

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Е.В. Луценко, А.А. Косых, П.И. Цапок,
М.Ю. Здоровенко

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ
ФАКТОРОВ НА ПЕРЕКИСНОЕ
ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ХОДЕ
РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ
С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ**

*Кировская государственная медицинская
академия*

В настоящее время для ускорения восстановления функциональной способности патологически измененной печени изучаются возможности применения различных факторов: фармакологические средства [19, 20, 22, 23 и др.], резекция печени [3, 4, 18, 21], различные физические факторы, в том числе низкоинтенсивное электромагнитное излучение оптического диапазона [7, 9, 11, 12, 13 и др.].

Наиболее характерной чертой современного этапа в изучении проблемы регенерации печени является привлечение все большего внимания исследователей к молекулярным, внутриклеточным основам этого процесса. В настоящее время для объяснения интенсивности клеточного деления большое развитие имеют свободнорадикальные теории, связывающие перекисное окисление липидов в клетках и тканях с их пролиферативной активностью [8, 2, 5, 6, 8, 17, 24].

Поскольку математическое моделирование позволяет дать не только оценку качественного влияния на динамику исследуемого процесса, но и оценить количественные закономерности, была определена цель работы.

Цель работы: получить математические модели, отражающие взаимосвязь перекисного окисления липидов с активностью антиоксидантной системы, резекцией печени и облучения разных областей поверхности тела в ходе пролиферативных процессов в патологически измененной печени.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на беспородных белых крысах, имеющих смоделированный хронический гепатит, подкожным введением масляного раствора CCl_4 . Животные были разделены на 2 группы: с резекцией 30% объема печени и без нее. В каждой группе половина животных была подвергнута облучению.

В качестве источников оптического излучения были выбраны светодиоды с шириной спектрального диапазона от 600 до 750 нм. Облучение опытных животных проводилось контактным способом через кожу, предварительно освобожденную от шерсти. Продолжительность каждого сеанса облучения составляла 2 минуты. Количество сеансов зависело от срока забоя и составило от двух до десяти.

Животные были забиты на 2-е, 3-и, 7-е и 30-е

сутки относительно нулевого дня эксперимента от 4 до 8 животных на каждый срок. Объектом исследования явилась сыворотка крови облученных и необлученных животных.

В сыворотке исследовалось состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) методом хемилюминесценции (ХЛМ), индуцированной железом и перекисью водорода на приборе «Emelite» [10]. Оценка процессов ПОЛ производилась по максимальному показателю фотовспышки I_m , дающему оценку содержания первичных продуктов перекисного окисления [16]. Для оценки антиоксидантной активности (АОА) вычислялось отношение I_m/S , которое характеризует общую антиоксидантную активность, здесь S – общая светосумма, равная общему количеству импульсов за 60 секунд [15]. Для получения более полной картины активности антиоксидантной системы была выполнена оценка содержания одного из основных антиоксидантов крови – белка церулоплазмينا (ЦП). Содержание ЦП определяли по реакции окисления парафенилендиаминадигидрохлорида методом Равина в модификации В.Г. Колб и В.С. Камышникова [14].

Для получения математической модели были использованы прикладные вероятностно-статистические методы многомерного статистического анализа, методы статистического оценивания и проверки гипотез [1].

Получение наиболее адекватной математической модели выполнялось с помощью анализа следующих математических функций:

$$\ln y = a_0 + \sum a_i \ln x_i + \sum a_j x_j - \text{I модель}$$

$$y = a_0 + \sum a_i x_i + \sum a_j x_j - \text{II модель}$$

$$y = a_0 + \sum a_i \ln x_i + \sum a_j x_j - \text{III модель}$$

Здесь

– x_i – количественные факторы (относительный показатель фотовспышки I_m/S и содержание церулоплазмينا – CP),

– x_j – качественные факторы (проведение резекции печени – R , облучение – O).

Значение параметров a_i и a_j свидетельствуют о силе и характере влияния соответствующего фактора на оцениваемый показатель y (максимальный показатель фотовспышки – I_m).

Результаты и обсуждение

Установление общего вида искомой функциональной зависимости было выполнено на основе результатов лабораторных исследований группы интактных животных из-за максимального объема выборки. На основе методов статистической оценки гипотез для показателя I_m была выбрана лучшей II модель.

$$I_m = a_0 + a_1 I_m/S + a_2 CP + a_3 R + a_4 O,$$

Полученная модель была выбрана за основу для написания уравнений по данным, полученным при разных сроках забоя, т.е. на 2-е, 3-и, 7-е и 30-е сутки.

Динамика параметров регрессии a_i и a_j представлена на рис. 1–6.

На рис. 1 представлена динамика свободного параметра (a_0) уравнения. Поскольку значение свободного параметра отражает влияние неучтенных факторов на результирующие переменные, то из анализа его динамики следует наличие положительного влияния этих факторов на показатель ПОЛ в течение всего периода исследований, величина которого снижается к окончанию регенерационных процессов.

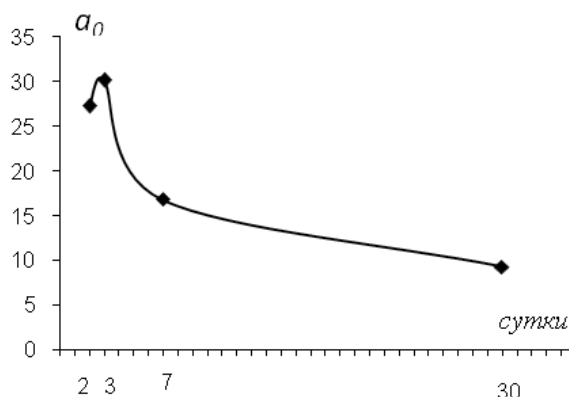


Рис. 1. Динамика a_0 в уравнении регрессии

Сила и характер влияния АОА на ПОЛ, отражаемая показателем a_1 , представлена на рис. 2. Из анализа рисунка следует усиление отрицательного влияния АОА к 30-м суткам.

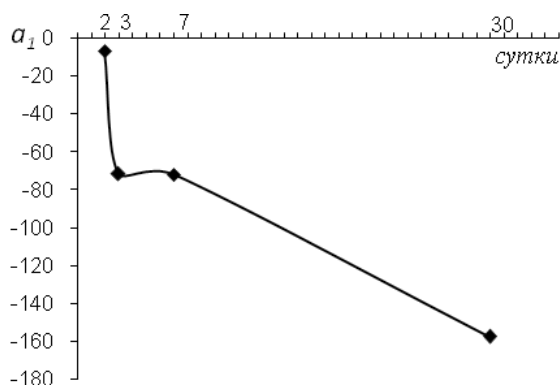


Рис. 2. Динамика a_1 в уравнении регрессии

Значения параметра a_2 отражают силу и характер связи между показателями ПОЛ (Im) и содержанием церулоплазмينا (СР). Динамика a_2 представлена на рис. 3. Рисунок отражает отрицательный характер влияния СР на ПОЛ. При этом на третьи сутки отмечается максимум его влияния.

Положительные значения параметра a_3 в уравнениях регрессии исследуемых показателей ПОЛ (рис. 4) свидетельствуют о стимулирующем эффекте резекции на свободнорадикальные процессы в ходе регенерации патологически измененной печени.

Для анализа характера влияния облучения на показатели перекисного окисления липидов на рис. 5 представлена динамика параметра a_4 .

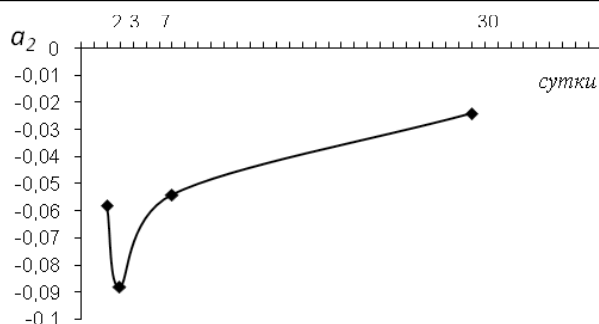


Рис. 3. Динамика a_2 в уравнении регрессии

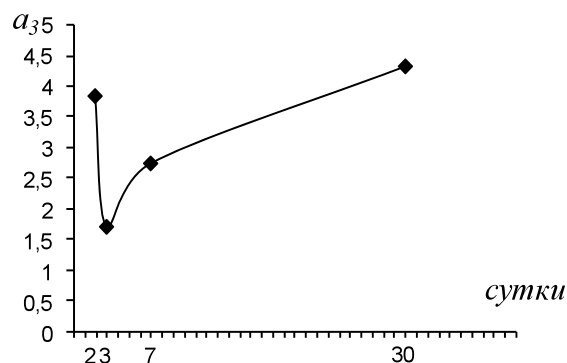


Рис. 4. Динамика a_3 в уравнении регрессии

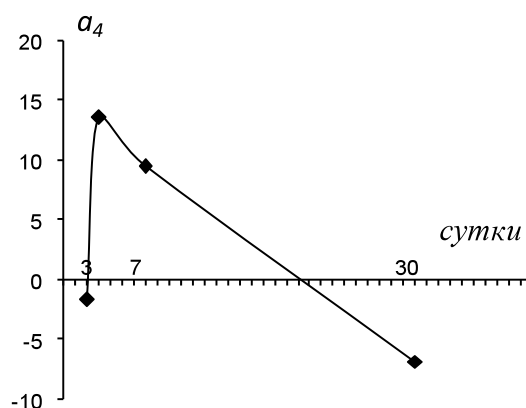


Рис. 5. Динамика a_4 в уравнении регрессии

Из анализа рис. 5 следует, что параметр a_4 принимает положительное значение в уравнении регрессии на 3-и и 7-е сутки, что свидетельствует о стимуляции перекисного окисления на стадии образования первичных продуктов. Отрицательное значение a_4 в уравнении регрессии для 2-х суток имеет низкий уровень значимости. К 30-м суткам наблюдаемое отрицательное значение параметра a_4 свидетельствует о пониженном уровне свободнорадикальных процессов при облучении к концу регенерационных процессов.

Выводы

Таким образом, математическое моделирование свободнорадикальных процессов в ходе регенерации патологически измененной печени выявило отри-

цательную взаимосвязь показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности системы, которая в ходе регенерационных процессов имеет тенденцию к усилению. Резекция положительно влияет на перекисное окисление липидов, при этом сила влияния изменяется в зависимости от времени регенерационных процессов, снижаясь к 30-м суткам. Влияние оптического излучения на исследуемые показатели перекисного окисления липидов изменяется с положительного на 3-и и 7-е сутки на отрицательное к 30-м, что говорит о стабилизации процесса перекисаии.

Литература

1. Айвоян С.А. Основы эконометрики. // Прикладная статистика. Основы эконометрики: Учеб. для вузов: В 2 т. – т. 2. – 2-е изд. испр.– М.: ЮНИТИ – ДАНА, 2001. – 432 с.
2. Алесенко А.В. Изменение антиокислительных свойств липидов на разных стадиях клеточного цикла. / А.В. Алесенко, Е.Б. Бурлакова, А.А. Вайнсон //Биоантиокислители: Сб. – М: Наука, 1975. – 127 с.
3. Ардамацкая А.Н. Краевая резекция печени при затянувшемся хроническом гепатите и циррозе печени // Вестник хирургии им. Грекова. 1973. – № 6. – С. 32.
4. Ахунджанов Б.А. Хирургическое лечение печени с использованием стимуляторов регенерации / Б.А. Ахунджанов, В.А. Алимов, И.П. Ким, А.А. Абдурахманов. – Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. – С. 9.
5. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. / Е.Б. Бурлакова, А.В. Алесенко, Е.М. Молочкина, Н.П. Пальмина, Н.Г. Храпова. – М.: Наука, 1975. – 214 с.
6. Варганян Л.С. Образование супероксидных радикалов в мембранах субклеточных органелл регенерирующей печени. / Л.С. Варганян, И.П. Садовникова, С.М. Гуревич, И.С.Соколова //Биохимия. – 1992. – Т. 57, Вып. 5. – С. 671.
7. Веляева Ю.В. Влияние лазерного излучения на синтез ДНК и деление клеток человека. / Ю.В. Веляева, В.А. Мостовиков, И.В. Хохлов // Изв. Ан БССР: Сер. Физ.-мат. наук. – 1981. – № 3. – С. 73–75.
8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах. – М., 1972. – 201 с.
9. Ворожейкин В.М. Структура нормальной и патологически измененной печени после воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения в ИК-диапазоне. // Новые достижения лазерной медицины. Материалы международной конференции г. С.-Петербурга. – СПб., 1993. – С. 262.
10. Галкин А.А. Хемилюменисцентный метод определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови. / А.А. Галкин, П.И. Цапок // Информационный листок № 175–98 Кировского ЦНТИ. – Киров, 1998. – 3 с.
11. Елисеенко В.И. Роль НИЛИ в механизме стимуляции репаративных процессов. /В.И. Елисеенко, А.Р. Евстигнеев, М.Т. Александров, Е.М. Андреев, М.Е. Желаннова // Новые достижения лазерной медицины: Материалы международной конференции г. С.-Петербурга. – СПб, 1993. – С. 269.
12. Зубкова С.М. Окислительные и синтетические процессы в ткани печени и мозга при действии излучения гелий-неонового лазера. / С.М. Зубкова, И.Б. Лапрун, З.А. Соколова, В.И. Попов // Научные доклады высшей школы. Биол. науки. – 1981, № 4. – С. 24.
13. Кару Т.И. Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии. // Международный конгресс «Лазер и здоровье»: Тезисы докладов. – М., 1999. – С. 147.
14. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: «Беларусь», 1976. – С. 219–220.
15. Контрощикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Учеб. пособие. – Нижний Новгород, 2000. – С. 21.
16. Кузьмина Е.И. Применение индуцированной хемилюменисценции для оценок свободно-радикальных реакций в биологических субстратах. / Е.И. Кузьмина, А.С. Нелюбин, М.К. Щенникова // Биохимия и биофизика микроорганизмов. Горький, 1983. С. 41–48.
17. Лукоянова Г.М. Хирургическое лечение циррозов печени у детей. / Г.М. Лукоянова, А.Н. Дикущин, Г.Ю. Цирдава и др. // Нижегород. мед. журнал. – 1997. – № 1. – С. 35–39.
18. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. – М. Медицина, 1993. – 544 с.
19. Радченко В.Г. Хронические заболевания печени. / В.Г. Радченко, А.В. Шабров, В.В. Нечаев – СПб., 2000 – 190 с.
20. Смирнова Е.М. Влияние этанола на развитие экспериментального цирроза печени, вызываемого четыреххлористым углеродом. //Регенерация печени. Регенерационная терапия болезней печени: Сб. / Под ред. Б.П. Солопаева. – Горький: ГМИ, 1985. – С. 51.
21. Солопаева И.М. Стимуляция пролиферации гепатоцитов – основа регенерационной терапии хронической патологии печени. // Современные проблемы регенерации. Фармакологическая проблема регуляции регенерации. – Йошкар-Ола, 1987. – С.153.
22. Солопаева И.М. Хорионический гонадотропин как стимулятор регенерации печени и перспективы его использования. // Регенерация, адаптация, гомеостаз: Сб. / Под ред. Б.П. Солопаева. – Горький: ГМИ, 1990. С. 14–104.
23. Degott C. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. / C. Degott, E.S. Zafrani, P. Callard et al. // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 1007–1012.
24. Slater T.E. Studies on the hyperplasia (regeneration) of the rat liver following partial hepatectomy / T.E. Slater, K.H. Cheeseman, C. Benendetto et al. // Biochem.J. – 1990. – № 365. – P. 51–59.

SUMMARY

Lutsenko E.V., Kosyh A.A., Tsapok P.I.,
Zdorovenko M.U.

**INFLUENCE OF DIVERSE FAKTORS
ON LIPID PEROXIDATION DURING
REPARATIVE REGENERATION
OF THE LIVER
WITH CHRONIC HEPATITIS**

Kirov state medical academy

Mathematical model of influence diverse factors on lipid peroxidation (LP) in the blood serum of rats during reparative regeneration of the liver with chronic hepatitis was made. They were activity of antioxidant system (AOS), resection of the liver, optical radiation on body surface. By mathematical model was revealed increase negative influence of AOS to LP during reparative regeneration. Resection stimulates LP, but there are minimum at the 3 day. Optical radiation have positive influence on LP when mitosis was at maximum, but to the 30 day – the time of finishing of proliferation, the stimulation become negative.