

## УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА И РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ

**Данченко Е.О.**

д.м.н.,

*профессор кафедры химии и естественнонаучного образования  
учреждения образования «Витебский государственный университет имени*

*П.М. Машерова»*

*elena.danch@gmail.com*

*Двадцатикратное интрагастральное введение УДХК крысам приводит к незначительным повреждениям печени, сопровождаемым активацией митотического и амитотического деления клеток. Сделано предположение, что УДХК в дозе 200 мг/кг способствует стимуляции физиологической регенерации печени. В поздние сроки репаративной регенерации печени (10-20 сутки) предварительное введение УДХК способствует более быстрому восстановлению морфологических и биохимических показателей печени и крови.*

**Ключевые слова:** *регенерация печени; крысы; урсодезоксхолевая кислота*

## URSODEOXYCHOLIC ACID AND LIVER REGENERATION

**Danchenko E.O.**

*Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Chemistry and  
Natural Science Education of the educational institution "Vitebsk State University  
named after P.M. Masherov"*

*elena.danch@gmail.com*

*Twenty-fold intragastric administration of UDCA to rats leads to minor liver damage, accompanied by activation of mitotic and amitotic cell division. It has been suggested that UDCA at a dose of 200 mg / kg stimulates physiological liver regeneration. In the late periods of reparative liver regeneration (10-20 days), preliminary administration of UDCA promotes a more rapid restoration of morphological and biochemical parameters of the liver and blood.*

**Key words:** *liver regeneration; rats; ursodeoxycholic acid*

Печень – это единственный висцеральный орган, который может восстанавливаться после хирургического удаления его части или химического повреждения. Процесс регенерации у млекопитающих представляет собой компенсаторный рост (деление клеток) для восстановления массы органа. После частичной гепатэктомии процесс регенерации проходит в три этапа. Первая фаза — это фаза прайминга, во время которой активируются сотни генов, которые обеспечивают входение гепатоцитов в клеточный цикл. Вторая фаза связана с активацией различных факторов роста (EGFR, c-Met и др.). Сразу после гепатэктомии происходит активация множества сигнальных путей, запускающих процесс регенерации. Сначала - повышение активности

урокиназы, активирующей ремоделирование матрикса. Это вызывает высвобождение HGF (фактора роста печени). Существует связь между  $\beta$ -катенином (внутри гепатоцита) и факторами роста EGFR и c-Met (вне гепатоцита). Белки Notch-1 и  $\beta$ -катенин увеличивают регенеративный ответ, а HGF и EGFR действуют как прямые митогены для пролиферации гепатоцитов. После завершения процесса регенерации TGF- $\beta$  останавливает пролиферацию, вызывая апоптоз [1,2]. При поражениях печени многие десятилетия применяется урсодезоксихолевая кислота (УДХК) с высокой эффективностью (степень доказательности А—В) [3].

Целью работы было выявление стимулирующего эффекта УДХК на регенераторные процессы в печени, сопряженного с первичным микроповреждающим действием препарата, стимулирующим физиологическую регенерацию гепатоцитов.

**Материал и методы.** Опыты поставлены на 300 беспородных белых крысах-самцах средней массой 160-180 г. Животным интрагастрально утром вводили раствор метилцеллюлозы (МЦЛ, контроль) или взвесь УДХК в МЦЛ (200 мг/кг массы тела) в течение 20 дней. Через 24 ч после заключительного введения препаратов у части животных исследовали ткань печени и сыворотку крови. Оставшихся животных подвергали операции 70% частичной гепатэктомии (ЧГЭ). Ткань печени и сыворотку крови исследовали через 24 ч, 4, 10 и 20 суток после ЧГЭ. В гистологических срезах печени, окрашенных гематоксилин-эозином, оценивали гистологическую картину и анализировали клеточный состав органа. При электронномикроскопических исследованиях оценивали ультраструктурные изменения в гепатоцитах при регенерации печени. Биохимические исследования включали оценку содержания и биосинтеза нуклеиновых кислот, состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, а также рутинные биохимические показатели сыворотки крови для оценки функционального состояния печени. Полученный цифровой материал подвергнут статистической обработке параметрическими методами по Стьюденту-Фишеру.

**результаты и их обсуждение.** Двадцатикратное интрагастральное введение УДХК вызвало слабовыраженные признаки воспалительной реакции. Но репаративная регенерация печени у крыс, предварительно получавших УДХК, протекала на фоне более слабого воспаления по сравнению с контролем. Введение УДХК вызвало появление единичных клеток с вакуольной дистрофией, лизисом и пикнозом ядер, а также - единичных микрокрывов. В то же время морфологические изменения в регенерирующих гепатоцитах были выражены в меньшей степени у животных, которым предварительно вводили УДХК. По количеству митозов и двуядерных клеток в ткани печени митогенный эффект УДХК был достоверно выше, чем МЦЛ. В митотическую фазу репаративной регенерации печени (1-4 сутки после ЧГЭ) у крыс, предварительно получавших УДХК,

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ, Минск, 25 января 2022 г.

митотическая активность гепатоцитов была достоверно выше, чем у крыс, получавших МЦЛ. В гипертрофическую фазу репаративной регенерации печени (6-10 сутки после ЧГЭ) у крыс, которым вводили УДХК, митотический индекс был достоверно ниже, чем у контрольных животных, что свидетельствует о более интенсивном протекании регенерационных процессов.

Полученные методом светооптической морфометрии данные можно интерпретировать так, что предварительное двадцатикратное введение УДХК оказывало микроповреждающее действие. С помощью электронной микроскопии это предположение удалось подтвердить. При сравнении ультраструктуры гепатоцитов интактных, контрольных (введение МЦЛ) и подопытных (введение УДХК) крыс не выявлено изменений ядер и ядрышек; митохондрии многочисленны, гранулярная эндоплазматическая сеть хорошо развита. Однако количество крист в митохондриях, число свободных рибосом в гепатоцитах крыс, получавших УДХК, было сниженным, а количество связанных рибосом, гантелеобразных (делящихся) и мелких (новообразованных) митохондрий было увеличено. У подопытных животных снижено количество пероксисом и выявлены признаки микровакуолизации цитоплазмы. Это доказывает, что внутриклеточное микроальтерационное действие УДХК стимулировало процессы физиологической регенерации печени, которые после удаления 70% ткани органа привели к более выраженной репаративной регенерацией печени.

Для подтверждения морфологических данных была оценена динамика некоторых биохимических процессов при регенерации печени у крыс, предварительно получавших 20 интрагастральных введений УДХК.

1. Нуклеиновые кислоты. Двадцатикратное введение УДХК не оказало влияния на содержание нуклеиновых кислот в печени интактных крыс. Однако, через 24 ч после 70% ЧГЭ содержание ДНК и РНК оказалось ниже в регенерирующей печени подопытных крыс (введение УДХК) по сравнению с контролем (введение МЦЛ). Через 96 ч у подопытных крыс было снижено содержание ДНК в ядрах гепатоцитов. Спустя 10 суток уровни РНК и ДНК ядер гепатоцитов подопытных крыс превысили контрольные значения и через 20 суток нормализовались. Включение <sup>3</sup>H-тимидина в ДНК гепатоцитов подопытных крыс через 24 ч после 70% ЧГЭ было ниже, чем у контрольных животных. Следовательно, выявлены признаки цитотоксического эффекта УДХК в митотическую фазу репаративной регенерации печени, сопряженного с ускорением восстановления содержания нуклеиновых кислот в пролиферативную фазу регенерации органа.

2. Липиды печени. Препарат УДХК не оказал существенного влияния на содержание триглицеридов и холестерина в печени интактных крыс. Через 96 ч после операции ЧГЭ в печени подопытных крыс оказалось больше триглицеридов и меньше холестерина (признаки функционального

повреждения печени). Однако, спустя 10 суток у этих крыс содержание липидов в печени полностью нормализовалось, хотя у контрольных животных уровень холестерина оставался сниженным.

3. Липидтранспортная система крови. Препарат УДХК при введении интактным крысам оказал слабый гепатотоксический эффект, проявившийся в уменьшении в сыворотке крови концентрации холестерина ЛПОНП и увеличении - холестерина ЛПНП. Через 96 ч после ЧГЭ у подопытных крыс обнаружено по сравнению с контролем более высокое содержание общего холестерина за счет фракции холестерина ЛПНП. Спустя 10 суток, у подопытных крыс основные параметры транспорта липидов полностью нормализовались, тогда как у контрольных животных оставалось сниженным содержание общего холестерина за счет холестерина ЛПВП и ЛПНП (признак протекания интенсивных восстановительных процессов).

4. Перекисное окисление липидов. У интактных крыс препарат УДХК не оказал влияния на содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) и антиокислительную активность сыворотки (АОА) крови, но вызвал накопление МДА в ткани печени. При репаративной регенерации печени крыс контрольной группы обнаружено увеличение содержания МДА и ДК в сыворотке крови и печени, а величина АОА была снижена. Предварительное введение УДХК до операции препятствовало стимуляции перекисного окисления и снижению АОА через 4 и 10 суток после 70% ЧГЭ.

5. Рутинные биохимические показатели метаболизма в сыворотке крови. Двадцатикратное введение УДХК интактным крысам не оказало влияния на содержание глюкозы, мочевины, активности  $\gamma$ -глутаминилтрансферазы и щелочной фосфатазы. По сравнению с контролем через 96 ч после ЧГЭ найдено повышенное содержание глюкозы и мочевины у крыс, получавших УДХК. Спустя 10 суток у подопытных крыс достигнута более быстрая нормализация уровня глюкозы и активности ферментов.

**Заключение.** Двадцатикратное интрагастральное введение УДХК интактным крысам приводит к незначительным морфологически регистрируемым повреждениям печени, сопровождаемым активацией митотического и амитотического деления клеток. Сделано предположение, что УДХК в дозе 200 мг/кг способствует стимуляции физиологической регенерации печени. Предварительное введение УДХК ингибирует включение  $^3\text{H}$ -тимидина в ДНК гепатоцитов в митотическую фазу регенерации печени, что следует рассматривать как проявление скрытого цитотоксического эффекта препарата. В поздние сроки репаративной регенерации печени (10-20 сутки) предварительное введение УДХК способствует более быстрому восстановлению морфологических и биохимических показателей печени и крови.

## Список литературы

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,  
Минск, 25 января 2022 г.

1. Michalopoulos, G.K. Principles of Liver Regeneration and Growth Homeostasis / G.K. Michalopoulos // *Comprehensive Physiology*. – 2013. - Vol. 3 (1). - P. 485–513.
2. Fausto, N. Liver regeneration / N. Fausto, J.S. Campbell, K.J. Riehle // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43 (2 Suppl 1). – P. S45-S53.
3. Uzun, M.A. The effect of ursodeoxycholic acid on liver regeneration after partial hepatectomy in rats with non-alcoholic fatty liver disease / M.A. Uzun // *Hepatol. Res.* – 2009. – Vol. 39 (8). – P. 814-821.