

DOI: 10.12731/wsd-2017-2-70-83

УДК 616.36-008.64: 612.111.6

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Терехова С.В., Яснецов В.В., Лебедев А.В.

Цель. Установление эффективности использования аллогенных гепатоцитов и мексидола в коррекции нарушений содержания белков и липидов мембран и показателей метаболизма эритроцитов в условиях острого токсического поражения печени.

Материалы и методы. Исследования проведены на 65 крысах-самцах Вистар. Острое токсическое поражение печени моделировали путем внутримышечного введения четыреххлористого углерода. Выделение аллогенных гепатоцитов от животных через 5–6 дней после рождения производилась по методике M.N. Berry, D.S. Friend. Мексидол вводили одновременно с токсикантом, пятикратно, через 24 часа, внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг отдельно или вместе с аллогенными гепатоцитами.

Результаты. В статье изложены данные о нарушениях содержания белков и липидов мембран и показателей метаболизма эритроцитов у экспериментальных животных в условиях острого токсического поражения печени (ОТПП), вызванного введением четыреххлористого углерода. В работе определена эффективность использования аллогенных гепатоцитов и мексидола в коррекции нарушенных показателей липидного спектра мембран и метаболизма эритроцитов у животных при ОТПП.

Заключение. Эффект мексидола при остром токсическом поражении печени обусловлен нормализацией липидного обмена в клеточной мембране и, соответственно, белкового спектра мембран.

Область применения результатов. Полученные результаты могут быть использованы при разработке эффективных способов коррекции метаболических нарушений при различных видах патологии печени.

Ключевые слова: острая токсическая гепатопатия; эритроциты; аллогенные гепатоциты; мексидол.

CELL TECHNOLOGIES IN THE CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS OF ERYTHROCYTES IN ACUTE TOXIC LIVER INJURY

Terekhova S.V., Yasnetsov V.V., Lebedev A.V.

Background: *Establishing effective use of allogeneic hepatocytes and Mexidol in the correction of the content of protein and erythrocyte membrane lipids and metabolic indicators in acute liver toxicity.*

Materials and methods: *Studies conducted on 65 male rats Wistar. Acute liver toxicity was modeled by intramuscular injection of carbon tetrachloride. Isolation of allogeneic hepatocytes from animals 5–6 days after birth was made by the method M.N. Berry, D.S. Friend. Mexidol administered simultaneously with the toxicant, five times, after 24 hours, intraperitoneally at 50 mg/kg, alone or with allogeneic hepatocytes.*

Results: *The article presents the data on violations of proteins and lipids contents of erythrocytes membranes and erythrocytes metabolism values in experimental animals under the condition of acute toxic liver injury (ATLI), caused by the introduction of carbon tetrachloride. This scientific work reveals the effectiveness of allogenic hepatocytes and Mexidol using for the correction of abnormal values of lipid spectrum of erythrocytes membranes and erythrocytes metabolism indexes in animals with acute toxic liver injury.*

Conclusion: *Effect of Mexidol in acute liver injury caused by toxic normalization of lipid metabolism in the cell membrane and thus membrane protein spectrum.*

Scope of the results. *The results obtained can be used to develop effective ways of correction of metabolic abnormalities in different types of liver disease.*

Keywords: *acute toxic hepatopathy; erythrocytes; allogeneic hepatocytes; Mexidol.*

Введение

К числу часто имеющих место патологий печени относятся ее острые токсические поражения, осложняющиеся развитием печеночной недостаточности при отравлении гепатотоксическими ядами, приеме больших доз анальгезирующих, противовоспалительных, антибактериальных, антимагических и других лекарственных препаратов. Неудовлетворительные результаты лечения ОТПП во многом связывают с отсутствием эффективной

патогенетической терапией, в связи с чем, перспективным направлением в лечении таких состояний является использование клеточных технологий [1–4].

С учетом того, что в патогенезе многих заболеваний лежит нарушение равновесия между процессами образования и нейтрализации продуктов перекисного окисления липидов, нарушением микроархитектоники клеточных мембран за счет изменения представительности белкового и липидного спектра в современной медицине для фармакологической коррекции оксидантных нарушений широко используют антиоксиданты различной химической природы. Последнее во многом определяет мишени их действия в процессе коррекции окислительного стресса [5–9].

Цель работы

Установление эффективности использования аллогенных гепатоцитов и мексидола в коррекции нарушений содержания белков и липидов мембран и показателей метаболизма эритроцитов в условиях ОТПП.

Материал и методы исследования

Исследования проведены на 65 крысах-самцах Вистар массой 120–160 г. Кроме этого, было задействовано 18 доноров гепатоцитов (крыс Вистар) через 5–6 дней после рождения. Все исследования проводили в одно и то же время суток, с 8 до 12 часов, с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986) и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003).

ОТПП у лабораторных животных моделировали путем внутримышечного введения четыреххлористого углерода (ЧХУ) в дозе 3 мл/кг в виде 50% раствора в оливковом масле пятикратно с интервалом 24 ч [10].

Выделение аллогенных гепатоцитов (АГ) от животных через 5–6 дней после рождения производилась по методике M.N. Berry, D.S. Friend [4, 11]. В течение всех манипуляций с клеточной взвесью температура использованной среды 199 составляла 36–37°C. Гепатоциты реципиентов готовили ежедневно и вводили сразу же после приготовления в течение 5 суток донорам одновременно с ЧХУ в динамике развития ОТПП с целью оценки гепатопротективного эффекта АГ.

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (Мексидол; ООО «НПК Фармасофт», Россия) вводили одновременно с токсикантом, пятикратно, через 24 часа, внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг отдельно или вместе с АГ.

В три исследуемые группы включались по 15 животных, группа контроля включала 20 здоровых крыс того же возраста, пола и массы тела. Отравление гепатотропным ядом в используемых дозах и кратности введения по данным литературы и в наших опытах не приводило к их гибели в течение эксперимента, животные выводились из опыта через 24 часа после последнего введения ЧХУ, АГ или Мексидола.

Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler [12]. Мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [13]. Электрофорез проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemmli [14]. Липиды выделяли методом тонкослойной хроматографии [15]. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в эритроцитах ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА), образующих с тиобарбитуровой кислотой окрашенный комплекс. Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли методом прямого/конкуренного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405–630 с применением готовых коммерческих наборов: активность супероксиддисмутазы (СОД) «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США). Общую антиокислительную активность (ОАА), определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота (SM_{ON}) выявляли с применением набора для ИФА фирмы «R&D» (Англия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m). Существенность различий оценивали по U -критерию. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При ОТПП у экспериментальных животных снижается представительность в мембране эритроцитов обеих подфракций спектрина, анкирина, анионтранспортного белка (АТБ), белка полосы 4.5, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФД), тропомиозина, глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), повышается уровень белка полосы 4.1, паллидина и актина, содержание дематина остается на уровне здоровых животных (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости коррекции выявленных нарушений. С этой целью нами использовались аллогенные гепатоциты, в качестве замещения «погибающих» в условиях токсического поражения печени гепатоцитов, и мексидол, как активатор цикла Кребса в «старых» и «новых» гепатоцитах».

Введение животным с ОТПП АГ нормализует содержание паллидина и тропомиозина и сдвигает в сторону показателей здоровых животных уровень анкирина, белка полосы 4.5 и Г-S-T. Одновременное применение АГ и Мексидола, по сравнению с предыдущей группой, дополнительно корригирует уровень α -спектрина, анкирина, АТБ, актина и Г-3-ФД (табл. 1).

При ОТПП у экспериментальных животных в эритроцитарной мембране выявлено снижение содержания фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилсерина (ФС), глицерофосфолипидов (ГФЛ – сумма ЛФХ, ФХ, ФЭ, ФС и ФИ), сфингомиелина (СМ), фосфолипидов (ФЛ – сумма ГФЛ и СМ), эфиров холестерина (ЭХ), триацилглицеролов (ТАГ), повышение уровня лизофосфатидилхолина (ЛФХ), холестерина (Х), моно- и диацилглицеролов (МАГ, ДАГ), неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), при нормальном содержании фосфатидилинозитола (ФИ). Использование АГ нормализовало содержание ФС, ГФЛ, ФЛ и ДАГ+МАГФИ, корригировало уровень ФХ, ЛФХ, ФЭ, СМ и НЭЖК, но не до уровня контроля. Применение Мексидола с АГ дополнительно нормализует содержание ФХ, ФЭ, ЭХ, НЭЖК и корригирует представительство ЛФХ, СМ, Х и ТАГ (табл. 1).

Таблица 1.

Влияние аллогенных гепатоцитов и мексидола на содержание липидов мембран эритроцитов у животных с ОТПП (M±m)

Показатели	1	2	3	4
	Контроль	ОТПП	ОТПП+АГ	ОТПП + АГ + мексидол
α -спектрин	110,3±5,2	74,3±3,8* ¹	77,3±4,1* ¹	94,7±3,3* ¹⁻³
β -спектрин	93,1±3,3	79,5±4,3* ¹	82,4±3,1* ¹	87,0±2,4* ^{1,2}
Анкирин	71,0±2,0	52,6±2,7* ¹	60,4±3,0* ^{1,2}	66,1±1,8* ¹⁻³
АТБ	169,6±5,2	142,7±5,5* ¹	150,7±4,8* ¹	161,4±3,5* ¹⁻³
4.1	81,4±4,1	96,1±2,3* ¹	90,3±3,1* ^{1,2}	89,5±3,2* ^{1,2}
Паллидин	62,1±4,1	74,7±4,8* ¹	68,2±3,3* ²	65,4±3,7* ²
4.5	69,8±3,1	52,6±3,8* ¹	60,2±2,3* ^{1,2}	61,2±1,9* ^{1,2}
Дематин	41,2±2,1	45,6±3,3	42,9±2,8	44,3±3,0
Актин	101,1±3,2	117,7±3,6* ¹	114,2±3,8* ¹	108,3±2,6* ¹⁻³

Окончание табл. 1.

Г-3-ФД	54,3±2,0	40,7±3,2 ^{*1}	39,5±2,8 ^{*1}	46,0±2,7 ^{*1-3}
Тропомизин	65,3±3,1	56,2±3,8 ^{*1}	60,8±4,0	61,2±3,8
Г-S-T	59,2±2,5	44,3±2,9 ^{*1}	52,8±3,1 ^{*1,2}	53,2±2,6 ^{*1,2}
ФХ	24,0±1,9	17,1±2,0 ^{*1}	21,2±1,2 ^{*1,2}	25,0±1,7 ^{*2,3}
ЛФХ	3,3±0,1	7,9±0,3 ^{*1}	5,4±0,2 ^{*1,2}	4,8±0,2 ^{*1-3}
ФЭ	24,6±2,1	17,3±2,1 ^{*1}	20,3±1,1 ^{*1,2}	23,9±1,7 ^{*2,3}
ФС	22,3±0,9	19,7±1,2 ^{*1}	23,8±1,8 ^{*2}	24,1±1,6 ^{*2}
ФИ	5,1±0,2	4,9±0,1	5,0±0,1	5,2±0,2
ГФЛ	79,3±4,2	66,9±3,8 ^{*1}	75,7±3,5 ^{*2}	83,0±5,1 ^{*2}
СМ	11,8±0,5	7,3±0,3 ^{*1}	9,1±0,5 ^{*1,2}	10,3±0,8 ^{*1-3}
ФЛ	91,1±4,3	74,2±3,2 ^{*1}	84,8±4,0 ^{*2}	93,3±5,2 ^{*2}
Х	43,0±2,1	54,4±2,4 ^{*1}	52,6±2,1 ^{*1}	48,4±1,9 ^{*1-3}
ЭХ	38,0±2,2	32,6±1,7 ^{*1}	33,2±1,9 ^{*1}	37,1±1,5 ^{*2,3}
ТАГ	15,6±1,2	11,2±1,3 ^{*1}	12,3±1,0 ^{*1}	13,2±0,9 ^{*1-3}
НЭЖК	4,3±0,2	5,1±0,1 ^{*1}	4,7±0,2 ^{*1,2}	4,4±0,2 ^{*2}

Примечание. Здесь и на табл. 2,3: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

При ОТПП в эритроцитах установлена активация процессов ПОЛ (повышение концентрации МДА и АГП), снижение факторов антиоксидантной защиты: ОАА, активности СОД и каталазы. Кроме этого, установлено повышение уровня $СМ_{ON}$ и снижение показателей сорбционной способности мембраны эритроцитов (СЕГ и ССЭ). Введение АГ нормализовало СЕГ и ОАА, активность СОД, каталазы, в сторону уровня здоровых животных сдвигалась ССЭ, концентрация продуктов ПОЛ и $СМ_{ON}$. Одновременное применение АГ и Мексидола дополнительно, в еще большей степени, корригировало ССЭ и уровень продуктов ПОЛ (табл. 2).

Таблица 2.

**Влияние аллогенных гепатоцитов и мексидола
на метаболизм эритроцитов у животных с ОТПП (M±m)**

Показатели	1	2	3	4
	Контроль	ОТПП	ОТПП+ АГ	ОТПП + АГ + мексидол
МДА	3,2±0,1	7,3±0,4 ^{*1}	5,0±0,8 ^{*1,2}	4,1±0,7 ^{*1-3}
АГП	0,6±0,01	3,9±0,3 ^{*1}	1,8±0,2 ^{*1,2}	1,1±0,1 ^{*1-3}
ОАА	31,1±0,8	26,1±1,2 ^{*1}	30,3±1,4 ^{*2}	32,1±2,4 ^{*2}

Окончание табл. 2.

СОД	19,2±0,7	15,4±0,6* ¹	18,7±1,2* ²	20,9±2,1* ²
Каталаза	9,6±0,3	7,1±0,4* ¹	10,1±0,4* ²	9,9±0,3* ²
СМ _{NO}	2,3±0,2	4,7±0,2* ¹	3,3±0,4* ^{1,2}	3,0±0,2* ^{1,2}
СЕГ	2,4±0,1	1,8±0,1* ¹	2,2±0,2* ²	2,3±0,2* ²
ССЭ	46,2±3,0	12,2±4,8* ¹	30,4±1,2* ^{1,2}	38,1±2,3* ¹⁻³

Нарушения липидного обмена занимают важное место в развитии острых и хронических заболеваний печени. Основной путь прогрессирования заболеваний печени вне зависимости от этиологического фактора, приводящего к ее повреждению – это процесс фиброгенеза [3, 18]. Развитию фиброза печени предшествует мембранодеструкция клеток-мишеней (гепатоцитов) и клеток крови, развивающаяся в результате интенсификации процессов липопероксидации и накопления высокоцитотоксичных продуктов перекисного окисления липидов. Гиперактивация процессов пероксидации липидов сопровождается значительным изменением состава и степени окисленности мембранных фосфолипидов, что в конечном итоге приводит к нарушению целостности липидного бислоя клеточных мембран и снижению активности фосфолипидзависимых энзиматических систем. В условиях активного протекания свободнорадикальных процессов наиболее резко уменьшается количество фосфолипидов, содержащих в своем составе полиненасыщенные жирные кислоты. Избирательная делипидизация мембран вызывает увеличение соотношения между содержанием холестерина и фосфолипидов в бислое, что способствует нарушению физико-химических свойств цитомембран, увеличению их вязкости [7, 8, 19].

Согласно данным литературы и полученным нами результатам проведенной работы можно резюмировать, что воздействие ЧХУ активирует систему нейтрофильного респираторного взрыва, приводит к сдвигу баланса про- и антиоксидантов в сторону ослабления последних, то есть к усилению процессов ПОЛ в клеточных мембранах, дестабилизируя их не только в гепатоцитах, но и в эритроцитах, при этом изменения их структурно-функциональных свойств направлены на уменьшение прочности и эластичности мембраны, снижение ее деформируемости, метаболической активности, текучести, сорбционной способности и изменение поляризуемости [20]. Трансплантация аллогенных гепатоцитов реципиентам с ОТПП ограничивает процессы свободно-радикального окисления значительные положительные эффекты по восстановлению функциональной

активности гепатоцитов и внутриэритроцитарного метаболизма. В настоящее время механизм действия гепатоцитов, применяемых для коррекции поврежденной ткани печени нельзя считать окончательно выясненным. Ряд авторов полагают, что лечебный эффект связан с органозамещающей функцией [18]. Однако, известно, что трансплантированные изолированные гепатоциты не столько увеличивают функциональную массу печени, сколько изменяют гуморальные и молекулярные механизмы, отвечающие за активацию функции оставшихся гепатоцитов реципиента и регенерацию, путем выработки пептидов, среди которых ведущая роль принадлежит факторам роста [4, 17].

Заключение

Полученные эффекты в условиях острого токсического поражения печени получены, вероятно, за счет замещения «погибающих» в условиях токсического поражения печени гепатоцитов, и эффекте мексидола, как активатора цикла Кребса в «старых» и «новых «гепатоцитов», нивелируя оксидатный стресс на системном уровне, тем самым снижая агрессивное действие перекисей на мембрану эритроцитов, их липидный, а тем самым, и белковый спектр.

Кроме этого для производных 3-оксипиридинов показана способность проявлять антиоксидантную активность, связываться с биологическими мембранами, вызывая их структурную перестройку, и затруднять доступ активных форм кислорода к остаткам жирных кислот – субстратов реакции перекисного окисления липидов [21]. Поэтому дополнительный эффект мексидола при ОТПП, вызванном четыреххлористым углеродом, может быть частично обусловлен и нормализацией липидного обмена в клеточной мембране и соответственно, белкового спектра мембран.

Область применения результатов

Полученные результаты могут быть использованы при разработке эффективных способов коррекции метаболических нарушений при различных видах патологии печени.

Список литературы

1. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции // Медицинский совет. 2013; 6: 45–51.
2. Евсеева М.Н., Шептулина А.Ф., Рубцов Ю.П. Перспективы создания аутологичных гепатоцитов для лечения печеночной недостаточности // Рос-

- сийский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 6: 49–57.
3. Онищенко Н.А., Люндуп А.В., Газизов И.М., Деев Р.В., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е., Аврамов П.В. Двухфазная динамика воздействия мезенхимальных мультипатентных стромальных клеток (ММСК) костного мозга на печень при моделировании фиброзирующего гепатита // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; XIII(3): 51–9.
 4. Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е. Трансплантация гепатоцитов как метод лечения печеночной недостаточности: экспериментальный и клинический опыт // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010, XII; 4: 53–60.
 5. Гаврилюк В.П., Конопля А.И., Костин С.В. Иммунометаболические нарушения у детей с разлитым аппендикулярным перитонитом с различной степенью тяжести // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». Курск, 2010. № 4. С. 38–42.
 6. Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Локтионов А.Л., Конопля А.А., Быстрова Н.А. Клинический опыт совместного использования иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в клинической практике. Курск, 2015. 160 с.
 7. Конопля А.И., Шульгинова А.А. Хроническая ишемия головного мозга: состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. Т. 60, № 1. С. 17–22.
 8. Сумин С.А., Авдеева Н.Н., Быстрова Н.А., Конопля А.И., Комиссинская Л.С. Структурно-функциональные свойства эритроцитов при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии у больных с желчнокаменной болезнью // Анестезиология и реаниматология. 2016; 61 (4): 296–300.
 9. Edidin M. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003. Vol.4, pp. 414–426.
 10. Смахтин М.Ю., Конопля А.И., Северьянова Л.А., Швейнов И.А. Фармакологическая коррекция пептидом GLY-HIS-LYS иммунологических нарушений в условиях поражения печени тетрахлометаном // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2003; 2: 19–23.
 11. Berry M.N., Friend D.S. High-Yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells // The Journal of Cell Biology. 1969; 43: 19–69.
 12. Beutler E. How do red cell enzymes age a new perspective // Brit. J. Haemat. 1985. V. 61, pp. 377–384.

13. Dodge G.T., Mitchell C., Hanahan D.J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes // Arch. Biochem. Biophys. 1963. V. 100, pp. 119–130.
14. Laemli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature. 1970. V. 227. P. 680.
15. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Ефремова С.И. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов // Лаб. дело. 1984. № 4. С. 205–206.
16. Конопля А.И., Литвинова Е.С., Быстрова Н.А., Разумова М.С., Чуева Т.В. Иммунометаболические нарушения при экспериментальном остром токсическом поражении печени: коррекция ксеногенными и аллогенными гепатоцитами // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. XVIII, № 2. С. 91–98.
17. Разумова М.С., Литвинова Е.С., Быстрова Н.А., Харченко А.В., Гаврилюк В.П. Иммунометаболические эффекты использования культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов, эссенциале и гипоксена при остром токсическом поражении печени // Здоровье и образование в XXI веке. 2016, 18; 12: 117–9.
18. Liu K.X., Kato Y., Matsumoto K. Characterization of the enhancing effect of protamine on the proliferative activity of hepatocyte growth factor in rat hepatocytes // Pharm Res. 2009; 26(4): 1002–21.
19. Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность // Успехи современной биологии. 2010. Т. 130, №6. С. 587–602.
20. Гаврилюк В.П., Белоконова О.П., Конопля А.И., Быстрова Н.А. Эффективность различных лекарственных форм «Фосфоглива» в коррекции структурно-функциональных нарушений мембраны эритроцитов при остром токсическом поражении печени // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011; 10(2): 269–73.
21. Быстрова Н.А., Литвинова Е.С., Терехова С.В., Гаврилюк В.П. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений гептралом и мексикором у животных на фоне ишемического поражения печени // Научные ведомости БелГУ. Сер. «Медицина. Фармация». 2012; 22 (141), вып. 20/1: 179–182.

References

1. Antonenko O.M. Toksicheskie porazheniya pecheni: puti farmakologicheskoy korrektsii [Toxic liver damage: ways of pharmacological correction]. *Meditsinskiy sovet* [Medical advice]. 2013; 6: 45–51.

2. Evseeva M.N., Sheptulina A.F., Rubtsov Yu.P. Perspektivy sozdaniya autologichnykh gepatotsitov dlya lecheniya pechenochnoy nedostatochnosti [Prospects of autologous hepatocytes for the treatment of liver failure]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2015; 6: 49–57.
3. Onishchenko N.A., Lyundup A.V., Gazizov I.M., Deev R.V., Shagidulin M.Yu., Krashennikov M.E., Avramov P.V. Dvukhfaznaya dinamika vozdeystviya mezenkhimal'nykh mul'tpatentnykh stromal'nykh kletok kostnogo mozga na pechen' pri modelirovanii fibroziruyushchego gepatita [The two-phase dynamics impact multipatentnyh mesenchymal bone marrow stromal cells to the liver for modeling fibrosing hepatitis]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Journal of Transplantation and Artificial Organs]. 2011; XIII(3): 51-9.
4. Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A., Krashennikov M.E. Transplanta-tsiya gepatotsitov kak metod lecheniya pechenochnoy nedostatochnosti: eksperimental'nyy i klinicheskiy opyt [Hepatocyte transplantation as a treatment for liver failure: experimental and clinical experience]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Journal of Transplantation and Artificial Organs]. 2010, XII; 4: 53–60.
5. Gavrilyuk V.P., Konoplya A.I., Kostin S.V. Immunnometabolicheskie narusheniya u detey s razlytnym appendikulyarnym peritonitom s razlichnoy stepen'yu tyazhesti [Immunometabolicheskie disorders in children with diffuse peritonitis appendicular with varying degrees of severity]. *Kurskiy nauch.-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e»* [Kursk scientific-practical herald “Man and his health”]. 2010. № 4, pp. 38–42.
6. Konoplya A.I., Gavrilyuk V.P., Loktionov A.L., Konoplya A.A., Bystrova N.A. *Klinicheskiy opyt sovmestnogo ispol'zovaniya immunomodulyatorov, antioksidantov i membranoprotektorov v klinicheskoy praktike* [Clinical experience sharing immunomodulators, antioxidants, and membrane protectors in clinical practice]. Kursk, 2015. 160 p.
7. Konoplya A.I., Shul'ginova A.A. Khronicheskaya ishemiya golovnogo mozga: sostoyanie strukturno-funktsional'nykh svoystv eritrotsitov [Chronic cerebral ischemia: the state of the structural and functional properties of erythrocytes]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Патологическая физиология и экспериментальная терапия]. 2016. V. 60, № 1, pp. 17–22.
8. Sumin S.A., Avdeeva N.N., Bystrova N.A., Konoplya A.I., Komissin-skaya L.S. Strukturno-funktsional'nye svoystva eritrotsitov pri ispol'zovanii razlichnykh metodov mnogokomponentnoy obshchey anestezii pri laparoskopicheskoy kholetsistektomii u bol'nykh s zhelchnokamennoy bolezn'yu [Structural and functional properties of erythrocytes in the use of various methods of general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy in patients with gallstone disease].

- tural and functional properties of red blood cells using a variety of methods of multicomponent general anesthesia laparoscopic cholecystectomy in patients with cholelithiasis]. *Anesteziologiya i reanimatologiya* [Anesthesiology and Intensive Care]. 2016; 61 (4): 296–300.
9. Edidin M. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. Vol.4, pp. 414–426.
 10. Smakhtin M.Yu., Konoplya A.I., Sever'yanova L.A., Shveynev I.A. Farmakologicheskaya korrektsiya peptidom GLY-HIS-LYS immunologicheskikh narusheniy v usloviyakh porazheniya pecheni tetrakhlometanom [Farmakologicheskaya korrektsiya peptidom GLY-HIS-LYS immunologicheskikh narusheniy v usloviyakh porazheniya pecheni tetrakhlometanom]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological physiology and experimental therapy]. 2003; 2: 19–23.
 11. Berry M.N., Friend D.S. High-Yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells. *The Journal of Cell Biology.* 1969; 43: 19–69.
 12. Beutler E. How do red cell enzymes age a new perspective. *Brit. J. Haemat.* 1985. V. 61, pp. 377–384.
 13. Dodge G.T., Mitchell C., Hanahan D.J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1963. V. 100, pp. 119–130.
 14. Laemli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970. V. 227. P. 680.
 15. Krylov V.I., Vinogradov A.F., Efremova S.I. Metod tonkosloynoy khromatografii lipidov membran eritrotsitov [Method TLC erythrocyte membrane lipids]. *Lab. delo* [Laboratory work]. 1984. № 4, pp. 205–206.
 16. Konoplya A.I., Litvinova E.S., Bystrova N.A. Razumova M.S., Chueva T.V. Immunometabolicheskie narusheniya pri eksperimental'nom ostrom toksichskom porazhenii pecheni: korrektsiya ksenogennymi i allogennymi gepatotsitami [Immune disorders in experimental acute toxic liver disease: correction xenogeneic and allogeneic hepatocytes]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Journal of Transplantation and Artificial Organs]. 2016. V. XVIII, № 2, pp. 91–98.
 17. Razumova M.S., Litvinova E.S., Bystrova N.A., Kharchenko A.V., Gavrilyuk V.P. Immunometabolicheskie efekty ispol'zovaniya kul'tural'noy zhidkosti allogennykh gepatotsitov, essentsiale i gipoksena pri ostrom toksicheskom porazhenii pecheni [Immune effects of the use of allogeneic hepatocyte culture fluid, essentielle and hypoxia in acute toxic liver injury]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* [Health and Education in the XXI century]. 2016, 18; 12: 117–9.

18. Liu K.X., Kato Y., Matsumoto K. Characterization of the enhancing effect of protamine on the proliferative activity of hepatocyte growth factor in rat hepatocytes. *Pharm Res.* 2009; 26(4): 1002–21.
19. Shishkina L.N., Shevchenko O.G. Lipidy eritrotsitov krovi i ikh funktsional'naya aktivnost' [Lipids of red blood cells and their functional activity]. *Uspekhi sovremennoy biologii* [Successes of modern biology]. 2010. V. 130, №6, pp. 587–602.
20. Gavriilyuk V.P., Belokonova O.P., Konoplya A.I., Bystrova N.A. Effektivnost' razlichnykh lekarstvennykh form «Fosfogliva» v korrektsii strukturno-funktsional'nykh narusheniy membrany eritrotsitov pri ostrom toksicheskom porazhenii pecheni [The effectiveness of different dosage forms “phosphogliv” in the correction of structural and functional disorders of the erythrocyte membrane in acute toxic liver injury]. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh* [System analysis and control in biomedical systems]. 2011; 10(2): 269–73.
21. Bystrova N.A., Litvinova E.S., Terekhova S.V., Gavriilyuk V.P. Farmakologicheskaya korrektsiya immunometabolicheskikh narusheniy geptralom i meksikorom u zhivotnykh na fone ishemicheskogo porazheniya pecheni [Pharmacological correction of disorders Immune geptralom Mexicor and animals on the background of ischemic liver injury]. *Nauchnye vedomosti BelGU* [Scientific statements BSU]. Ser. «Meditsina. Farmatsiya». 2012; 22 (141), vyp. 20/1: 179–182.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Терехова Светлана Владимировна, к.м.н., врач-онколог

*Курский областной клинический онкологический диспансер
ул. Елисеева, 1, х. Кислино, Рышковский с/с, Курский р-он, Курская
обл., 305524, Российская Федерация
ganneta@list.ru*

Яснецов Виктор Владимирович, д.м.н., профессор

*Институт медико-биологических проблем Российской академии наук
Хорошевское шоссе 76 А, г. Москва, 123007, Российская Федерация
vicyas@yandex.ru*

Лебедев Александр Валерьевич, к.м.н., доцент

*Медицинский институт Орловского государственного медицин-
ского университета им. И.С. Тургенева*

*ул. Комсомольская д. 95. г. Орел, 302026, Российская Федерация
info@oreluniver.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Terekhova Svetlana Vladimirovna, PhD, Oncologist

*Kurskiy oblastnoy klinicheskiy onkologicheskiy dispanser
1d, Eliseeva Str., Kislino, Ryshkovskiy s/s, Kurskiy r-on, Kurskaya obl.,
305524, Russian Federation
ganneta@list.ru*

Yasnetsov Viktor Vladimirovich, MD, Professor

*Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences
76A d, Khoroshevskoe shosse, Moscow, 123007, Russian Federation
vicyas@yandex.ru*

Lebedev Aleksandr Valer'evich, PhD, Assistant of Professor

*Medical Institute of Oryol State Medical University by I.S. Turgenev
95d, Komsomol'skaya str., Orel, 302026, Russian Federation
info@oreluniver.ru*