

Архив журнала

## Вопросы медицинской химии

*ISSN 0042-8809*

1985

**Внимание!** Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

## Voprosy meditsinskoi khimii

*ISSN 0042-8809*

1985

**Attention!** OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXI

ВЫПУСК 5

СЕНТЯБРЬ — ОКТЯБРЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ  
МЕДИЦИНСКОЙ  
ХИМИИ



МОСКВА. МЕДИЦИНА. 1985



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИ-  
МОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН,  
Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ,  
Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС,  
С. Е. СЕВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)  
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)  
БЫЧКОВ С. М. (Москва)  
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)  
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)  
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)  
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)  
ТАРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)  
ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)  
УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)  
ШАПОТ В. С. (Москва)  
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)  
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)

Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

1983

ловливает возрастание уровня холестерина, эстерифицированного полиеновыми кислотами, что может быть причиной накопления продуктов перекисного окисления данных веществ в липопротеидных частицах [21].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дислипидотемии и ишемическая болезнь сердца/ Под ред. Е. И. Чазова, А. Н. Климова. М., 1980.
2. Шарманов Т. Ш. Витамин А и белковое питание. М., 1979.
3. Гинтер Е., Кудецова А., Кошинова А. — Вопр. питания, 1983, № 4, с. 5—10.
4. Лопушанский В. И. — Кардиология, 1974, № 9, с. 130—131.
5. Воскресенский О. И. — Там же, 1981, № 6, с. 118—123.
6. Fidanza A., Audisio M. — Acta vitamin. (Milano), 1982, v. 4, p. 105—114.
7. Navels L. B., Clifford C. K., Kohler G. O. — J. Nutr., 1980, v. 110, p. 732—742.
8. Carroll K. K. — Lipids, 1978, v. 13, p. 360—365.
9. Тажибаяв Ш. С., Максименко В. Б., Писарев В. А. — и др. — Вопр. питания, 1983, № 3, с. 28—32.
10. Чаяло П. П., Кириенко Т. А. — Укр. биохим. журн., 1980, т. 52, № 3, с. 359—364.
11. Максименко В. Б. — Лаб. дело, 1983, № 12, с. 17—19.
12. Маграчева Е. А. — Вопр. мед. химии, 1973, № 6, с. 652—655.
13. Leiss O., Murawski U., Egge H. — Scand. J. clin. Lab. Invest., 1978, v. 150, p. 77—84.
14. Солитернова И. Б., Пикульчева Н. Г. — Вопр. мед. химии, 1979, № 2, с. 204—209.
15. Хечинашвили Г. Г., Пикульчева Н. Г. — Успехи биол. химии, М., 1980, т. 21, с. 163—184.

16. Eisenberg S. — In: Lipoprotein Metabolism. Berlin, 1976, p. 33—43.
17. Климов А. И. — В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М., 1981, с. 45—75.
18. Никифорова А. А. — Там же, с. 95—108.
19. Аканита У. — Jap. J. Med., 1975, v. 14, p. 100—103.
20. Miller N. E. — Lipids, 1978, v. 13, p. 914—919.
21. Формазюк В. Н., Осис Ю. Г., Деев А. И. и др. — Докл. АН СССР, 1982, т. 263, № 2, с. 497—500.

Поступила 25.05.84

## HYPOKINESIA, NUTRITION AND METABOLISM OF LIPIDS. EFFECT OF PROTEIN AND VITAMIN DEFICIENCY ON BLOOD SERUM LIPIDS AND LIPOPROTEINS IN HYPOKINESIA

S. M. Abdramova, B. Kh. Koshkenbaev, V. B. Maximenko, Sh. S. Tazhibayev

Kazakh Branch of Institute of Nutrition, Academy of Medical Sciences of the USSR, Alma-Ata

Distinct alterations in the reactions responsible for development of lipoprotein hydrophobic nuclei was observed in rat of the August strain maintained for 60 days under conditions of hypokinesia on a ration, containing wheat gluten as a protein source and deficient in retinol, tocopherol and ascorbic acid. Under these conditions the ratio of activities of lipoprotein lipase and liver triglyceride lipase was altered; acylglycerols were accumulated in lipoproteins of low and very low density. Besides, cholesterol esters and their fractions were increased both in blood serum and in individual classes of lipoproteins. Increase in content of cholesterol bound with arachidonic and linolenic acids in lipoproteins of very low density was a typical pattern developing due to hypokinesia in animals maintained on various experimental diets.

УДК 616.61-008.64-036.12-171: 6.153:963.915

## 3. З. Кучинскене

### СОСТАВ, КОНЦЕНТРАЦИЯ И ВЕЛИЧИНА ФРАКЦИИ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И СУБФРАКЦИЙ ЛИПОПРОТЕИДОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кафедра физиологии и биохимии медицинского факультета Вильнюсского университета им. В. Капсукаса

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показали, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) составляет 50—60% и в большин-

стве случаев изменения в спектре липидов сыворотки крови этих больных представлены гипертриглицеридемией [2, 8, 9]. Дальнейшими исследованиями [10, 11] установлено, что у больных с ХПН повышена концентрация холестерина и

Таблица 1

Концентрация (в ммоль/л) Хол и ТГ в сыворотке крови и во фракциях липопротеидов

Группа обследованных	Сыворотка		ЛПОНП		ЛПНП		ЛПВП	
	Хол	ТГ	Хол	ТГ	Хол	ТГ	Хол	ТГ
Здоровые	6,70±0,22	1,21±0,07	0,38±0,03	0,64±0,06	4,37±0,16	0,37±0,02	1,65±0,08	0,15±0,0008
Больные с IV типом ГЛП	7,33±0,46	3,89±0,76***	1,53±0,36**	2,97±0,67**	4,47±0,25	0,49±0,04*	1,12±0,06***	0,17±0,01
Больные ХГП с повышенным уровнем ТГ	7,98±0,46*	4,08±0,39***	2,34±0,32***	2,77±0,36***	4,3±0,46	0,87±0,09***	1,01±0,09***	0,19±0,008**
Больные с ХГП при норме ТГ	5,68±0,32*	1,26±0,12	0,49±0,10	0,67±0,14	3,81±0,40	0,47±0,02**	1,67±0,13	0,175±0,02

Примечание. Значимость различий между показателями у больных и здоровых: одна звездочка —  $p < 0,05$ , две —  $p < 0,01$ , три —  $p < 0,001$ .

триглицеридов в липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП), однако отношение холестерина/триглицериды (Хол/ТГ) чаще всего повышено. Во фракции липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) содержание триглицеридов повышено, однако отношение Хол/ТГ низкое. В липопротеидах высокой плотности (ЛПВП) концентрация холестерина обычно снижена. Причины этих изменений окончательно не выяснены. Изучение обмена липопротеидов привело к теории внутрисосудистого образования ЛПНП и ЛПОНП.

Целью настоящего исследования было дать физико-химическую характеристику больших и малых частиц ЛПОНП и продукта их катаболизма — ЛПНП у больных с ХГП.

### Методика

Для анализа ЛПНП и субфракций ЛПОНП кровь брали утром натощак у 12 больных с ХГП, которые не менее года находились под контролем нефрологического отделения Каролинской больницы в Стокгольме. Контрольную группу составили практически здоровые, случайно отобранные лица [7]. Поскольку основной особенностью изменений в составе липидов сыворотки крови больных с ХГП является гипертриглицеридемия, мы сравнили наши данные с теми, которые были получены при анализе обмена липидов и липопротеидов у больных с IV типом гиперлипидемии (ГЛП).

Для характеристики сывороточных ЛП проводили ультрацентрифугирование при плотности 1,006 кг/л: ЛПОНП флотировали на поверхность, а для разделения ЛПНП и ЛПВП проводили преципитацию апо-В-содержащих ЛП растворами гепарина и  $MnCl_2$  [3]. Для получения субфракций ЛПОНП 12 мл сыворотки крови ультрацентрифугировали в градиенте плотности NaCl [7, 12]. Отбирали 4 фракции так, чтобы по расчету на поверхность флотировали частицы следующей величины: фракция А — более 75 нм ( $s_f > 400$ ), фракция В — 50—75 нм ( $s_f 175—400$ ), фракция С — 37—50 нм ( $s_f 100—175$ ) и фракция D — 20—37 нм ( $s_f 20—100$ ). После 4-го центрифугирования была четко видна желтая полоса ЛПНП. Содержание свободного и эфирсвязанного холестерина определяли энзиматическим методом (Mercotest, E. Merck, ФРГ), триглицеридов — на автоанализаторе «Ultralaб» (ЛКБ) по модифицированному методу Флетчера. Концентрацию фосфолипидов анализировали по содержанию фосфора. Растворимый белок определяли после экстракции (и одновременной преципитации апо-В) изопропанолом (ЛПОНП) или изобутанолом (ЛПНП) по методу Лоури. Этот метод применяли и при анализе общего белка. По разнице в концентрации общего и растворимого белка рассчитывали содержание апо-В.

Диаметр, молекулярную массу и количество частиц вычисляли на основании сферической модели частицы ЛП, имея в виду,

Концентрации и соотношения составных химических частей субфракций ЛПОНП и фракции ЛПНП и размер их частиц

Составная часть	Группа обследованных	Субфракция ЛПОНП				ЛПНП
		А	В	С	Д	
Общий белок, мг/л	Контрольная	0,61±0,44	16,6±2,30	26,9±2,85	78,1±4,72	899±438
	1-я	3,29±1,63	91,5±18,8	114±12,6	172±16,7	967±97,9
Растворимый белок, мг/л	2-я	3,30±1,25	58,1±14,5**	97,7±15,4***	356±54,6***ooo	935±111
	Контрольная	0,38±0,26	12,5±1,57	18,1±1,66	30,1±2,10	8,99±0,63
Апо-В, мг/л	1-я	2,67±1,43	69,1±14,9	77,1±9,87	75,7±7,30	16,5±2,12
	2-я	3,51±1,10	43,3±10,4**	60,5±10,2***	130±16,8***ooo	21,1±1,26***
Апо-В, мг/л	Контрольная	0,23±0,19	4,11±0,79	8,80±1,24	48,0±2,94	890±43,6
	1-я	0,43±0,22	22,5±5,01	36,9±3,91	95,9±11,5	950±97,4
Общий холестерин, ммоль/л	2-я	0,22±0,12	14,8±4,21*	37,2±6,01***	226±41,0***oo	913±111
	Контрольная	0,003±0	0,03±0,006	0,05±0,007	0,23±0,01	3,39±0,11
Свободный [Хол, ммоль/л]	1-я	0,01±0,005	0,22±0,05	0,28±0,04	0,60±0,09	3,21±0,18
	2-я	0,06±0,03	0,25±0,08**	0,36±0,09**	1,50±0,21***oo	2,75±0,30
Эфиры	Контрольная	0,003±0,0008	0,01±0,002	0,02±0,003	0,08±0,006	0,87±0,03
	1-я	0,005±0,002	0,10±0,02	0,13±0,02	0,22±0,03	0,81±0,07
Хол, ммоль/л	2-я	0,02±0,007	0,10±0,01*	0,14±0,03**	0,50±0,08***oo	0,67±0,08*
	Контрольная	0,003±0,0008	0,02±0,003	0,03±0,004	0,15±0,01	2,52±0,08
ТГ, ммоль/л	1-я	0,006±0,003	0,12±0,03	0,15±0,02	0,38±0,06	2,40±0,13
	2-я	0,04±0,02	0,15±0,04**	0,22±0,05**	1,01±0,13***ooo	2,09±0,22
Фосфолипиды, ммоль/л	Контрольная	0,008±0,002	0,13±0,02	0,16±0,02	0,26±0,02	0,20±0,01
	1-я	0,08±0,03	0,89±0,22	0,77±0,11	0,66±0,07	0,25±0,02***oo
Хол/ТГ	2-я	0,15±0,05	0,62±0,17**	0,63±0,12***	1,27±0,17***oo	0,44±0,05
	Контрольная	0,001±0	0,04±0,006	0,05±0,006	0,14±0,009	0,87±0,03
Фосфолипиды/свободный Хол	1-я	0,01±0,005	0,21±0,04	0,24±0,03	0,33±0,04	0,89±0,07
	2-я	0,02±0,007	0,15±0,04**	0,19±0,04***	0,58±0,07***oo	0,65±0,9*
Диаметр, нм	Контрольная	1,16±0,056	0,22±0,02	0,30±0,01	0,90±0,03	18,2±1,08
	1-я	0,07±0,03	0,25±0,02	0,37±0,02	0,92±0,09	13,6±1,01***ooo
Фосфолипиды/свободный Хол	2-я	0,35±0,08	0,41±0,06**oo	0,55±0,06***oo	1,20±0,07***oo	6,47±0,57
	Контрольная	0	1,0±0,32	3,27±0,24	1,79±0,07	1,03±0,03
Диаметр, нм	1-я	2,13±0,07	2,29±0,15	2,02±0,15	1,87±0,45	1,14±0,08
	2-я	0,77±0,18	1,82±0,30***	1,58±0,19***	1,20±0,07***	0,99±0,09
Мол. масса, ·10 <sup>6</sup>	Контрольная	51,7±1,02	51,7±1,02	42,4±0,62	31,5±0,34	23,0±0,29
	1-я	71,6±1,86	50,4±1,64	42,0±0,99	33,0±0,68	22,6±0,70
Количество частиц в 1 мл, ·10 <sup>12</sup>	2-я	89,2±5,81	53,7±0,94	43,9±0,99	35,6±0,65***oo	24,5±0,99
	Контрольная	0	130±22,4	237±10,1	99,0±3,20	40,3±1,57
Количество частиц в 1 мл, ·10 <sup>12</sup>	1-я	1100±81,9	401±37,5	231±15,4	113±6,82	39,1±4,10
	2-я	2180±363	470±24,5	261±18,3	142±7,43***oo	19,4±6,01
Количество частиц в 1 мл, ·10 <sup>12</sup>	Контрольная	0	3,58±0,88	6,84±1,0	33,2±2,37	583±304
	1-я	1,10±0,3	16,3±2,93	29,2±3,19	73,6±9,79	647±75,1
	2-я	0,66±0,13	10,8±2,72*	22,8±4,11	117±15,3***oo	448±63,5

Примечание. 1-я группа — больные с IV типом ГЛП, 2-я — больные с ХПН; достоверность различий между показателями у больных с ХПН и в контроле: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; у больных с ХПН и IV типом ГЛП: o —  $p < 0,05$ ; oo —  $p < 0,01$ ; ooo —  $p < 0,001$ .

что толщина полиарного наружного слоя 2,15 нм [8, 5]. Статистическая обработка данных проведена по G. Snedecor [14] на мини-ЭВМ («Alfa LSI», США).

## Результаты и их обсуждение

Результаты изучения ЛП сыворотки крови представлены в табл. 1. Анализ полученных данных показал, что у большей части больных (8 человек) заболевание сопровождалось четким увеличением концентрации триглицеридов; у меньшей части больных (4 человека) такого увеличения не было отмечено. Для дальнейшего анализа и характеристики субфракций ЛПОНП была изучена сыворотка крови тех больных, у которых содержание ТГ увеличено.

Результаты химического анализа субфракций ЛПОНП и фракции ЛПНП представлены в табл. 2. Основные изме-

нения у больных с ХПН с повышенным содержанием ТГ имелись в субфракциях с более мелкими частицами: ЛПОНП-С и ЛПОНП-Д, в то время как при IV типе ГЛП отмечены изменения и в субфракциях, содержащих большие частицы. В сыворотке крови больных с ХПН в субфракциях ЛПОНП повышено содержание как растворимого, так и нерастворимого (апо-В) белка, в то время как во фракции ЛПНП была увеличена концентрация растворимого белка. В ЛПОНП-С и ЛПОНП-Д было повышено содержание фосфолипидов, свободного и эфирсвязанного Хол, ТГ, однако отношение Хол/ТГ было увеличено. В то же время во фракции ЛПНП это отношение было снижено. Другое отношение — фосфолипиды/свободный Хол, которое отражает изменения состава наружного слоя частицы, в субфракциях В, С и Д было достоверно снижено, что

может быть следствием нарушения удаления свободного Хол из частицы ЛПОНП.

У больных с ХПН диаметр частиц ЛПОНП-D, их молекулярная масса достоверно выше, чем в других группах; было увеличено и количество частиц в 1 мл. Однако в направлении ЛПОНП-A→D и D→ЛПНП молекулярная масса постоянно снижалась, что подтверждает гипотезу о внутрисосудистом катаболизме ЛПОНП и переходе их частиц в частицы ЛПНП. Результаты подсчета величины частиц хорошо совпадают с данными других авторов, которые для этих целей применяли другие методы [4, 12].

Мы также подсчитали количество молекул составных химических частей, приходящихся на одну липопротеидную частицу. Наиболее выраженным является снижение процента молекул ТГ с 67 до 5 в контрольной группе и с 63 до 10 у больных с ХПН, повышение уровня эфиров Хол с 6 до 44,9% в норме и с 11 до 41% у больных, а также увеличение уровня содержания концентрации апо-В с 2 до 23 и с 1,6 до 25% соответственно. Однако между составом липопротеидных частиц у здоровых и больных с ХПН имеются и различия. У больных, особенно в субфракциях ЛПОНП-С и ЛПОНП-D, было снижено процентное содержание молекул растворимого белка, фосфолипидов и увеличен процент молекул свободного и эфирсвязанного Хол, в то время как во фракции ЛПНП увеличен процент молекул растворимого белка, ТГ, но снижен процент Хол, фосфолипидов.

Эти изменения состава субфракций ЛПОНП и фракции ЛПНП обнаруживаются при изучении их электрофоретической подвижности в геле агарозы. Почти у всех больных с ХПН были выявлены  $L_{\beta}$ - $\beta$  ( $\beta$ -ЛПОНП), т. е. частицы, имеющие  $\beta$ -мобильность, но флотирующие при той же плотности, как и ЛПОНП, что также указывает на изменение поверхностного заряда этих частиц.

Поскольку основные изменения состава выражены в более мелких субфракциях ЛПОНП и фракции ЛПНП, то дефективными, очевидно, были последние стадии катаболизма ЛПОНП и формирование ЛПНП. На этом этапе важную роль играет печеночная триглицеридлипаза, активность которой при ХПН снижена [13]. Важную роль в этом может играть и изменение состава поверхност-

ного слоя липопротеидной частицы, которая теряет свойства взаимодействовать с триглицеридлипазой, или же изменения состава могут быть следствием недостаточности данного фермента. Возможен и другой механизм: снижение количества активатора липопротеидлипазы — апо-СII, который составляет часть фракции растворимого белка [11]. Его процентное содержание от всего состава частиц, как было показано, снижено. При IV типе ГЛП, с которым была проведена параллель, основные изменения также связаны со снижением уровня растворимого белка — по-СII, хотя имеются данные и об увеличении секреции ЛПОНП печенью при этом типе ГЛП [6]. Однако полученные нами результаты показывают, что изменения состава субфракций ЛПОНП при IV типе ГЛП и при ХПН не идут параллельно, что свидетельствует о разных механизмах возникновения нарушений обмена ЛПОНП при указанных патологических состояниях. Нарушение катаболизма ЛПОНП при ХПН может быть связано с резко сниженным количеством ЛПВП в циркулирующей крови и изменениями их состава (см. табл. 1) [1, 5].

Таким образом, полученные данные подтверждают гипотезу о дефекте катаболизма малых частиц ЛПОНП и формирования ЛПНП у больных с ХПН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Тумов В. Н., Творогова М. Ф., Левитова Е. Н. и др. — *Вопр. мед. химии*, 1983, в. 2, р. 17.
2. Bagdade J., Casaretto A., Albers J. — *J. lab. clin. med.*, 1976, v. 87, p. 37.
3. Carlson K. — *J. Clin. Pathol. (Suppl.)*, 1973, v. 5, p. 32.
4. Eisenberg S. — *Jn: Atherosclerosis Reviews*. New York, 1976, p. 1.
5. Jackson R., Morriset J., Gotto A. — *Physiol. Rev.*, 1976, v. 56, p. 259.
6. Janus E. D., Nicoll A. M., Turner P. R. et al. — *Europ. J. Clin. Invest.*, 1980, v. 10, p. 161.
7. Kuchinskiene Z., Carlson C. A. — *J. Lipid res.*, 1982, v. 23, p. 762.
8. Linder A., Charra B., Sherrard D. et al. — *New Engl. J. med.*, 1974, v. 290, p. 697.
9. Merrill J. — *J. A. M. A.*, 1974, v. 228, p. 1149.
10. Norbeck H., Carlson L. A. — *Europ. J. Clin. invest.*, 1980, v. 10, p. 423.
11. Norbeck H. E., Orö L., Carlson L. A. — *Acta med. Scand.*, 1976, v. 200, p. 487.
12. Redgrave T. R., Carlson L. A. — *J. Lipid res.*, 1979, v. 20, p. 217.
13. Ron D., Oren I., Aviram M. et al. — *Atherosclerosis*, 1983, v. 46, p. 67.
14. Snedecor G. W., Cochran W. G. *Statistical methods*. Ames. Iowa, 1956.

Поступила 10.05.84

COMPOSITION, CONCENTRATION AND  
MOLECULAR SIZE OF LOW DENSITY LI-  
POPROTEINS AND OF VERY LOW DEN-  
SITY LIPOPROTEINS SUBFRACTIONS  
FROM BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH  
CHRONIC RENAL FAILURE

*Z. Kuchinskiene*

Chair of Physiology and Biochemistry, Medi-  
cal Faculty, State University, Vilnius

Low density lipoproteins (LDL) and four subfractions of very low density lipoprotein (VLDL) were isolated by means of density gradient preparative ultracentrifugation from blood serum of patients with chronic renal failure. Constituents of the fractions were analyzed and physico-chemical characteristics of the lipoprotein particles were studied. These data showed that there are pronounced changes in the composition of VLDL subfractions containing small particles, thus suggesting the impaired catabolism of the particles in blood.

УДК 616.36-018.1-008.93-02:615.917:547.412.133

*О. Ю. Абакумова, А. Ю. Котасев, С. Р. Карагюлян, Э. И. Гальперин,  
В. Н. Орехович*

**ВЛИЯНИЕ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ,  
СТИМУЛИРУЮЩИХ ПРОЛИФЕРАЦИЮ, И ЧАСТИЧНОЙ  
ГЕПАТЭКТОМИИ НА СИНТЕЗ ДНК В ПЕЧЕНИ КРЫС,  
ПОДВЕРГНУТЫХ ДЛИТЕЛЬНОМУ ДЕЙСТВИЮ  
ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТОГО УГЛЕРОДА**

Институт биологической и медицинской химии АМН СССР, 1 Московский меди-  
цинский институт им. И. М. Сеченова, Москва

После частичной гепатэктомии (ЧГЭ) в оставшейся части печени индуцируется пролиферация. Переход клеток печени из состояния покоя к делению связан, несомненно, с перестройкой генома клеток и обусловлен появлением в цитоплазме клеток факторов, играющих важную роль в перепрограммировании гепатоцитов [4]. В настоящее время известны следующие факторы: «фактор регенерации», активирующий РНК-полимеразу ядер гепатоцитов и появляющийся в печени в первые часы после ЧГЭ [1, 3, 5]; факторы, появляющиеся в культуральной среде после культивирования гепатоцитов и стимулирующие синтез ДНК в культуре фибробластов [10]; факторы из сыворотки крови крыс после ЧГЭ [12, 13] и из регенерирующей после ЧГЭ печени [9, 17], стимулирующие процесс пролиферации. Ранее [2, 16] мы показали, что низкомолекулярные вещества из регенерирующей печени крыс стимулируют пролиферативные процессы в соединительной ткани. В настоящей работе исследовали влияние на синтез ДНК в цирротически измененной введением четыреххлористого углерода ( $\text{CCl}_4$ ) печени крыс цитоплазматических факторов стимуляции пролиферации (ФСП), выделенных из печени крыс через 48 ч после 70% ЧГЭ.

**М е т о д и к а**

ЧГЭ проводили под эфирным наркозом как описано ранее [11]. Для получения препаратов, содержащих ФСП, печень крыс гомогенизировали с водой в соотношении 1 : 3 в измельчителе тканей РТ-1 при 8000 об/мин в течение 1 мин. Полученный гомогенат центрифугировали 20 мин на центрифуге К-70 при 3000 об/мин и 4 °С. Надосадочную жидкость прогревали 15 мин при 100 °С, после охлаждения центрифугировали в тех же условиях, фильтровали через миллипоровый фильтр «Hufs» (0,3—0,6 мк, «Сыппор», ЧССР) и хранили при —20 °С.

Эксперименты проводили на белых крысах-самцах с массой тела в начале эксперимента 120—140 г. Животным в течение 6 нед давали вместо воды 0,05 % раствор фенобарбитала и 2 раза в неделю внутривенно вводили 0,2—0,3 мл 10 % раствора  $\text{CCl}_4$  в подсолнечном масле. После такой обработки в печени крыс наблюдали четко видимые цирротические изменения. Все крысы с циррозом были разделены на 6 групп. Животным 3 групп была произведена 30% ЧГЭ. 5 мл надосадочной жидкости, содержащей ФСП, вводили внутривенно сразу и через 24 ч после, ЧГЭ. Животных декапитировали через 4, 24, 48 и 120 ч после ЧГЭ, за 2 ч перед декапитацией внутривенно вводили 100 мкКи на крысу  $\text{H}^3$ -тимидина (4,3 Ки/мМ, «Изотоп», СССР). Эксперименты проводили в утренние часы. Печень гомогенизировали в 4 объемах раствора А (0,25 М сахара; 0,025 М трис-НСI буфер pH 7,6; 0,05 М KCl; 0,005 М  $\text{MgCl}_2$ ). Выделение фракций чистых ядер и митохондрий проводили по методу, описанному ранее [15]. Содержание РНК и ДНК определяли в печени и фракциях гомогената, как описано в работе [8]. Радиоактивность измеряли с помощью сцинтилляционного счетчика Mark-II («Nuclear Chicago», США) в ЖС-106.