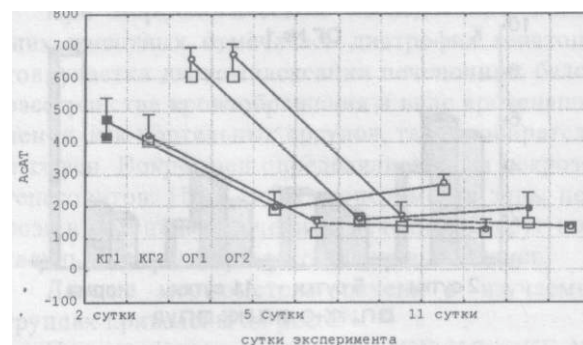
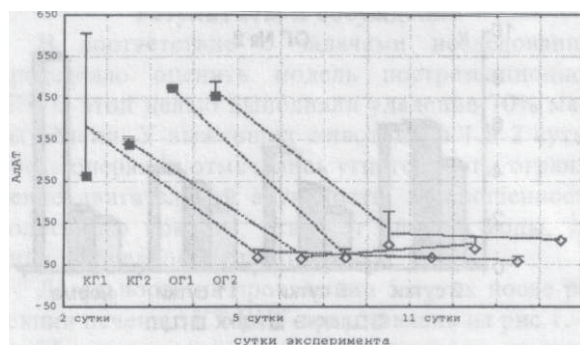


Рис.5. Динамика активности аминотрансфераз при печеночной недостаточности

№3, ОГ №1, ОГ №2 имелись различия между 2 и 5 сутками ($p < 0,05$). Кроме этого, отмечались различия на 2 сутки между КГ №2 и №3 ($p < 0,03$), на 5 сутки - между КГ №2 и ОГ №2 ($p < 0,01$), КГ №3 и ОГ №2 ($p < 0,01$), а между КГ №3 и ОГ №1, КГ №2 и ОГ №1 имела тенденция к различиям. На 11 сутки отмечались различия между КГ №2 и ОГ №1 ($p < 0,05$) и тенденция к различиям между КГ №3 и ОГ №2.

Таким образом, восстановление печени после ее резекции происходило по общим закономерностям. Максимальная масса печени после ее резекции достигалась к 5 суткам эксперимента в ОГ №1 и №2. В сравнении с КТ гептрал не оказывал влияния на регенерацию оперированной печени. Параллельно происходило увеличение массы селезенки, что свидетельствовало об ее активном участии в процессах регенерации печени, особенно, это было наглядно в ОГ №1. Выявлена повышенная регенерация паренхиматозных и непаренхиматозных клеточных популяций, ограничение воспалительных изменений в печени под влиянием КТ КИГ.

У животных исследуемых групп в послеоперационном периоде преобладало повышение АсАТ (коэффициент де Ритиса в приведенных наблюдениях составлял 1,24-1,34) (рис.5).

Как в контрольных, так и в опытных группах уровень АсАТ на 2 сутки после операции различался с нормой И с показателями последующих сроков эксперимента ($p < 0,02$). В КГ №2 уровень фермента снижался к 5 суткам с повышением на 11 сутки. В остальных группах повышение активности АсАТ сменялось практически нормальными показателями. При межгрупповом сравнении на 2 сутки выявлены различия между КГ №2 и ОГ №2 ($p < 0,05$), КГ №3 и

ОГ №1 ($p < 0,02$), КГ №3 и ОГ №2 ($p < 0,04$). К 5 суткам различия имелись между КГ №2 и КГ №3, ОГ №1 ($p < 0,03$), КГ №3 и ОГ №1 ($p < 0,01$), на 11 сутки различия сохранялись между КГ №2 и КГ №3 ($p < 0,01$), ОГ №1 ($p < 0,04$), ОГ №2 ($p < 0,01$), между КГ №3 и ОГ №1 отмечалась тенденция к различиям.

Уровень АЛАТ (рис.5) в КГ №2 и №3, ОГ №1 и №2 в начале эксперимента был высоким, к 5 суткам приближаясь к нормальному показателю кроме ОГ №2, где он был повышен с тенденцией к различию по сравнению с нормой. Повышался уровень фермента к 11 суткам в КГ №3 и ОГ №2 (отмечалась тенденция к различиям). Достоверные различия на 2 сутки выявились между КГ №3 и ОГ №1 и №2 ($p < 0,01$). На 5 сутки отмечались различия между КГ №2 и ОГ №2 ($p < 0,03$), КГ №3 и ОГ №2, ОГ №1 и ОГ №2 ($p < 0,01$). Достоверны различия были на 11 сутки между КГ №2 и КГ №3, КГ №2 и ОГ №2 ($p < 0,01$), между КГ №3 и ОГ №1 ($p < 0,007$), ОГ №1 и ОГ №2 ($p < 0,005$).

Уровень ЛДГ на 2 сутки в КГ №2, №3, ОГ №1, ОГ №2 был выше нормы ($p < 0,009$). В КГ №2 и №3 к 5 суткам активность фермента снижалась, хотя и оставалась повышенной с тенденцией к различиям с нормой. Но к 11 суткам уровень фермента в этих группах повышался, различаясь с нормой ($p < 0,009$; $p < 0,014$ соответственно). В ОГ №1 активность ЛДГ к 5 суткам увеличивалась, оставаясь высокой на 11 сутки ($p < 0,006$). В ОГ №2 уровень фермента резко повышался к 5 и 11 суткам ($p < 0,014$), видимо за счет элиминации трансплантированных ГЦ (рис.6).

Уровень общего белка (рис.7) на 2 сутки в КГ №2, №3, ОГ №1, ОГ №2 снижался по сравнению с нормой ($p < 0,02$). Самая низкая концентрация общего белка определялась в КГ №3 по сравнению с по-

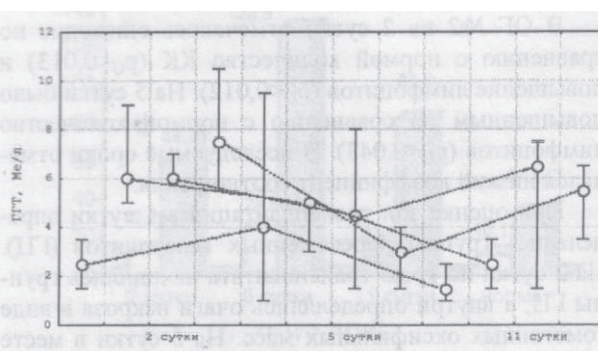
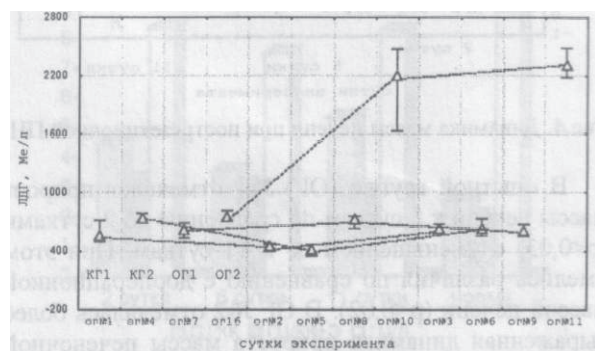


Рис.6. Динамика ЛДГ и ГГТ при пострезекционной печеночной недостаточности

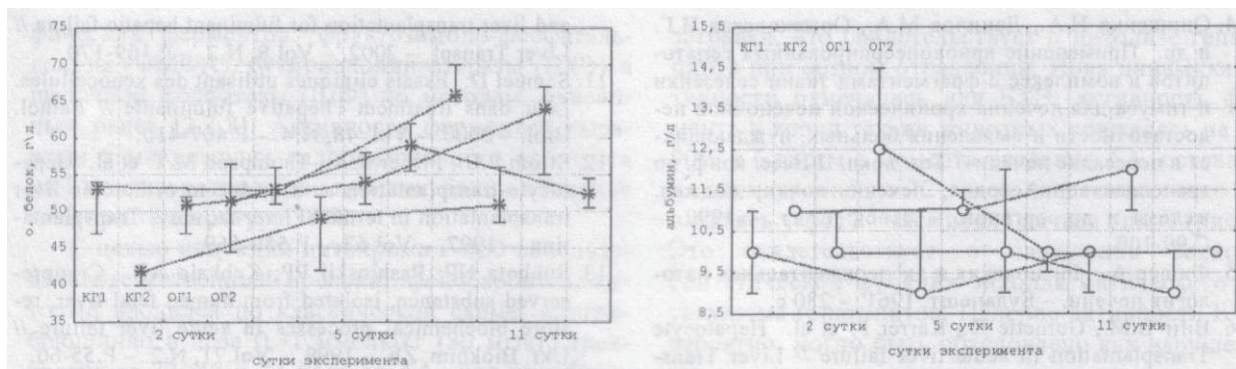


Рис.7. Динамика уровня общего белка и альбумина при пострезекционной ПН

казателем КГ №2 ($p<0,006$) и с показателем в ОГ №2 с тенденцией к различиям. Если в КГ №2 на 5 сутки уровень общего белка не изменялся, то в КГ №3, ОГ №1 и №2 он увеличивался, будучи ниже нормы ($p<0,014$), кроме показателя ОГ №1. В КГ №2 и ОГ №1 к 11 суткам концентрация общего белка нормализовалась. В КГ №3 она незначительно нарастала. Наоборот, в ОГ №2 уровень общего белка снижался до показателя 2 суток ($p<0,019$). КТ КИГ стимулировала белково-синтетическую функцию печени по сравнению с гептралом.

Концентрация альбумина (рис.7) на 2 сутки в КГ №2, №3, ОГ №1 незначительно снижалась по сравнению с нормой, кроме показателя в ОГ №2 ($p<0,02$). К 5 суткам отмечалось снижение показателя ОГ №2 по сравнению со вторыми сутками. Это могло быть связано с иммунной реакцией на трансплантат за счет повышения уровня у-глобулинов, а также интенсификацией восстановления ткани печени.

Таким образом, пострезекционная печеночная недостаточность в эксперименте характеризовалась высокой летальностью, грубыми морфологическими нарушениями в печени и значительным снижением

ее функций (цитолитическим, гепатодепрессивным синдромами).

Установлено недостаточно эффективные протекторные свойства гептрала и отсутствие лечебного эффекта трансплантируемых нативных и с низкой (45%) жизнеспособностью ксеноклеток в коррекции острой печеночной недостаточности, летальность при которых составила соответственно 26,6, 55,6 и 66,7%.

Ксенотрансплантация высокожизнеспособных (80-85%) криоконсервированных гепатоцитов под кожу эффективно компенсирует острую печеночную недостаточность за счет замещения функции удаленных клеток, стимуляции оставшихся гепатоцитов, усиления регенеративных процессов в печени и снижения летальности животных до 7,1%.

Оптимальным местом ксенотрансплантации высокожизнеспособных изолированных гепатоцитов (2×10^6) является их подкожное введение сразу после резекции печени. Одновременная подсадка гепатоцитов в оставшуюся печень и подкожно менее эффективна. Применение меньшего количества вводимых гепатоцитов (до 2×10^3) не способно компенсировать острую печеночную недостаточность.

MORPHOFUNCTIONAL ASSESSMENT OF HEPATOCYTE XENOTRANSPLANTATION EFFECTIVENESS IN THE CORRECTION OF POSTRESECTIVE HEPATIC INSUFFICIENCY DURING THE EXPERIMENT

A.N. Plekhanov, A.I. Tovarshinov, S.A. Lepekhova, O.A. Goldberg, S.D. Ezhikeeva, S.B. Shotonov

(The scientific centre of Reconstructive and Restorative Surgery' of the East Siberian Scientific Centre of the Siberian Department of Russian Academy of Medical Sciences)

The paper evaluates the effectiveness of xenotransplantation of isolated cryopreserved hepatocytes in the correction of hepatic insufficiency developed after the wide hepatic resection in tested animals. The research was carried out on 240 male-mice (the species is "Vistar"). As a form of control there was performed the assessment of homeostasis rates (astate aminotransferase, alanine aminotransferase, Y-glutamyltranspeptidase, general proteom, albumin, choline esterase, leucine aminopeptidase, albumin-globulin coefficient, fibrinogen level, hematocrit rates, blood viscosity, thrombocyte aggregation). Regeneration assessment was made on the basis of examination of liver - and spleen mass. It was proved that xenotransplantation of isolated hepatocytes has positive influence on both the resection and regeneration. There was noticed especial effectiveness of combined xenotransplantation into the subcutaneous fat and the spleen.

Литература

1. Абдуллаев Э.Г., Корухов Н.Ю., Писаревский А.А. и др. Опыт применения консервированных ксеногепатоцитов в комплексном лечении больных желтухами. - Вестник хирургии. - 1991. - №4. - С.101-103.
2. Гальперина Т.Э. Синтез ДНК и альфа-фетопротейна в монослойной культуре мышинных гепатоцитов // Бюл. exper. биол. - 1988. - №9. - С.350-353.
3. Гулак П.В. и др. Гепатоцит: Функционально-метаболические свойства. - М., 1985. - 272 с.

4. Онищенко Н.А., Данилов М.А., Оржеховская И.Г. и др. Применение криоконсервированных гепаточитов в комплексе с фрагментами ткани селезенки и тимуса для лечения хронической печёночной недостаточности и выявления больных, нуждающихся в пересадке печени // Тез. докл. II Всес. конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджел. железы и др. органов. - Львов: Свит. - 1990. - С.99-100.
5. Фишер А. Физиология и экспериментальная патология печени. - Будапешт, 1961. - 230 с.
6. Bilir B.M., Guinette D., Karrer F. et al. Hepatocyte Transplantation in acute liver failure // Liver Transplant. - 2000. - Vol.6, N.1. - P.32-40.
7. Clement B., Desille M., Fremont V. et al. Hepatocytes in therapy of cell // Transfus. Clin. Biol. - 1998. - Vol.5, N.1. - P.80-87.
8. Lawson J.H., Daniels L., Piatt J.L.: The evaluation of thrombomodulin activity in porcine to human xenotransplantation // Transplant Proc. - 1997. - Vol.29. - P.884-885.
9. Morstani E. Sistemi ibridi (bioartificial) di supporto epatico. Genni storici e sviluppi attuali // Ann, Ital, Chir. - 2000. - Vol.71, N.3. - P.311-318.
10. Nyberg S.L., Hay E.J., Ramin K.D. et al. Successful pregnancy after porcine bioartificial liver treatment and liver transplantation for fulminant hepatic failure // Liver Transpl. - 2002. - Vol.8, N.2. - P.169-170.
11. Samuel D. Essais cliniques utilisant des xenocellules. Leur dans treatment l'hepative fulminante // Pathol. Biol. - 2000. - Vol. 48, N.4. - P.407-410.
12. Strom S.C., Fisher R.A., Thompson M.T. et al. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure // Transplantation. - 1997. - Vol.63. - P.559-569.
13. Subbota NP; Pashinskii PP; Kebkalo AB. Cryopreserved substance, isolated from human fetal liver, restore biochemical processes in acute liver failure // Ukr. Biokhim. Zh. - 1999. - Vol.71, N.2. - P.55-60.
14. Teir H., Ravanti K, Mitotic activiti and growth factor in the liver of the white rat // Exp. Cell Res. - 1953. - Vol.5. - P.500-507.
15. Tsuboushi H., Sakiyama O., Kimoto M. Human hepatocyte growth factor in blood of patients with fulminant hepatic failure. I. Clinical aspects // Dig. Dis. Sci. - 1991. - Vol.36, N.6. - P.780-784.
16. Watanabe F.D., Mullon C.J., Hewitt W.R. et al.: Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial // Ann. Surg. - 1997. - Vol.225. - P.484-491.

© ТАРСКИХ М.М. -

ПРОМЫШЛЕННЫЙ МОНОМЕР АКРИЛАМИД: ВЗАИМОСВЯЗЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА, ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ И МЕХАНИЗМОВ ИХ РАЗВИТИЯ

М.М. Тарских.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор - проф. В.И. Прохоренков)

Резюме. В работе доказана взаимосвязь между метаболизмом промышленного мономера акриламида и развитием его гепатотоксических эффектов: показана роль окислительного стресса в патогенезе гепатотоксичности яда, а также влияние окислительных превращений мономера в системе микросомальных оксидаз на процесс перекисного окисления липидов биомембран печени крыс. Витамин Е, ионол и низкомолекулярные тиоль _истеин, глутатион и унитиол) предотвращали развитие повреждающих эффектов яда и предлагаются в качестве средств химиопрофилактики токсичности акриламида.

Ключевые слова: гепатотоксичный яд - акриламид, гепатотоксичность, перекисное окисление липидов.

Изучения механизмов токсического действия чужеродных химических веществ - ксенобиотиков связан с изучением патологических реакций на уровне клеток и их мембран [1,6]. При этом исследование состояния биомембран является особенно актуальным в связи с тем, что поступление в организм, распределение между тканями, метаболизм и выделение ксенобиотиков непосредственно связаны с их проникновением через мембраны [1,15]. Именно на этом уровне ксенобиотики могут осуществлять свои токсические эффекты [4,5]. Акриламид (АА) широко используется в самых различных отраслях промышленности, лабораторных и медицинских исследованиях. В литературе указывается на его высокую нейротоксичность [13]. Есть данные о его гепатотоксичности [11]. Однако нет сведений о конкретных патоге-

нетических механизмах яда, неизвестна роль метаболизма АА в системе микросомальных оксидаз на развитие его токсических эффектов и их патогенетические механизмы.

Целью настоящей работы явилась оценка гепатотоксичности АА, изучение влияния его метаболизма в системе микросомальных оксидаз на развитие его токсических эффектов и механизмы токсичности, а также поиск средств химиопрофилактики повреждающего действия этого промышленного яда.

Методы и материалы

Работа выполнена на белых беспородных крысах-самцах массой 150-200 г. Вводился АА однократно, внутрибрюшинно в дозе 1,06 и 1,4 ммоль/кг. Для оценки гепатотоксичности АА в сыворотке крови определяли активности печеночно-специ-