

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства  
здравоохранения Украины»

НИИ медико-биологических проблем ГУ «ДМА МЗ Украины»

Дроздов А.Л., Краснов А.А., Силкина Ю. В.

# **ЛЕЦИТИН И КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ**

**Методическое пособие**

Днепропетровск,  
2016

УДК 547.953:615.03

ББК 28.86

Д 75

Авторы: Дроздов А.Л. д-р мед. наук, профессор, директор НИИ медико-биологических проблем ГУ «ДМА МЗО Украины», Силкина Ю. В. д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ГУ «ДМА МЗО Украины», Краснов А.А. студент IV курса ГУ «ДМА МЗО Украины».

**Лецитин и кора надпочечников.**

Днепропетровск: ЧМП «Экономика». 2016. - 64с.

Рекомендовано к печати Ученым советом Днепропетровской государственной медицинской академии  
(протокол № 5 от 02.06.2016 г.)

Рецензент: доктор биол. наук, проф., зав. кафедрой экологии и охраны окружающей среды Днепр. госуд. аграрно-эконом. ун-та, В.И.Чёрная;

The Manual provides a summary of structure and blood supply of adrenal glands, synthesis, biodegradation and diagnostic value of glucocorticoids. Considering lecithin as an agent capable to show stress protective activity, the analysis was carried out to assess the impact of soy (LS) and sunflower (LSF) lecithin on blood serum hydrocortisone concentration, morphological structure, ratio of areas of adrenal parts, zones of its cortex, area and diameter of nuclei of their endocrinocytes in condition of tetrachloromethane (CCl<sub>4</sub>) intoxication. It is shown that CCl<sub>4</sub> causes cortisol level elevation, extension of cortical part, diameter and area of endocrinocytes' nuclei and gross violations of structural and architectural gland components by the end of the 14th day of the experiment. Stabilization of blood hormone level and normalization of morphological and morphometric parameters of state of adrenal glands and their cortex part were registered when LS and LSF were used.

The Manual is designed for practitioners, researchers, teachers of biological, medical and biological, medical specialties of institutes of higher education, experts and students.

ББК 28.86

© Дроздов А.Л., Краснов А.А., Силкина Ю. В. 2016

## Оглавление

1. История открытия лечебного эффекта глюкокортикоидов.....	4
2. Структура и кровоснабжение надпочечников.....	5
3. Синтез, секреция и метаболизм глюкокортикоидов.....	14
4. Диагностическое значение и методы определения концентрации кортикостероидов в организме человека.....	18
5. Краткие данные о лецитине и его биологических свойствах...	21
6. Влияние лецитина на пучковую зону коры надпочечников и уровень гидрокортизона в условиях интоксикации стресса...	29
7. Список литературы для дополнительного изучения.....	61

## **1. История открытия лечебного эффекта глюкокортикоидов**

История использования глюкокортикоидов (Гк) берет свое начало после того, как, в 1929г. Хенч обратил внимание на то, что у больного ревматоидным артритом отмечалось резкое улучшение состояния в период заболевания желтухой, что в последующем подтвердилось во многих наблюдениях. Аналогичная картина отмечалась в условиях беременности. На этом основании было высказано предположение о наличии в организме «антиревматической субстанции Х». Как беременность, так и желтуха обладали способностью улучшать течение такого заболевания как бронхиальная астма. С другой стороны, оказалось, что аналогичным эффектом обладают воздействие голодания и оперативные вмешательства, что позволило рассматривать терапевтическое влияние стресса на организм в связи с синтезом, в ответ на неблагоприятные воздействия, специфических веществ.

В 1929-30 г.г. трем группам исследователей: Рогофу и Стюарту, Броунелу, Хартману, Свинглу и Пффнеру удалось приготовить жирорастворимую фракцию надпочечников, которая сохраняла жизнь адреналэктомизированным животным. Позднее (в 1937-39 г.г.) Кэндалл и сотрудники и Рейхштейн с соавторами сумели выделить из надпочечников крупного рогатого скота большое количество стероидов, некоторые из которых обладали биологической активностью.

Это позволило, по мере накопления наблюдений и общения между Хенчем и Кэндаллом, в качестве претендентов на роль «антиревматической субстанции Х» выдвинуть производные кортикостерона.

21 сентября 1948 года больному ревматоидным артритом была сделана инъекция кортизона с ярко выраженным позитивным эффектом, что привело к внедрению в клиническую практику новой группы лекарственных веществ с мощным противовоспалительным, противоаллергическим, иммунодепрессивным и другими лечебными эффектами.

У человека, в обычных условиях, основным глюкокортикоидом является гидрокортизон. Однако на ранних этапах онтогенетического развития организма надпочечники в большей степени образуют кортикостерон. В условиях чрезвычайных воздействий у людей также начинает преобладать синтез последнего стероида который оказывает более выраженное, по сравнению с гидрокортизоном, воздействие на нервную систему и сочетает глюко- и минералокортикоидную активность. Включение данного механизма обеспечивает более высокую приспособляемость организма человека к экстремальным воздействиям.

## **2. Структура и кровоснабжение надпочечников.**

Надпочечник - парный орган, локализованный в забрюшинном пространстве и лежащий над верхним полюсом почки на уровне XI-XII грудных позвонков, залегая в толще околопочечной жировой клетчатки. Локализация и размеры надпочечников имеют различия. Так правый надпочечник расположен ниже левого, поскольку в вертикальном положении тела правая почка расположена немного ниже левой; при этом масса левого надпочечника взрослого человека чуть больше правого и составляет около 12-13 г.

**Гистологические особенности.** Снаружи надпочечник покрыт

толстой капсулой из плотной соединительной ткани, в состав которой входит бурая жировая ткань. Особенность ее состоит в том, что клетки, ее формирующие, содержат в цитоплазме значительное число митохондрий, что позволяет клеткам в случае необходимости продуцировать тепло путем разобщения процессов окисления и фосфорилирования. Капсула плотно сращена с паренхимой, вглубь органа от нее отходят многочисленные соединительнотканые трабекулы, являющиеся основой для сосудистых и нервных элементов. Также в составе трабекул присутствуют ретикулиновые волокна. В корковом и мозговом веществе эти волокна образуют тонкую трехмерную сеть, в ячейках которой расположены эндокринные клетки паренхимы. К фиброзной капсуле изнутри прилежит корковое вещество надпочечника.

Паренхима надпочечника состоит из коркового и мозгового вещества, которые отличаются не только строением и синтезируемыми гормонами, но и происхождением: корковое вещество имеет мезодермальное происхождение, а мозговое образовано клетками, мигрирующими в зачаток надпочечника из брюшных ганглиев, источником которых в свою очередь является нервный гребень. Таким образом, клетки мозгового вещества принадлежат к тому же типу, что и клетки ганглиев симпатической нервной системы.

Корковое вещество надпочечника состоит из трех зон. Снаружи, ближе к капсуле, расположена *клубочковая зона надпочечника*. Более глубоко за ней расположена *пучковая зона надпочечника*. Это наибольшая по площади зона. Самая глубокая (внутренняя) зона коры, граничащая с мозговым веществом надпочечника, внутренняя, *сетчатая зона*.

Каждая зона имеет особое, характерное для неё, распределение эндокринных клеток, соединительной ткани и кровеносных сосудов. Морфологическим различиям зон соответствуют функциональные различия: эндокринные клетки каждой зоны вырабатывают различные гормоны.

Клубочковая зона (Рис. 1) составляет около 15% коркового вещества. Состоит из клеток, сгруппированных в небольшие группы, разделенные капиллярами; клетки подобны цилиндрической формы эпителиоцитам (Рис. 2). Их ядра меньше и темнее, чем у клеток соседних зон, а цитоплазма окрашивается более гомогенно, несмотря на наличие в ней некоторого количества липидных капель.

Клетки пучковой зоны занимают 80% паренхимы, образуют прямые, радиально направленные тяжи, толщиной в 1-2 клетки, ориентированные перпендикулярно поверхности железы. Тяжи отделены друг от друга прямыми капиллярами. Клетки пучковой зоны имеют форму многогранника. Их ядра крупные и светлые, по сравнению с клетками клубочковой зоны. Цитоплазма их содержит много липидных капель, благодаря чему они еще получили название спонгиоциты. Принято считать, что концентрация холестерина в них больше, чем в любых других клетках организма. Кроме холестерина – предшественника стероидных гормонов надпочечников, клетки пучковой зоны содержат много аскорбиновой кислоты, истощение которой может наступать при введении высоких доз АКТГ (наряду с истощением запасов холестерина).

Сетчатая зона, образующая 5-7% площади коры, образует тонкий слой, клетки которой также образуют тяжи, идущие однако не радиально, а в различных направлениях и анастомозирующие друг с другом. Пространство между тяжами заполнено широкими

капиллярами, которые как и в клубочковой зоне образуют сеть. Цитоплазма клеток сетчатой зоны также содержит липидные капли, а также большие количества пигмента липофусцина.

Мозговое вещество состоит из крупных овальных клеток, объединенных в неправильной формы тяжи, располагающиеся вокруг кровеносных сосудов (Рис. 3). Многие из этих клеток содержат мелкие гранулы, содержащие предшественники катехоламинов и окрашивающиеся солями хрома в коричневый цвет, благодаря чему получили название хромаффинные.

Эти клетки образуют прямые контакты (синапсы) с многочисленными миелинизированными нервными волокнами, возбуждение которых приводит к выбросу катехоламинов из эндокриноцитов в кровь. Следует отметить, что у клеток мозгового вещества при культивации *in vitro* вырастает отросток, подобный аксону нейрона. Причем аксональный рост в данном случае может быть подавлен глюкокортикоидами и таким образом гормоны коры надпочечника имеют влияние на морфологию клеток мозгового вещества, подавляя рост специфичных для нейронов отростков. Имеется в виду *густоструктура* клетки, т.е. при наличии глюкокортикоидов аксон не растет, в их отсутствие – растет.





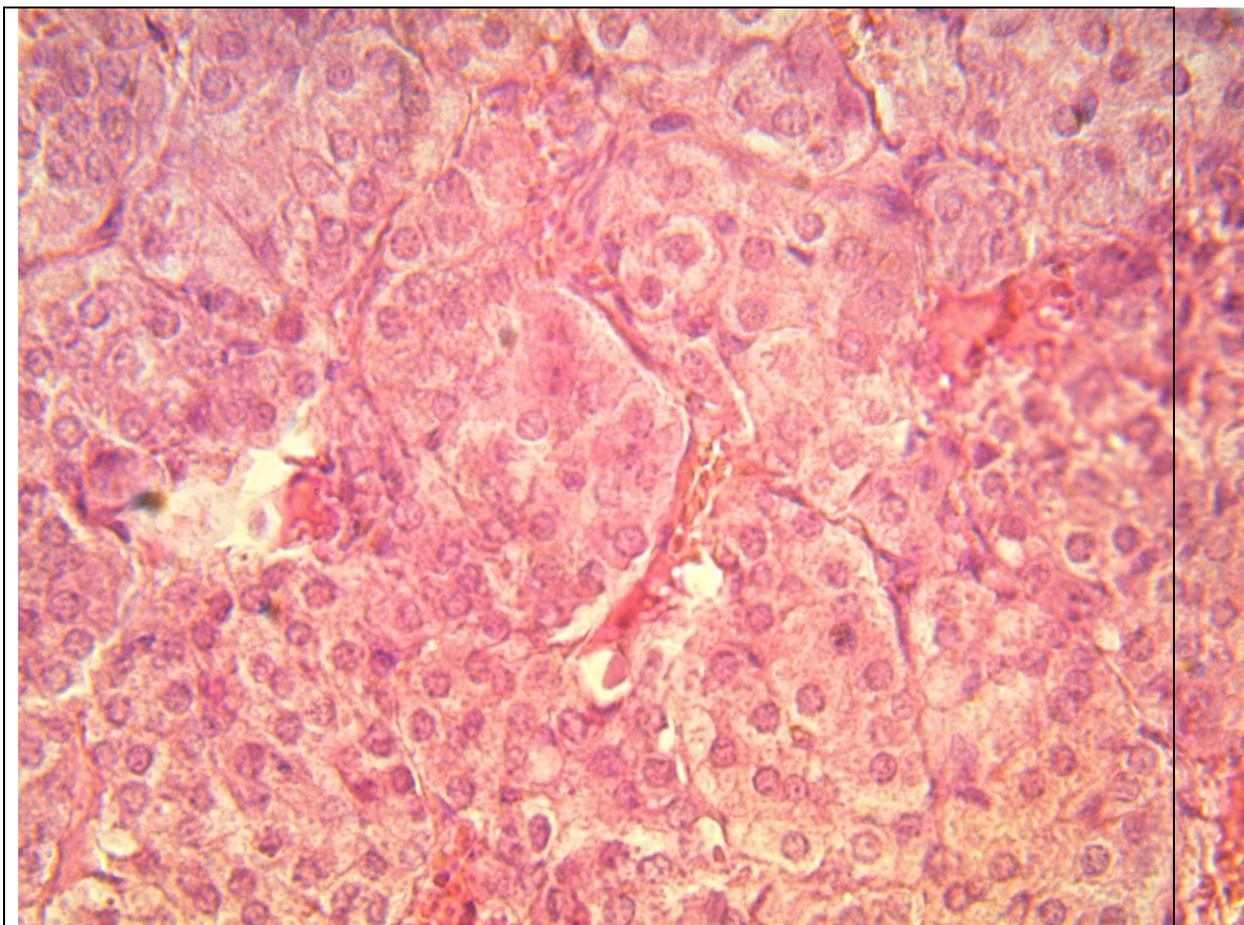


Рис. 3. Гистоструктура мозгового вещества надпочечника крысы.

Окраска гематоксилином-эозином. Ув.:  $\times 400$ .

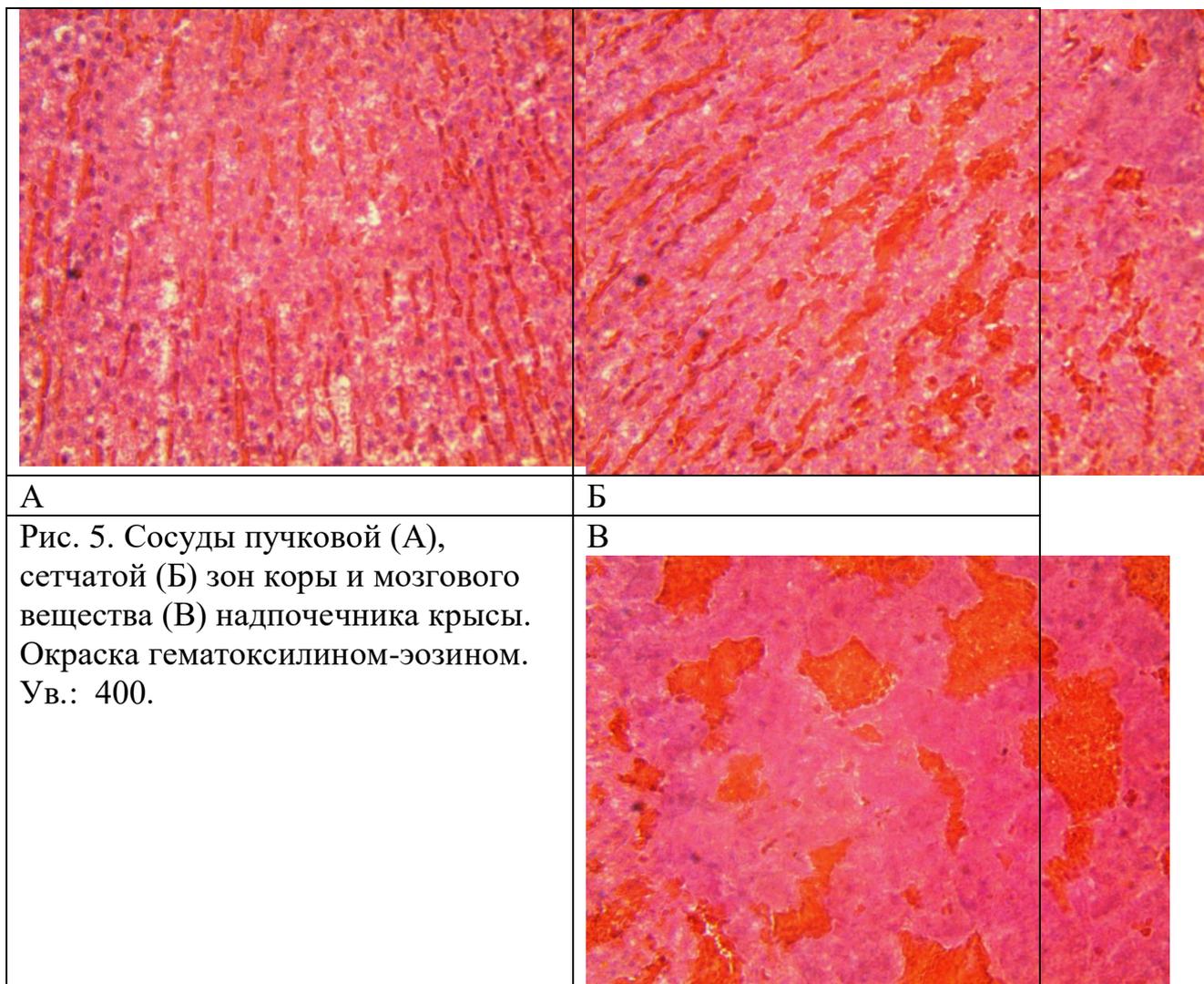
**Кровоснабжение.** Каждый надпочечник снабжается 25-30 артериями. Наиболее крупными из них являются: верхняя надпочечниковая артерия (из нижней диафрагмальной артерии), средняя надпочечниковая артерия (из брюшной части аорты) и нижняя надпочечниковая артерия (из почечной артерии). Часть ветвей перечисленных артерий снабжают кровью только корковое вещество надпочечника, часть пронизывают корковое вещество и разветвляются в мозговом веществе, образуя микрогемоциркуляторное русло.

Артерии, входящие в надпочечник, разветвляются до артериол, образующих густую субкапсулярную сеть, от которой отходят

капилляры, снабжающие кровью корковое вещество надпочечника (Рис. 4). Эндотелий капилляров фенестрирован, что облегчает поступление стероидных гормонов из корковых эндокриноцитов в поток крови. В клубочковой и сетчатой зонах капилляры (Рис. 5) образуют сеть; пучковая зона содержит прямые не анастомозирующие сосуды. Из сетчатой зоны коркового вещества капилляры входят в мозговое вещество, где они образуют расширения (синусоиды) и сливаются в вены. Последние переходят в венозное сплетение мозгового вещества. В мозговое вещество надпочечника входят также артерии, берущие начало от субкапсулярной сети. Проходя через кору и обогащаясь веществами, секретруемыми адренкортикоцитами, кровь приносит к хромаффиноцитам специальные, вырабатываемые в коре ферменты, которые активируют метилирование норадреналина, т.е. образование адреналина.

В мозговом веществе надпочечника ветвление кровеносных сосудов таково, что каждый хромаффиноцит одним концом соприкасается с артериальным капилляром, а другим обращен к венозному синусоиду, в который выделяет катехоламины. Из синусоидов формируются притоки центральной вены надпочечника. Центральная вена правого надпочечника впадает непосредственно в нижнюю полую вену, а левого - в левую почечную вену. Таким образом, в гемациркуляторное русло поступают одновременно и кортикостероиды, и катехоламины. Этим обеспечивается возможность совместного действия обеих групп гормонов на эффекторные органы и/или системы. По некоторым венам кровь из коры и мозгового вещества направляется в воротную вену печени. Так к печени доставляются адреналин, увеличивающий мобилизацию глюкозы из гликогена (гликолиз), и глюкокортикоиды, стимулирующие там

глюконеогенез. Лимфатические сосуды надпочечников впадают в поясничные лимфатические узлы.



**Иннервация.** Надпочечники иннервируются ветвями блуждающих нервов, а также нервными волокнами, идущими из чревного нервного сплетения. Эти ветви образуют надпочечниковое сплетение. От него к надпочечникам отходят предганглионарные симпатические волокна.

### **3. Синтез, секреция и метаболизм глюкокортикоидов.**

В корковом слое надпочечников образуется более 50 различных стероидных соединений. У человека данная часть надпочечников служит единственным источником глюко- и минералокортикоидов. важнейшим поставщиком андрогенов у женщин, а также принимает участие в поддержании концентрации эстрогенов и прогестинов.

Глюкокортикоиды выступают в качестве гомеостатического фактора необходимого для поддержания ряда жизненно важных функций и для обеспечения реакций организма в ответ на воздействие неблагоприятных, стрессорных факторов окружающей среды. Образование основного естественного гормона данной группы - кортизона (гидрокортизона) оказывает существенное воздействие на процессы роста и развития организма. Нарушения синтеза этого класса стероидных гормонов сопровождаются сдвигами, угрожающими самому существованию организма.

Исходным соединением для синтеза стероидных гормонов (Рис. б), включая и глюкокортикоиды, является холестерин, достаточная концентрация которого обеспечивается двумя способами:

- а) синтезом в клетках коркового слоя надпочечников из ацетата;
- б) поступлением в железистую ткань с молекулами липопротеидов низкой или высокой плотности, синтезируемых в печени.

Оба источника имеют существенное значение; в условиях быстрого и кратковременного выделения АКТГ ведущее значение принадлежит синтезу исходного вещества, тогда как при длительной стимуляции коры надпочечников возрастает роль липопротеидов

плазмы в качестве поставщиков холестерина.

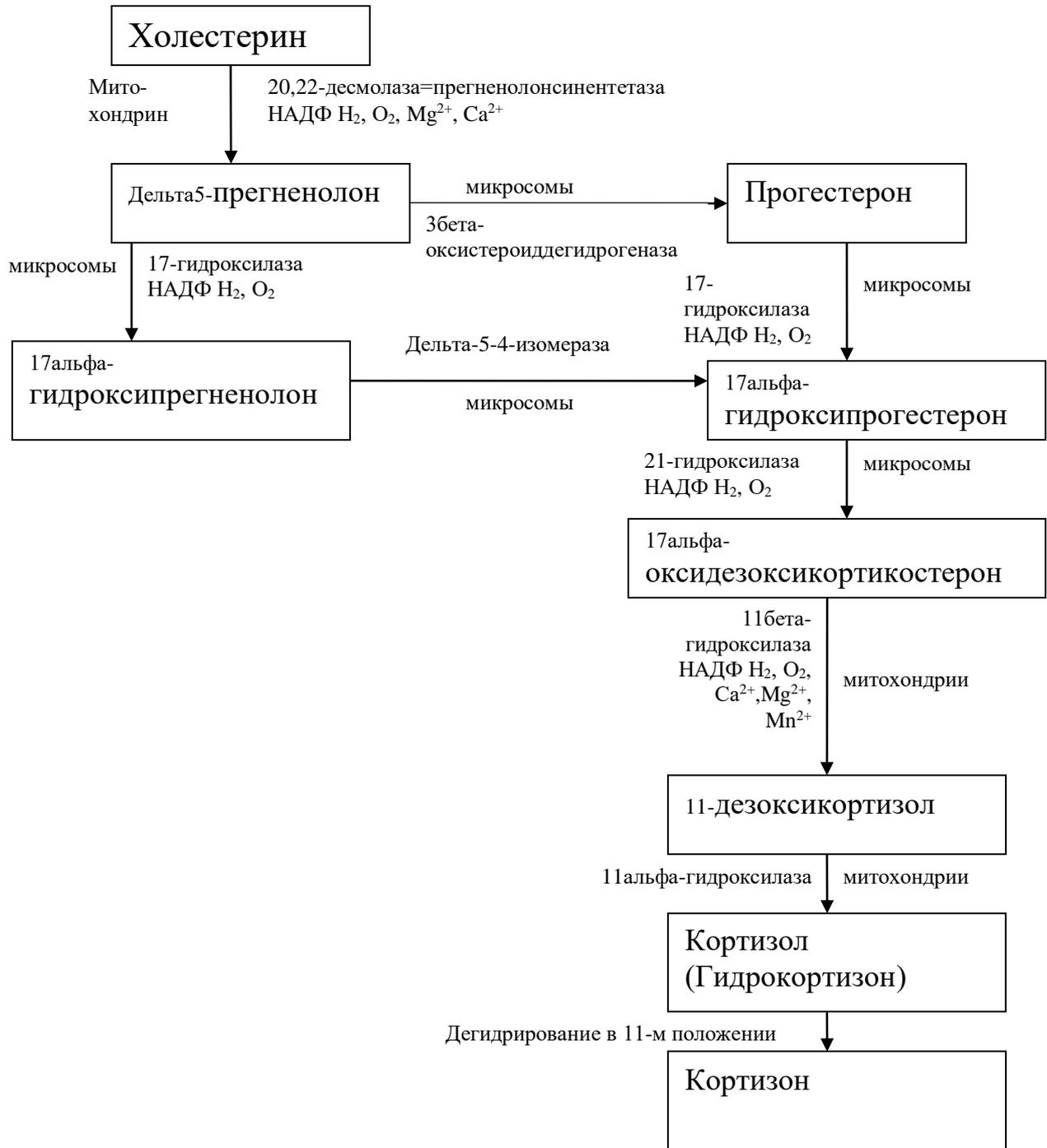


Рис.6. Схема синтеза глюкокортикоидных гормонов.

Особенностью синтеза глюкокортикоидов является осуществление его в двух субклеточных компартментах: начинаясь в митохондриях, синтетические реакции продолжаются в микросомальной фракции и завершаются снова в митохондриях. Характерной чертой большинства ферментов, участвующих в синтезе гормонов этого класса, является их зависимость от наличия восстановленной формы НАДФ и протекание катализируемой реакции в присутствии кислорода.

Обращает на себя внимание низкая субстратная специфичность гидроксилаз, что приводит к появлению различных промежуточных соединений в ходе биосинтеза стероидных гормонов в коре надпочечников.

Биотрансформация кортизола, в основном, происходит в печени (Рис. 7). Главным путем разрушения данного гормона является последовательное восстановление с образованием дигидрокортизола, а затем тетрагидрокортизола. Тетрагидропроизводные гормона конъюгируют с глюкуроновой кислотой и, в таком виде, легко выводятся почками. Уже первый восстановленный продукт - гидрокортизол, как и последующие метаболиты, не обладает гормональной активностью.

Часть кортизола превращается в 17-кортикостероиды за счет отщепления боковой цепи.

Кроме представленных на рисунке 4 путей биотрансформации, часть кортизола инактивируется путем гидроксилирования в ткани печени с участием цитохрома Р-450. Данная система аналогична той, которая принимает участие в биосинтезе стероидных гормонов в клетках надпочечников.

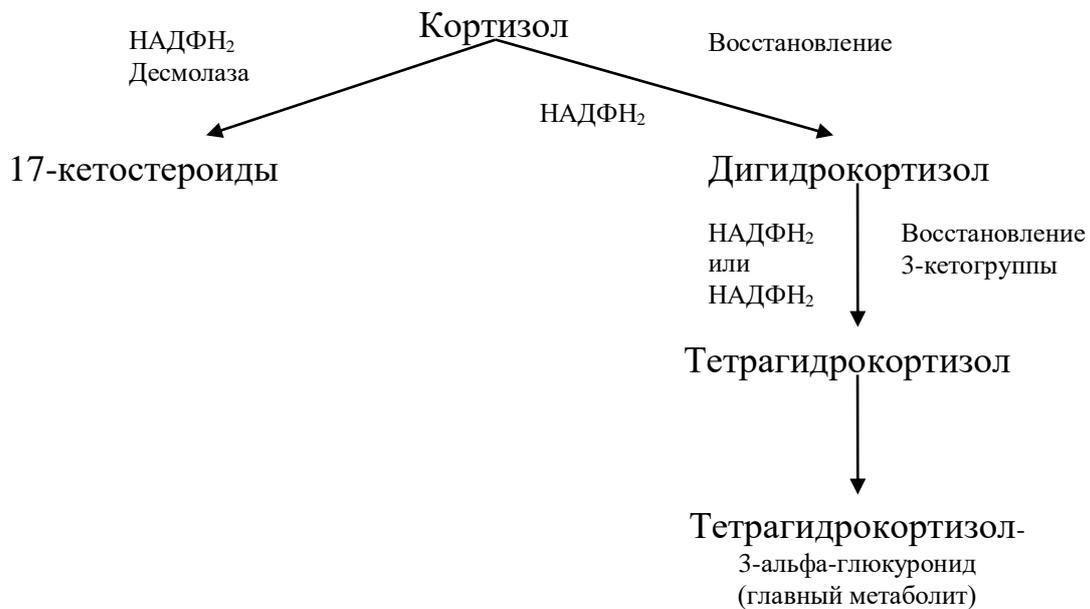


Рис. 7. Пути биотрансформации глюкокортикоидов.

Глюкокортикоиды выступают в качестве как катаболического, так и анаболического молекулярного сигнала. Применение кортизола тормозит синтез белка в поперечно-полосатой мускулатуре, угнетает образование белка, включая коллаген, в коже, подавляет метаболизм, рост и деление фибробластов, блокирует эффекты инсулина и реакцию на стимулирующие факторы со стороны липолитических ферментов в адипоцитах, нарушает синтез проопиомеланокортина в гипофизе.

Параллельно этот молекулярный сигнал стимулирует ряд анаболических реакций, к их числу относятся: активация синтеза гормона роста в гипофизе, образование липокортинов в лейкоцитах, почечной ткани и др. клетках. В печени – Гк вызывают индукцию биосинтеза ферментов глюконеогенеза, гликогена, гипертрофию

самого органа, в эмбриональном легком активируют включение холина в фосфатидилхолин (лецитин), синтез сурфактанта, в нервных клетках – образование неидентифицированных веществ, влияющих на возбудимость нейронов.

#### **4. Диагностическое значение и методы определения концентрации кортикостероидов в организме человека**

Уровень гидрокортизона определяется путем исследования сыворотки или плазмы крови ранее методом РИА, а в настоящее время методом иммуноферментного анализа. Получаемые значения данного показателя строго зависят от времени суток в связи с особенностями синтеза гидрокортизона. Таким образом у новорожденных в 8 часов утра (уровень пиковой секреции) нормальный уровень гидрокортизона крови будет соответствовать диапазону 1 – 24 мкг/100 мл. У взрослых в 8 часов утра - 5-23 мкг/100 мл; в 16 часов 3-15 мкг/100 мл; в 20 часов будет составлять половину от уровня в 8 часов (2,5-11,5 мкг/100 мл).

Влияют на количество гидрокортизона в крови, повышая его уровень, целый ряд лекарственных средств и ксенобиотиков: амфетамины, кортикотропин, кортизон, эстрогены, этанол (в/в и перорально), гидрокортизон, никотин у заядлых курильщиков, пероральные контрацептивы, вазопрессин и др.

Понижает уровень гидрокортизона крови прием дексаметазона, леводопа, карбоната лития, метирапона.

Повышение уровня гидрокортизона крови может свидетельствовать о наличии таких заболеваний, как болезнь Иценко-Кушинга, аденома и/или рак надпочечников, синдром

эктопической продукции АКТГ.

Понижение уровня гидрокортизона может свидетельствовать о Аддисоновой болезни, поврежденной гиперплазии надпочечников (адрогенитальный синдром), гипопитуитаризме (необходимы функциональные тесты для подтверждения диагноза).

Также секреция Гк увеличивается при гипогликемии, стрессе, действии пирогенов, эфирном наркозе, беременности, ожирении, гипертиреозе; секреция уменьшается при гипотиреозе, циррозе печени, гепатите. Секреция гидрокортизона не изменяется с возрастом; при беременности отмечается прогрессивное увеличение показателя ( $\uparrow$  гидрокортизонсвязывающий глобулин), которое в поздние сроки достигает 2,5 раз.

Также возможно измерение уровня гидрокортизона в амниотической жидкости. Повышается отношение гидрокортизона и кортизона при развитии легких у плода (достоверность величины соотношения лецитин/сфингомиелин выше, чем соотношения гидрокортизон/кортизон).

Понижается концентрация гидрокортизона у анэнцефального плода.

При использовании конкурентного белкового связывания и хроматографии выяснено, что концентрация свободного гидрокортизона в амниотической жидкости плохо коррелирует с его уровнем у матери и хорошо – с продолжительностью родов и массой плода. Существуют противоречивые точки зрения на повышение уровня кортикостероидов в последние 10 нед. беременности. Если определяется возрастание уровня гидрокортизона к концу беременности, то отмечают хорошую корреляцию между уровнем

общего гидрокортизона и величиной соотношения лецитин/сфингомиелин. Это позволяет высказать предположение о том, что уровень общего гидрокортизона в амниотической жидкости может отражать начало развития легких у плода. Соотношение гидрокортизон/кортизон имеет лучшую связь со сроком внутриутробного развития и развития легкого, чем только концентрация гидрокортизона. Происхождение стероидов в амниотической жидкости недостаточно выяснено.

Свободный гидрокортизон определяется в суточной моче методом иммуноферментного анализа. Нормальные величины составляют: для детей 2 – 27 мкг/ сутки, для подростков 5-55 мкг/ сутки, для взрослых 10-100 мкг/ сутки.

Повышение уровня свободного гидрокортизона в суточной моче может свидетельствовать о наличии болезни Иценко-Кушинга, синдрома Кушинга, вызванном аденомой или раком надпочечника, синдрома эктопической продукции АКТГ.

Понижается уровень свободного Гк при: аддисоновой болезни, врожденной гиперплазии надпочечников (адреногенитальный синдром), гипопитуитаризме. Но тест не рекомендуется как способ выбора для диагностики аддисоновой болезни.

Кортикостерон определяется в плазме или сыворотке крови, причем отделить их нужно не позднее чем через 1 час спустя забора крови, хранить в замороженном состоянии.

Нормальные величины – 0,13 – 2,3 мкг/100 мл.

Используется для диагностики адреногенитального синдрома с дефицитом стероид-17 $\alpha$ -монооксигеназы (17-  $\alpha$ -гидроксилазы), с врожденным дефицитом кортикостерон-18-монооксигеназы (18-

гидроксилазы) и синдромом потери солей; аденомы надпочечников.

Соотношение гидрокортизон/кортикостерон: 5,0-59,1 (х: 21,0) снижается при приеме АКТГ. С возрастом уровень кортикостерона существенно не изменяется.

## **5. Краткие данные о лецитине и его биологических свойствах.**

Лецитин (Л) – впервые был выделен в 1850 году М. Бобли из яичных желтков. В настоящее время установлено его наличие в больших количествах не только в яичных желтках, но и в различных пищевых продуктах, например, в зерновых культурах, соевых бобах, пивных дрожжах, рыбе и др.

В наше время термин лецитин рассматривается в двух аспектах: 1) как синоним класса фосфолипидов (ФЛ) – фосфатидилхолина (-нов) (ФХ; РС), на первых этапах изучения – дипальмитоил-фосфатидилхолина; 2) в качестве названия комплексной пищевой добавки, получаемой из соевых бобов, семян подсолнечника и др.

В молекуле лецитина электрически заряженные фосфатная и холиновая группы образуют полярную (заряженную) головку молекулы. При температуре тела ФХ (как и другие липиды) находятся преимущественно в твердом состоянии, что предопределяет ряд его биологических функций, в частности, участие в построении клеточных мембран.

Метаболической особенностью фосфатидилхолина, как и всего класса фосфолипидов, является высокая скорость биопревращений. Биологический период полужизни фосфолипидов плазмы крови достигает примерно 24 часов, а в цитоплазматических мембранах (в

зависимости от типа клеток) колеблется от нескольких часов до нескольких суток.

Разрушение фосфатидилхолина осуществляется, в первую очередь, за счет ферментативной деградации, в частности, гидролиза фосфолипазами четырех групп. Фосфолипаза  $A_1$  отщепляет жирные кислоты по  $\alpha$ -, а фосфолипаза  $A_2$  – по  $\beta$ -положению. Фосфолипаза C отсоединяет фосфорилированные азотсодержащие спирты от фосфолипидов, а фосфолипаза D расщепляет фосфатидилхолины до фосфатидной кислоты и азотсодержащего спирта холина.

Основной биологической функцией ФХ является участие в образовании и функционирование клеточных мембран. В состав клеточных (цитоплазматических) мембран входят, в первую очередь, белки и липиды (типичное весовое соотношение между ними составляет 1:1), углеводы (до 5%) и небольшое количество РНК (менее 0,1%). Наличие липидов определяет такие свойства биологических мембран как высокое сопротивление (около  $10^3 \text{ Ом} \cdot \text{см}^{-2}$ ), большая электрическая ёмкость ( $0,5-1,5 \text{ мкФ} \cdot \text{см}^{-2}$ ), не проницаемость для ионов и других полярных соединений, проницаемость для неполярных соединений.

В отличие от ФХ лецитин как пищевой продукт представляет собой смесь обычных фосфолипидов, свободных жирных кислот и «минорных» («редко встречающихся») фосфолипидов, например, лизофосфатидилхолина, а также ряда примесей, состав которых определяется источником получения продукта. Использование подобных смесей с одной стороны вынуждает постоянно искать способы их дополнительной очистки, с другой – учитывать, в процессе применения, особенности состава сырья, использованного для их получения и, наконец, придаёт Л дополнительные

биологические свойства.

Существенное значение имеет сырье из которого получается «чистый» лецитин. В настоящее время наиболее распространено использование соевого лецитина, что обусловлено более лёгким и распространённым возделыванием, особенно в США, сои и эффективной её переработкой с получением широкого ассортимента продуктов: соевых масла, мяса, молока, добавок к пищевым продуктам и др. Вместе с тем, соевые бобы содержат ряд веществ, отрицательно влияющих на организм млекопитающих, включая человека. К их числу относятся ингибиторы трипсина, олигосахариды, агглютинины, повышающие свёртываемость крови, гойтрогены, нарушающие функции щитовидной железы и др. Инактивация подобных веществ, в основном, требует интенсификации и удлинения воздействия на растительное сырьё высоких температур, что приводит к разрушению ненасыщенных связей и, тем самым, к снижению физиологической активности ФЛ. Кроме этого, соевый фосфатид, в процессе производства, частично трансформируется в изолецитин, обладающий токсическими свойствами.

В последнее время, большее внимание уделяется подсолнечниковому лецитину. Это обусловлено тем, что содержание фосфолипидов в семенах подсолнечника практически не отличается от бобов сои, их выделение требует меньшей температурной обработки и данное сырье содержит больше полиненасыщенных жирных кислот.

Регулярное использование лецитина по 1-5 грамм в сутки с пищей оказывает целый ряд биологических эффектов.

Наибольшее внимание среди биологических свойств лецитина вызывает его гепатопротекторное действие. Регулярное применение Л

на протяжении 1,5-2 и более месяцев вызывает существенное улучшение функционирования печени, особенно выраженное у лиц с её расстройствами. Это проявлялось в уменьшении сгущения желчи, снижения в ней кристаллов холестерина, билирубината кальция, желчных солей, микролитов, улучшения её коллоидной стабильности, повышении мицеллообразования, уменьшении явлений жировой инфильтрации. Кроме описанных гепатопротекторных свойств Л, как поставщика основных классов фосфолипидов, данная пищевая добавка, при приеме натощак, проявляет желчегонное действие, способствует сокращению жёлчного пузыря и жёлчевыводящих путей, а также перистальтике кишечника.

Выраженное воздействие лецитин оказывает на показатели функционирования печени в условиях применения гепатотропных ядов.

Фосфатидилхолин непосредственно включается в фосфолипидную структуру мембран печеночных клеток, при отравлении гепатотропными ядами, замещает дефекты и восстанавливает барьерную функцию липидного бислоя. Помимо восстановления нарушенной барьерной функции биологических мембран, фосфолипиды оказывают стабилизирующее действие на мембранные белки.

В условиях гепатита у крыс, вызванного четыреххлористым углеродом, эссенциальные ФЛ, нейтрализуя свободные радикалы в реакциях перекисного окисления липидов, препятствует разрушению фосфолипидов фосфолипазой А, уменьшают накопление лизофосфатидилхолина, стеатоз и некроз паренхимы печени, активируют  $\beta$ -окисление жирных кислот. Считается, что их терапевтическое действие при  $\text{CCl}_4$ -гепатите обусловлено

антиоксидантными свойствами фосфолипидов, а не их заместительным эффектом.

Длительное введение в организм фосфатидилхолина различного растительного происхождения препятствует, возникающему под влиянием  $CCl_4$ , уменьшению содержания общего белка, снижает ферментативную активность сывороточных аминотрансфераз, сохраняет уровень гликогена, снижает уровень триглицеридов, способствует поддержанию на высоком уровне содержания фосфолипидов, улучшает аэробные процессы окисления в печени.

В основе воздействия Л на метаболизм жиров лежит природный антагонизм фосфатидилхолина (и других ФЛ) и холестерина. Уже на уровне цитоплазматических мембран проявляется способность холестерина повышать их жёсткость и увеличивать твёрдость, тогда как ФЛ, включая ФХ, делают их более текучими и жидкими, т.е. увеличивают функциональную активность мембран. В результате метаболических процессов, протекающих в мембранах, в первую очередь, гепатоцитов образуются липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), проявляющие антиатеросклеротическую активность.

Регулярное применение лецитина приводит к снижению уровня холестерина в крови и стенках кровеносных сосудов, а также повышает способность желчных кислот выводить это соединение из кровотока.

Ещё одним существенным свойством лецитина является его участие во всасывании жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, а также в их биологической трансформации, как и витаминов группы В, с образованием метаболически активных форм.

Существенным биологическим эффектом лецитина является его

нейротропное действие, которое проявляется в снижении, на фоне регулярного использования этой добавки, раздражительности, утомляемости, улучшении показателей внимания, обучаемости и памяти.

У беременных потребность в лецитине существенно возрастает в связи с необходимостью формирования невральной трубки, а в последующем нервной системы и развитию нервной деятельности плода. У детей раннего постнатального периода с гипоксическо-ишемическими поражениями ЦНС, использование на фоне «плановой» терапии, лецитина уже через 2-3 недели приводило к прибавке в весе, увеличению объема спонтанных движений, появлению рефлексов орального автоматизма, что сопровождалось положительной ультразвуковой динамикой состояния головного мозга.

При постоянном употреблении после перенесённого инсульта лецитин способствует более полному восстановлению психических и двигательных функций. Вместе с тем, при изучении рассеянного склероза установлено пониженное содержание ФХ в мозге и миелиновой оболочке нервов, при этом в его составе преобладают формы, включающие сложные жирные кислоты.

Определение механизмов нейропротекторных свойств фосфолипидов показало, что само по себе повреждающее воздействие на нервную систему значительно влияет на ее фосфолипидный состав. В частности, удаление верхнего шейного симпатического узла у крыс через 7 дней приводило на стороне поражения к резкому увеличению уровня ЛФХ при одновременном снижении содержания ФХ, СФМ и МФИ. Тогда как с интактной стороны в большей степени возрастала концентрация СФМ и ФХ. Эти сдвиги, по мнению авторов, отражают

структурные изменения в ткани ЦНС, вызванные односторонней ганглиосимпатэктомией.

Морфологический анализ позитивного воздействия лецитина на органы и ткани показал, что при инкубации культуры ткани клеток сетчатки с яичным лецитином образование нейритов значительно (до 300%-450%) увеличивается по сравнению с контролем.

В экспериментах были установлены существенные сдвиги концентрации другого класса ФЛ лецитина – полифосфоинозитидов в условиях неблагоприятных воздействий на животных.

При различных экстремальных состояниях (гипоксия, гипогликемия, электрокожное и фенаминовое возбуждение, тиопенталовый сон) в головном мозге крыс резко изменялось содержание ДФИ и ТФИ, тогда как содержание других ФЛ практически всегда оставалось постоянным.

В этих условиях сдвиги содержания ДФИ и ТФИ коррелировали по величине и направлению со сдвигами содержания АДФ и АТФ.

При длительном дефиците лецитина происходит расщепление миелина нервов, отмирание нервных клеток, что особенно выраженным является в условиях энцефалопатий различного генеза. В основе нейротропного влияния лецитина лежит не только тот факт, что существенную часть серого и/или белого вещества мозга составляют фосфолипиды и, в частности, фосфатидилхолин, не только то, что ФХ выполняет специфические функции в структуре и функции цитоплазматических мембран, но и непосредственным участием компонентов лецитина в протекании метаболических процессов в нервных клетках. Фосфатидилхолин является донором аминоспирта холина в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, катализируемом ацетилхолинэстеразой. Ацетилхолин является медиатором,

преимущественно парасимпатической нервной системы, регулирующим протекание таких интегративных функций ЦНС как обучение и память, сократимости поперечно-полосатых мышц, и целого ряда вегетативных функций организма (тонус бронхов, гладких мышц желудка и кишечника, процессы аккомодации, секреторная активность желез внешней секреции и др.).

При действии АКТГ в коре надпочечников происходит резкое возрастание скорости обмена фосфора, уровня ПФИ и, одновременно, резкое возрастание скорости стероидогенеза.

Ряд компонентов, входящих в состав пищевого лецитина (например, фосфатидилинозит, диацилглицерол или фосфатидилсерин) обладают способностью регулировать активность внутриклеточных  $Ca^{2+}$  - зависимых протеинкиназ и, тем самым, участвовать в протекании каскадных механизмов, изменяющих уровень фосфорилирования белков и липидов, в частности, в нейронах.

В настоящее время применение лецитина как пищевой добавки к базисной терапии рекомендуется при довольно широком круге заболеваний. К их числу относятся:

1) нарушения мозгового кровообращения, истощении центральной и периферической нервной системы, вегето-сосудистой дистонии, головных болях, расстройствах сна, повышенной возбудимости и раздражительности, ухудшении памяти и концентрации внимания, хронической усталости, пониженной работоспособности;

2) повышенный уровень холестерина в крови, атеросклероз с поражением сосудов различной локализации (мозга, сердца, периферических артерий и др.), комплексное лечение расстройств

сердечного ритма, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни;

3) заболевания поджелудочной железы, сахарный диабет I-II типа;

4) заболевания печени, желчевыводящих путей, гепатопротекторное действие при воздействии токсических веществ, алкоголя, хронический гепатит, цирроз;

5) нарушение работы почек, профилактика камнеобразования;

6) профилактика фиброза предстательной железы, снижение подвижности сперматозоидов;

7) заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитом, анемией, нарушением свертываемости крови;

8) комплексная терапия аллергии, заболеваний кожи, псориаза, экземы, нейродермита и др.;

9) применение при беременности и у кормящих матерей, при родовых травмах и осложнениях, у детей с нарушениями развития, особенно, нервной системы.

## **6. Использование лецитина, как фактор борьбы со стрессом.**

В современном мире усиливается проявление воздействия на человека, организм современных стрессогенных факторов, таких, как медицинские препараты, экологическая обстановка, психологические стрессы, связанные как с неблагоприятной рабочей средой, так и с семейным окружением.

Особенно остро влияет на уровень повышения стресса воздействие современного широчайшего распространения лекарственных средств и средств бытовой химии, большинство из которых имеют в перечне своих побочных эффектов токсическое

воздействие на центральную нервную систему и/или висцеральные органы.

Параллельно росту уровня стресса, как одно из его проявлений, отмечается повышение уровня кортизола в крови, вследствие активации функционирования надпочечников.

В связи с этим, возрастает актуальность поиска веществ, которые обладают стресспротективной активностью, к их числу относится и лецитин.

Учитывая свойство кортизола синтезироваться и выделяться в кровь из клеток пучковой зоны коры надпочечника в ответ на стрессорные воздействия, возникает возможность использовать его уровень, как показатель интенсивности влияния подобных факторов на организм, что было спрогнозировано в 60-х годах XX века Г. Селье в «Очерках об общем адаптационном синдроме», одновременно с введением самого термина «стресс».

Для изучения данного свойства кортизола в наших условиях было проведено несколько серий экспериментов. Сравнительные характеристики биологических эффектов лецитина сои и подсолнечника в условиях токсического воздействия изучали на 98 *Wistar albino* половозрелых крысах, массой 170,0-200,0 г. Опытные животные находились в виварии при температуре воздуха 20 – 24°C, влажности – не более 65 % , в режиме – «день – ночь». Животные находились в стандартных клетках достаточного размера, на стандартном рационе вивария и получали питьевую воду и корм *ad libitum*.

Эксперименты на животных выполняли в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренных I-IV Национальными конгрессами по биоэтике (Киев, 2001 – 2011 гг.)

и согласованных с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», Страсбург, 1985. Протокол опытов был согласован Комиссией по биоэтике НИИ медико-биологических проблем ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗО Украины».

Методом случайной выборки животные были разделены на 4 группы:

- первая – интактная группа животных, которые содержались в стандартных условиях вивария (принята за исходные показатели или исходный фон);
- вторая – группа животных, которым внутрижелудочно вводили тетрахлорметан (CCl<sub>4</sub>; ЧХУ);
- третья – группа животных, которым внутрижелудочно вводили лецитин сои в условиях интоксикации ЧХУ;
- четвертая – группа животных, которым внутрижелудочно вводили лецитин подсолнечника, при применении CCl<sub>4</sub>

У животных в начале и на 3, 7, 14 сутки получали кровь из правого желудочка и в ее сыворотке определяли общую концентрацию гидрокортизона, а также цитохимические показатели. В указанные сроки для изучения морфологических изменений внутренних органов после декапитации животных извлекали надпочечники.

В экспериментах использовали тетрахлорметан, чда, ГОСТ 20288-74, производство АО «Реахим» (Россия). Сухой обезжиренный лецитин подсолнечника пищевой (SFL), украинского производства. Лецитин сои сухой обезжиренный пищевой SOLEC (SL), производство «SOLAE LLC» (США).

Модель интоксикационного стресса создавали путем внутрижелудочного введения 50% раствора тетрахлорметана в оливковом масле, в дозе 2,5 г/кг на 1, 3 и 7 сутки наблюдений.

Исследуемые показатели регистрировали в начале и на 3, 7 и 14 сутки эксперимента у групп животных, которым ежедневно внутрижелудочно вводили 20 % суспензию SL и SFL по 2,5 г/кг.

Исследуемые органы фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводка осуществлялась по общепринятой методике с последующей заливкой в парафин. Приготовленные с помощью микротомы санного МС-2, «Прапор» (Украина) срезы толщиной 7 – 8 мкм окрашивали гематоксилин - эозином.

Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие величине ошибки  $p < 0,05$ .

Наблюдения показали, что уровень гидрокортизона (Г) группе белых крыс, использованной в наших экспериментах, в исходном состоянии составлял  $49,411 \pm 2,067$  нмоль/л. Статистически значимых отличий в концентрации данного гормона у самцов и самок подопытных животных не отмечалось, хотя у самцов она была несколько выше.

Как указывалось ранее в качестве модели интоксикационного стресса нами было выбрано введение ЧХУ, обладающего следующими физико-химическими и токсикологическими характеристиками. Тетрахлорметан является бесцветной, не полярной, жидкостью. Растворимость воды в  $CCl_4$  составляет около 1% (24°C). Хорошо растворяется в масляных растворах и твердых жирах. Не воспламеняется. При соприкосновении с пламенем или нагретыми

предметами разлагается, образуя фосген. Может содержать в виде примесей  $\text{CS}_2$  (сероуглерод),  $\text{HCl}$  (соляную кислоту),  $\text{H}_2\text{S}$  (сероводород), органические сульфиды.

Применяется как растворитель; для экстрагирования жиров и алкалоидов; при производстве фреонов; в огнетушителях; для чистки и обезжиривания одежды в быту и производственных условиях.

Получается хлорированием сероуглерода в присутствии катализаторов; каталитическим хлорированием метана ( $\text{CH}_4$ ) (вместе с дихлорметаном и хлороформом); накаливанием смеси угля и  $\text{CaCl}_2$  при температуре Вольтовой дуги.

По характеру токсического действия  $\text{CCl}_4$  проявляет способность вызывать наркотический эффект с меньшей силой действия паров, чем у хлороформа. При любом пути поступления вызывает тяжелые повреждения печени: центролобулярный некроз и жировую дегенерацию. Одновременно поражает и другие органы: почки (проксимальные отделы почечных канальцев), альвеолярные мембраны и сосуды легких. Поражения в почках и легких менее значительны, развиваются, как правило, после поражения печени и как результат нарушения общего обмена, но могут играть существенную роль в течении и исходе отравления. Наиболее ранним признаком токсического действия считают изменение уровня ряда ферментов крови. Выявлена большая способность печени к регенерации после отравления. Прием алкоголя во время вдыхания паров ЧХУ, охлаждение, повышенное содержание кислорода в воздухе усиливают его токсическое действие.

Патогенез интоксикации ЧХУ связывают со свободнорадикальными метаболитами (типа  $\text{CCl}_3^\circ$ ), образующимися в результате гемолитического разрыва молекул  $\text{CCl}_4$ . В результате

усиления перекисного окисления липидных комплексов внутриклеточных мембран нарушается активность ферментов, ряд функций клетки (синтез белков, обмен  $\beta$ -липопротеидов, метаболизм лекарств), возникает деструкция нуклеотидов и т. д. Предполагают, что основным местом образования свободнорадикальных метаболитов являются эндоплазматическая сеть и микросомы клетки.

Для человека порог восприятия запаха ЧХУ составляет 0,0115 мг/л, а концентрация, действующая на световую чувствительность глаза- 0,008 мг/л. При 15 мг/л через 10 мин экспозиции возникают головная боль, тошнота, рвота, учащение пульса; при 8 мг/л те же симптомы отмечались через 15 мин, а при 2 мг/л — через 30 мин. У рабочих при 8-часовом воздействии концентрации 1,2 мг/л наблюдались усталость и сонливость. При чистке пола ЧХУ (концентрация в воздухе 1,6 мг/л) рабочие уже через 15 мин чувствовали головную боль, головокружение и вынужденно оставляли работу. Описано массовое отравление при чистке змеевиков испарителя на корабле (концентрация в воздухе 190 мг/л). Пострадавшие, за исключением одного, выжили. Смертельным может быть воздействие концентрации 50 мг/л при вдыхании в течение 1 ч. Известно тяжелое отравление с поражением печени, почек и кишечным кровотечением при работе 2 смены подряд в обычных условиях промывания приборов.

При приеме внутрь 2—3 мл ЧХУ уже могут возникнуть отравления; 30— 50 мл приводят к тяжелой и смертельной интоксикации. Описан случай массового отравления с 20 смертельными исходами при употреблении внутрь средства для мытья волос, содержавшего 1,4% ЧХУ (остальное — спирт). У пострадавших было установлено: развитие бронхита, воспаления легких, кровавая

рвота, понос, поражения печени и почек. Однако известен случай выздоровления после приема 220 мл ЧХУ при развившемся наркозе и тяжелой недостаточности почек. В данном случае для промывания желудка использовалось парафиновое (вазелиновое) масло.

При хронических отравлениях в относительно легких случаях наблюдается: усталость, головокружение, головная боль, боли в разных частях тела, мышечный тремор, ухудшение памяти, инертность, потеря веса, сердечные расстройства, раздражение слизистых оболочек носа и горла, дизурические расстройства. Чаще всего регистрировали жалобы на боли в животе, отсутствие аппетита, тошноту. Обнаруживаются увеличение и болезненность печени; изменение моторики, спазмы разных отделов кишечника, билирубинемия и др.

На коже тетрахлорметан может вызывать дерматиты, иногда экземы, крапивницу. Раздражает кожу сильнее, чем бензин. При погружении большого пальца руки в ЧХУ на 30 мин через 7—10 мин появляется чувство холода и жжения. После экспозиции — эритема, проходящая через 1—2 ч. Описан случай полиневрита в результате постоянного соприкосновения ЧХУ с кожей во время работы. В большом количестве проникает через обожженную кожу; вероятно, возможны отравления при тушении горячей на людях одежды с помощью ЧХУ.

Токсический стресс, вызванный трехразовым введением ЧХУ на протяжении двух недель наблюдений приводил к существенным изменениям регистрируемого нами показателя – концентрации гидрокортизона (Г) в сыворотке крови крыс (Табл. 1). Данные сдвиги характеризовались достоверным увеличением содержания Г на 3 день (на 19,3%) и 14 сутки (на 14,7%) исследований (Рис. 8).

Таблица 1. Изменения концентрации кортизола (нмоль/л) в сыворотке крови крыс с интоксикацией ЧХУ при использовании лецитина

Серии исследований (к-во животных)	Сроки наблюдений							
	Исходный фон		3 сутки		7 сутки		14 сутки	
	М	$\pm m$	М	$\pm m$	М	$\pm m$	М	$\pm m$
1. ЧХУ (12;8;8;8)	49,411	2,067	* 58,925	3,081	53,094	3,291	* 56,681	2,163
2. Соевый лецитин (12;6;8;6)	49,411	2,067	* 61,600	4,077	* 59,835	2,022	<sup>o</sup> 45,129	2,407
3. Лецитин подсолнечника (10;6;8;8)	49,411	2,067	52,398	2,497	53,837	3,479	50,084	3,903

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным фоном;  
<sup>o</sup> -  $p < 0,05$  при сопоставлении с действием ЧХУ.

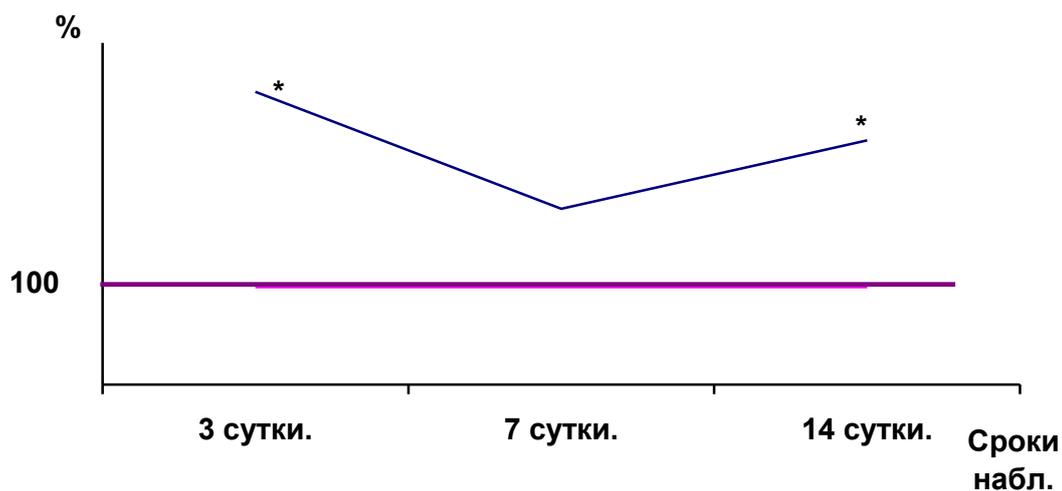


Рис. 8. Изменение содержания гидрокортизона в крови крыс при интоксикации ЧХУ.

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями.

Учитывая, приведенные ранее физико-химические особенности тетрахлорметана, в частности, его липотропность, наличие подобного двоекратного подъема концентрации гидрокортизона, может означать, что, вероятно, на 14 день эксперимента, имеет место высвобождение  $CCl_4$  из тканевых депо (возможно, из подкожной жировой клетчатки). Это является результатом снижения его свободной фракции в сыворотке, вызванным прекращением введения реагента на 7 сутки проведения эксперимента. Предполагаемое повторное увеличение токсической стрессогенной нагрузки может приводить к появлению второй волны повышения содержания гидрокортизона.

Изучение зависимости сдвигов уровня гидрокортизона под влиянием тетрахлорметана от пола белых крыс, показало, что приведенная закономерность наблюдается также в субпопуляции самок (Табл. 2). Нужно подчеркнуть тот факт, что, в наших условиях, у самок экспериментальных животных проявления обнаруженных изменений имели несколько более выраженный характер (Рис. 9). В этой группе крыс повышение концентрации гормона на 3 сутки составляло 40,0% ( $p < 0,05$ ), а на 14 - 25,3% ( $p < 0,05$ ). В то же время у самцов сдвиги изучаемого показателя не имели существенного значения на всем протяжении наблюдений.

Таблица 2. Сдвиги содержания кортизола (нмоль/л) в сыворотке крови самок крыс с интоксикацией ЧХУ при введении лецитина

Серии исследований	Сроки наблюдений							
	Исходный фон		3 сутки		7 сутки		14 сутки	
	М	$\pm m$	М	$\pm m$	М	$\pm m$	М	$\pm m$
1. ЧХУ	46,615	2,526	* 65,243	6,204	46,872	1,296	* 58,405	4,207
2. Соевый лецитин	46,615	2,526	* 62,981	5,997	* ° 61,084	3,939	* ° 38,403	1,423
3. Подсолнечниковый лецитин	46,615	2,526	* 55,547	0,654	53,973	6,956	44,007	6,514

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным фоном;  
 ° -  $p < 0,05$  при сопоставлении с действиями ЧХУ.

При морфологическом исследовании надпочечника (Н) крыс, подвергшихся воздействию тетрахлорметана, были установлены как структурные, так и архитектурные изменения компонентов органа. Капсула Н была местами утолщена за счет увеличения волоконного компонента, скорее всего за счет набухания. В пользу предположения наличия гипергидроза указывали расширенные сосуды как в подкапсульной зоне, так и в самой капсуле (Рис.10). Наружный контур капсулы имел в некоторых участках волнообразный характер.

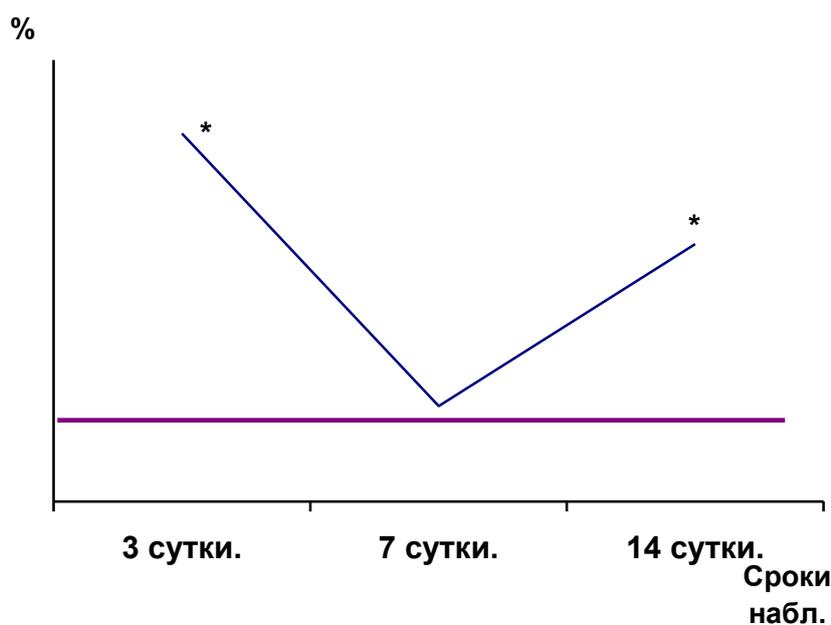


Рис. 9. Сдвиги концентрации гидрокортизона в крови самок крыс при введении ЧХУ.  
Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями.

Клубочковая зона коркового вещества характеризовалась наличием значительного количества набухших клеток, выделявшихся светлой (неокрашенной) цитоплазмой, а также смещением ядер на периферию; последние имели деформированный контур. Подобные гистологические свойства имели также клетки пучковой зоны коры, хотя и в меньшем количестве. Значительное число клеток данной локализации имели вакуолизированную цитоплазму за счет накопления липидных капель. Архитектура клеточных групп была нарушена – т.н. клеточных пучков или колонн (благодаря которым и названа зона) не наблюдалось. Мозговое вещество состояло из гетерогенно окрашенных клеток, имеющих базофильные свойства. Признаков клеточного набухания, а также наличия кластеров апоптозных клеток не обнаружено на всех временных точках

исследования.

Следует сказать, что сосудистая система надпочечника претерпевала ряд изменений, связанных с явлениями вазодилатации: сосуды и мозгового, и коркового вещества были расширены и полнокровны (Рис. 11). Значительным изменением диаметра характеризовались сосуды микроциркуляторного русла коркового вещества, включая капилляры клубочковой зоны.

Не менее выраженное влияние оказывало применение тетрахлорметана на морфометрические показатели надпочечников, соотношение их частей и зон коркового вещества данной железы (Табл. 3).

В условиях интоксикации ЧХУ имело место увеличение площади надпочечников на 35,0-50,0%, несколько снижавшееся к 14 дню наблюдений. На этом этапе эксперимента прирост показателя составлял 33,9% ( $p < 0,05$ ). Аналогичные существенные сдвиги отмечалось со стороны площадей мозгового и коркового веществ исследуемой железы. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что на 3 и 14 сутки исследований доля коркового вещества в площади железы составляла  $83,9 \pm 1,7\%$  и  $86,7 \pm 1,9\%$ , что было существенно меньше, чем у контрольных животных.

Не одинаково изменились соотношения трех зон коры надпочечника в условиях изучения подострых токсикологических эффектов тетрахлорметана.

Таблица 3. Влияние тетрахлорметана на морфометрические характеристики надпочечников белых крыс

Морфометрические показатели (величина)		Контроль			Применение ЧХУ		
		Сроки наблюдений			Сроки наблюдений		
		3 сут.	7 сут.	14 сут.	3 сут.	7 сут.	14 сут.
1. Площадь надпочечн. (мм <sup>2</sup> )	M ±m	5,6 0,1	4,7 0,1	5,6 0,1	7,9* 0,1	7,1* 0,2	7,5* 0,1
2. Площадь мозг. вещ-ва (мм <sup>2</sup> )	M ±m	0,9 0,1	0,6 0,2	0,9 0,1	1,1 0,06	0,9 0,5	1,1 0,06
3. Площадь корк. вещ-ва (мм <sup>2</sup> )	M ±m	5,0 0,1	4,0 0,1	5,4 0,1	6,55* 0,14	6,0* 0,1	6,5* 0,14
4. Доля площ корк. вещ-ва (%)	M ±m	89,3 1,8	85,1 2,5	96,4 1,8	82,9* 1,7	84,5 1,4	86,7* 1,9
5. Ширина клуб. зоны (мкм)	M ±m	190,0 2,5	192,59 3,17	195,6 1,5	257,4* 4,6	234,4* 5,56	277,5* 4,0
6. Ширина пучк. зоны (мкм)	M ±m	358,5 9,7	363,57 11,40	368,5 6,7	193,7* 0,33	198,3* 0,43	193,7* 0,33
7. Ширина сетч. зоны (мкм)	M ±m	247,2 1,8	246,4 2,8	247,2 1,8	352,5* 0,3	367,3* 0,31	372,5* 0,33

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Для клубочковой и сетчатой зон было характерным достоверное стойкое увеличение их ширины соответственно на 25-40% и 40-50% на всём протяжении наблюдений (Рис. 12). Тогда как ширина пучкового слоя статистически значимо уменьшалась на 45-47%. Возможно, такие неодинаковые сдвиги конкретных зон коркового вещества надпочечников предопределили неоднозначные сдвиги площади и доли коры в общем объёме железы.

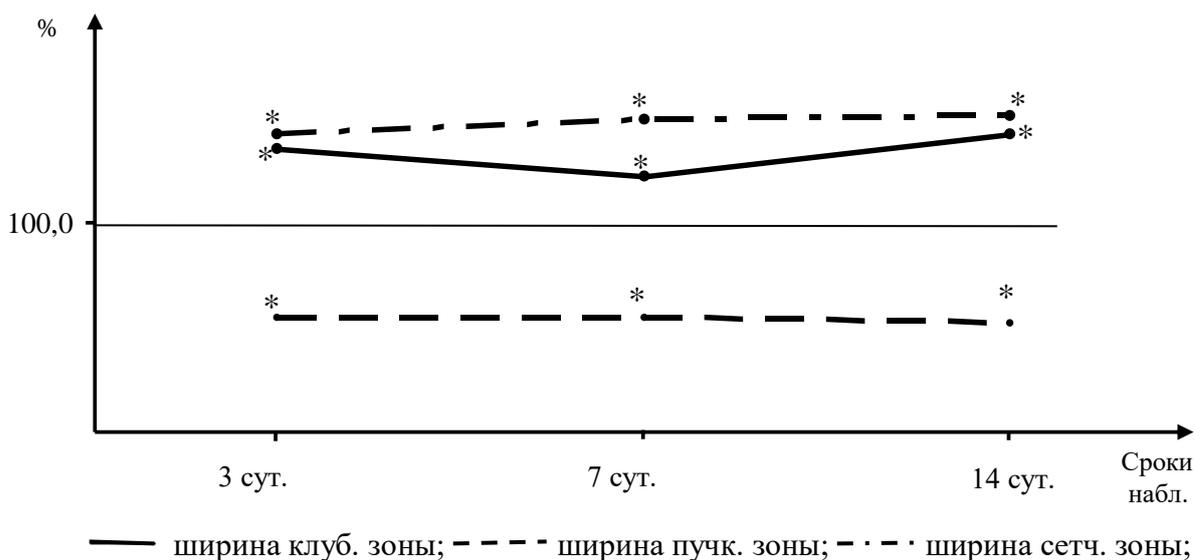


Рис. 12. Влияние ЧХУ на ширину зон коры надпочечников.

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Существенное воздействие оказывало повторное введение ЧХУ на эндокриноциты, в частности размеры ядер (Я), коры надпочечников (Табл. 4).

Необходимо отметить тот факт, что у контрольных животных, которым ежедневно внутрижелудочно вводили изотонический раствор хлористого натрия, диаметр ядер (ДЯ) эндокриноцитов (Э) пучковой зоны был существенно выше, чем в клетках клубочковой и сетчатой частей на всем протяжении наблюдений. Кроме этого, для данного показателя было характерным достоверное его уменьшение на 7 (14,8%;  $p < 0,05$ ) и 14 (9,0%;  $p < 0,05$ ) сутки по сравнению с 3 днём эксперимента. Изменения площади Я эндокриноцитов у контрольных животных не имели настолько систематического, отражающего стрессорное воздействие, характера.

Таблица 4. Влияние тетрахлорметана на морфометрические показатели эндокриноцитов коры надпочечников

Морфометрические показатели (величина)		Контроль			Применение ЧХУ		
		Сроки наблюдений			Сроки наблюдений		
		3 сут.	7 сут.	14 сут.	3 сут.	7 сут.	14 сут.
1. Диаметр ядер (ДЯ) Э клуб. з. (мкм)	М	3,99	4,16	4,27	7,08*	5,86*	6,03*
	±m	0,11	0,11	0,12	0,11	0,20	0,11
2. ДЯЭ пучк. зоны (мкм)	М	6,82	5,81	6,20	7,85*	7,84*	7,90*
	±m	0,12	0,22	0,12	0,08	0,80	0,80
3. ДЯЭ сетч. зоны (мкм)	М	5,01	4,05	4,07	6,78*	6,82*	6,08*
	±m	0,07	0,08	0,70	0,10	0,50	0,40
4. Площадь ЯЭ клуб. зоны (мкм <sup>2</sup> )	М	20,57	22,50	22,30	28,62*	30,67*	27,30*
	±m	1,15	0,22	1,10	1,10	1,12	1,10
5. Площадь ЯЭ пучк. зоны (мкм <sup>2</sup> )	М	18,56	27,84	22,50	35,60*	29,55	30,60*
	±m	1,63	1,46	1,55	1,70	1,01	1,62
6. Площадь ЯЭ сетч. зоны (мкм <sup>2</sup> )	М	27,96	25,00	25,90	35,80*	28,71*	30,80*
	±m	2,15	1,36	1,15	1,60	0,50	1,15

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Подострая интоксикация тетрахлорметаном приводила к существенному увеличению диаметра ядер эндокриноцитов во всех, а площадей ядер практически во всех зонах коркового слоя надпочечников на отобранных этапах (3, 7 и 14 дни) наблюдений.

На следующем этапе наблюдений было определено воздействие лецитина сои (LS) и лецитина подсолнечника (LSF) на концентрацию гидрокортизона и структуру надпочечников белых крыс в условиях интоксикационного стресса, вызванного ЧХУ.

Наблюдения показали, что двухнедельное применение лецитина сои приводит (Табл. 1) к увеличению содержания  $\Gamma$  в крови

на 3 сутки на 24,7% и на 7 – на 21,1%, что было существенно выше по сравнению с исходными показателями. Вместе с тем, к исходу (на 14 день) эксперимента данный показатель, напротив, достоверно снижался на 20,4% по сравнению с воздействием ЧХУ (Рис. 13).

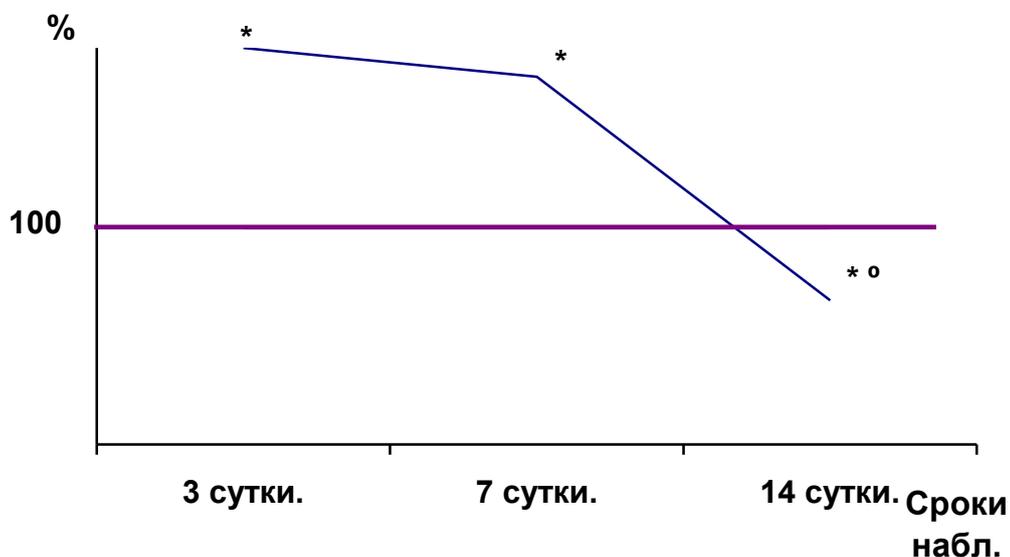


Рис. 13. Влияние лецитина сои на концентрацию гидрокортизона.

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным фоном,  
 ° -  $p < 0,05$  при сопоставлении с эффектами ЧХУ.

Аналогичные, однако более выраженные сдвиги установлены у самок экспериментальных животных (Табл. 2).

В этой группе крыс прирост уровня гидрокортизона составлял на 3 сутки 35,1%, на 7 – 31,0%, а убыль на 14 сутки эксперимента достигала 17,6%, что было достоверным, по сравнению с исходными показателями (Рис. 14). Нужно подчеркнуть, что установленные у самок крыс, сдвиги статистически значимо отличались и от величин концентрации Г в условиях токсического воздействия  $CCl_4$ . В частности увеличение содержания гидрокортизона на 7 сутки

введения LS составляло 30,3%, а уменьшение на 14 день эксперимента – 34.2% по сравнению с эффектами тетрахлорметана.

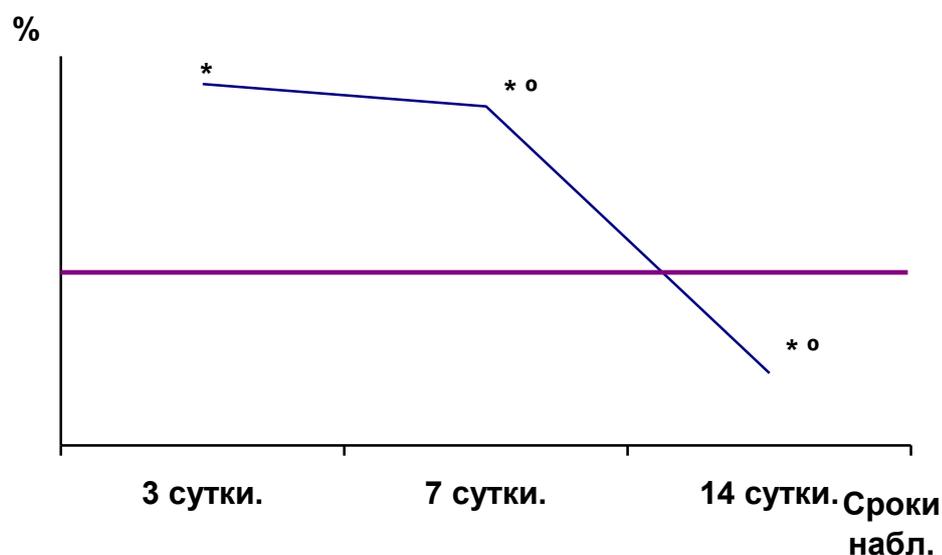


Рис. 14. Изменение концентрации гидрокортизона у самок крыс при введении LS на фоне действия ЧХУ.

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным фоном; ° -  $p < 0,05$  при сопоставлении с эффектами ЧХУ.

У самцов крыс отмечалась аналогичная тенденция изменений изучаемого показателя, которая, однако, в указанные сроки наблюдений не превышала порога статистической значимости.

Иное воздействие на уровень гидрокортизона в крови экспериментальных животных при интоксикации ЧХУ оказывает использование лецитина подсолнечника (Табл. 1). Двухнедельное пероральное введение LSF приводило к некоторому повышению содержания Г на всех этапах наблюдений.

У самок крыс (Табл. 2), как и на фоне применения LS. Отмечались более выраженные сдвиги, которые на 3 сутки наблюдений возрастали на 19,2%, что существенно превышало исходные величины. Однако, на остальных этапах исследований, установленные изменения были статистически не значительными.

Характеризуя в целом воздействие изучаемых лецитинов на уровень гидрокортизона в сыворотке крови белых крыс в условиях интоксикации тетрахлорметаном необходимо отметить, что в первые 3-7 суток они способствуют увеличению, а на 14 день – уменьшению данного показателя. При этом, лецитин сои, в отличие от лецитина подсолнечника, оказывает несколько более выраженное влияние на концентрацию данного глюкокортикоидного гормона в крови.

Важным с нашей точки зрения, является тот факт, что у самок белых крыс как интоксикация ЧХУ, так и применение лецитинов приводят к более существенным сдвигам содержания кортизола.

Анализ структуры надпочечника животных, которые употребляли лецитин сои на фоне воздействия тетрахлорметана, указал на следующее. Капсула органа была местами утолщена, но менее выражено, чем это наблюдалось у животных группы контроля. Вовлеченность в процесс компонентов капсулы была как за счет незначительного локального набухания, так и за счет стимуляции пролиферативных процессов, что отображалось появлением в некоторых участках излишних структурных элементов.

Клубочковая зона коркового вещества характеризовалась усилением пролиферации клеток герминативного пула, которые имели незначительные размеры (Рис. 15), более интенсивно, по сравнению с основной массой клеток, базофильно окрашенные ядра, а также глыбы гетерохроматина, хорошо различимые на больших





увеличениях.

В связи с этим, архитектура данной зоны была изменена, по сравнению с параметрами интактных животных. Капилляры местами были расширены и содержали в просвете большое количество эритроцитов.

Клетки пучковой зоны характеризовались наличием большого количества липидных капель в цитоплазме, за счет чего последняя имела вид вспененной. Ядра имели сохранную форму и контур, располагались в центральной части клеток, были окрашены умеренно базофильно. Архитектура зоны была сохранена на протяжении всего срока наблюдения. Колонны клеток хорошо просматривались за счет ограничивающих их микрогемососудов, которые были расширены и легко визуализировались, т.к. характеризовались полнокроем (Рис. 16). Клетки сетчатой зоны также были сохранены по гистологическим характеристикам. Сосуды здесь имели общую, уже описанную, тенденцию изменений, т.е. были расширены и полнокровны.

Клетки мозгового вещества характеризовались значительными размерами, базофильной цитоплазмой, интенсивность окраски которой была различной – от умеренной до средней. Между группами клеток наблюдалось большое количество сосудов, которые, как и в корковом веществе, были расширены и полнокровны. Участков нарушения целостности сосудов не наблюдалось.

Резюмируя вышесказанное следует отметить, что в целом структура органа была сохранена, имели место процессы стимуляции функциональной активности органа в первой половине эксперимента за счет включения герминативных зон (в большей степени поверхностной зоны, расположенной на границе клубочкового и пучкового слоев). Архитектура зон была сохранена. Наиболее

выраженными изменениями характеризовался сосудистый компонент органа, который был представлен расширенными во всех отделах органа сосудами с признаками гемостаза.

Структура надпочечника животных, которые после интоксикации тетрахлорметаном получали лецитин подсолнечника, имела следующий вид. Капсула органа была незначительной толщины и сформирована в основном волокнистым компонентом. В ее составе наблюдались сосуды, незначительно расширенные в диаметре на 3-и сутки, а к 7-м параметр был подобен группе интактных животных. Наружный контур капсулы был ровный, в отдельных местах имел волнообразный характер (Рис. 17).

Клубочковая зона была сформирована клетками больших размеров, имеющими слабо базофильную окраску цитоплазмы, а также умеренно базофильное ядро, располагающееся в центре клеток. В подкапсульном отделе можно было наблюдать т.н. петли, образованные этими клетками. Пучковая зона была сформирована в большей степени клетками средних размеров с гомогенно оксифильно окрашенной цитоплазмой. В некоторых участках наблюдались кластеры клеток, содержащих липидные вакуоли в цитоплазме (Рис. 18). Целостность этих клеток не вызывала сомнений. Признаков клеточного набухания обнаружено не было. Клетки сетчатой зоны имели подобные описанным выше характеристики на протяжении всего эксперимента.

Следует отметить, что в этой зоне коры незначительно были расширены сосуды.

Мозговое вещество было представлено клетками различной формы, относительно крупных размеров. Цитоплазма характеризовалась умеренной базофилией. Группы клеток были

отграничены между собой сосудами, просвет которых был умеренно расширен, а просвет заполнен форменными элементами (Рис. 19).

При сравнении структуры надпочечника в группах животных, которые получали лецитин сои и подсолнечника, было установлено, что лецитин сои оказывал более выраженное воздействие на орган, вызывая активную тотальную реакцию со стороны сосудов в виде дилатации и оказывая стимулирующее воздействие на орган, вызывая активную тотальную реакцию со стороны сосудов и оказывая стимулирующее воздействие на орган в виде усиления пролиферации герминативных клеток коры и усиленного накопления липидов в цитоплазме эндокриноцитов пучковой зоны. В то же время, действие лецитина подсолнечника не вызывало выраженной реакции сосудов (лишь незначительное расширение в мозговом веществе и сетчатой зоне), а также заметного изменения морфо-функциональных параметров клеток коры. Архитектура компонентов органа в целом была сохранена в обеих группах.

Использование лецитина сои и лецитина подсолнечника в условиях интоксикации ЧХУ, оказывало существенное воздействие на морфометрические показатели состояния надпочечников (Табл. 5).

При двухнедельном пероральном введении лецитинов, как и в условиях применения  $CCl_4$ , площадь ткани железы существенно (на 20-40%) возрастала на протяжении 14 суток исследований. Однако, необходимо отметить, что при введении LS прирост данного параметра был достоверно ниже на 7 (-18,3%) и 14 (-9,5%) дни наблюдений по сравнению с эффектами тетрахлорметана (Рис. 20). Аналогичное воздействие на площадь надпочечников оказывало применение LSF, когда статистически значимое её снижение на 7 сутки составляло 19,7%, а на 14 – 7,7%.

Таблица 5. Воздействие лецитинов на морфометрические параметры надпочечников при интоксикации тетрахлорметаном

Морфологические показатели (величина)		CCl <sub>4</sub> +Лецитин сои			CCl <sub>4</sub> +Лецитин подсолнечника		
		Сроки наблюдений			Сроки наблюдений		
		3 сут.	7 сут.	14 сут.	3 сут.	7 сут.	14 сут.
1. Площадь надпочечн. (мм <sup>2</sup> )	M	*	***	***	*	***	***
	±m	7,9 0,1	5,8 0,3	6,8 0,3	7,7 0,2	5,7 0,2	7,0 0,2
2. Площадь мозг. вещ-ва (мм <sup>2</sup> )	M						
	±m	0,9 0,1	0,7 0,3	1,1 0,1	0,9 0,2	0,7 0,3	1,1 0,2
3. Площадь корк. вещ-ва (мм <sup>2</sup> )	M	*	***	*	*	***	***
	±m	6,2 0,1	5,0 0,2	6,2 0,1	6,4 0,2	5,1 0,1	5,8 0,1
4. Доля площ. корк. вещ-ва (%)	M	***					*
	±m	78,5 1,3	86,2 3,4	91,1 1,5	83,1 2,6	89,5 1,8	82,9 1,4
4. Ширина клуб. зоны (мкм)	M	**	**	**	***	**	***
	±m	198,0 5,4	201,1 4,8	208,0 3,4	205,1 4,3	198,1 6,5	212,1 4,3
5. Ширина пучк. зоны (мкм)	M	*	*	*	*	*	*
	±m	187,5 4,0	190,5 4,3	197,1 2,3	195,2 4,3	183,7 5,3	195,2 4,3
6. Ширина сетч. зоны (мкм)	M	***	***	***	***	***	***
	±m	310,2 0,7	342,0 0,9	310,2 0,7	339,0 0,7	310,2 0,7	351,0 0,8

Примечания: \*- p<0,05 по сравнению с контролем;  
\*\*-p<0,05 при сопоставлении с эффектами ЧХУ.

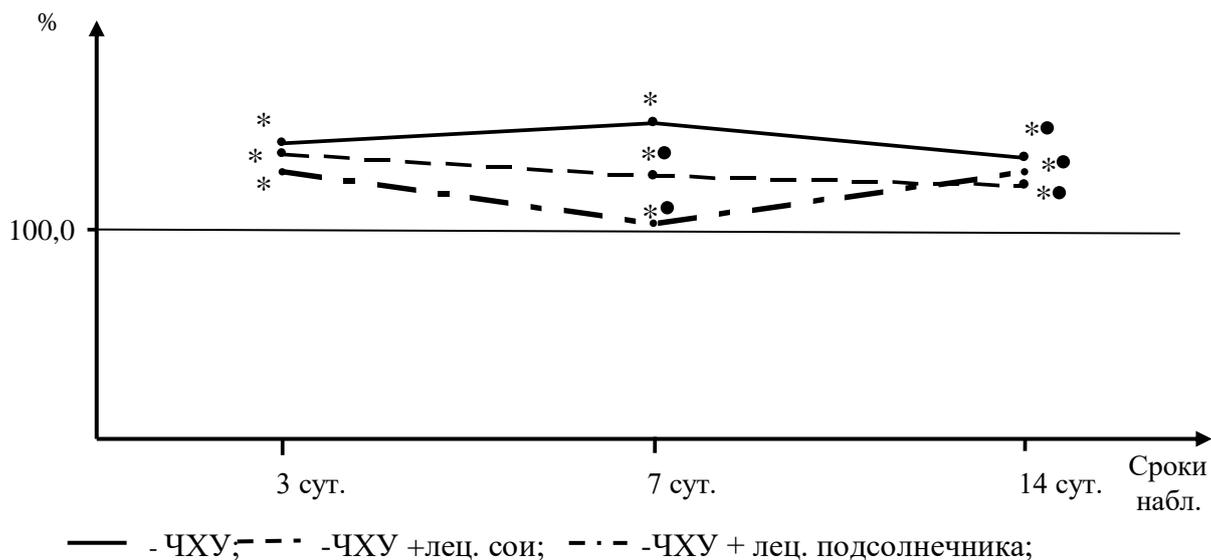


Рис. 20. Влияние лецитинов на площадь надпочечников у крыс.

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

• -  $p < 0,05$  при сопоставлении с эффектами ЧХУ.

Существенные изменения отмечались со стороны площади коркового вещества надпочечников, которая возростала при использовании обоих лецитинов на 24,0%-28,0% в течении 3-7 дней по сравнению с контролем. К исходу двух недель применения достоверный прирост данного показателя составлял для LS-14,8%, а для LSF-7,5%. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть тот факт, что возрастание площади коры надпочечника было меньшим, чем под влиянием ЧХУ, для лецитина сои на 7 сутки на 16,5% ( $p < 0,05$ ), а для LSF- на 7 сутки на 15,0% ( $p < 0,05$ ) и на 14 – на 10,8% ( $p < 0,05$ ). Эти сдвиги хорошо совпадают и, вероятно, лежат в основе уменьшения общей площади железы, описанном ранее. Кроме этого, они подтверждаются снижением доли площади коркового вещества в общей площади железы, которое имело статистически значимый

характер при использовании LS на 3, а LSF на 14 дни эксперимента.

Т. о., применение лецитинов как сои, так и подсолнечника уменьшало прирост площади надпочечников и коркового слоя железы на 7 и 14 сутки наблюдений по сравнению с эффектами тетрахлорметана. Вместе с тем, ни ЧХУ, ни LS или LSF не оказывали существенного воздействия (в наших условиях) на мозговой надпочечник.

Довольно близкое к описанным сдвигам морфометрических показателей частей и зон надпочечников оказывало применение лецитинов на диаметр и площадь ядер эндокриноцитов коркового вещества железы (Табл. 6).

В условиях двухнедельного введения LS и LSF при интоксикации ЧХУ ДЯ эндокриноцитов клубочковой зоны, достоверно, по сравнению с контролем, возрастал на 3 сутки на 69-70%, на 7 сутки на 20-28% и на 14 – на 30-31%. При сопоставлении с эффектами ЧХУ применение LS статистически значимо снижало данный параметр на 14,5% на 7 день наблюдений.

Диаметр ядер пучковой зоны на фоне введения лецитина сои достоверно уменьшался на 3 сутки эксперимента на 18,1%, а при использовании LSF – на 16,6% по сравнению с использованием тетрахлорметана. На других этапах наблюдений существенных сдвигов данного показателя не было отмечено.

Более выражено, по сравнению с пучковой зоной, изменялся ДЯ эндокриноцитов сетчатой зоны при использовании исследуемых лецитинов. LS и LSF вызывали существенное увеличение, при сопоставлении с контрольными показателями, ДЯ на 3 день эксперимента на 21-23%, на 7 – на 45-47% и на 14 – на 40-43% . При этом, этот показатель на 3 сутки был достоверно снижен, по

сравнению с влиянием ЧХУ, для LS на 10,8%, а для лецитина подсолнечника на 8,8%.

Таблица 6. Влияние лецитинов на морфометрические характеристики эндокриноцитов коры надпочечников при интоксикации тетрахлорметаном

Морфометрические показатели (величина)		CCl <sub>4</sub> +Лецитин сои			CCl <sub>4</sub> +Лецитин подсолнечника		
		Сроки наблюдений			Сроки наблюдений		
		3 сут.	7 сут.	14 сут.	3 сут.	7 сут.	14 сут.
1. Диаметр ядер (ДЯ) Э клуб. з. (мкм)	М	*	***	*	*	*	*
	±m	6,75 1,10	5,01 0,10	5,60 0,10	6,78 0,13	5,35 0,30	5,55 0,30
2. ДЯЭ пучк. зоны (мкм)	М	**			**		
	±m	6,43 0,10	6,72 0,70	6,75 0,60	6,55 0,12	6,55 0,50	6,65 0,50
3. ДЯЭ сетч. зоны (мкм)	М	***	*	*	***	*	*
	±m	6,05 0,11	5,95 0,40	5,85 0,40	6,18 0,12	5,87 0,40	5,65 0,50
4. Площадь ЯЭ клуб. зоны (мкм <sup>2</sup> )	М	*	*	*	*	*	*
	±m	27,80 1,20	29,80 1,00	27,00 1,20	28,30 1,50	28,90 0,95	28,80 0,90
5. Площадь ЯЭ пучк. зоны (мкм <sup>2</sup> )	М	*		*	*		***
	±m	36,10 1,50	28,30 0,80	31,10 1,50	35,80 1,60	29,01 0,81	35,60 0,90
6. Площадь ЯЭ сетч. зоны (мкм <sup>2</sup> )	М	**		*	**	*	**
	±m	29,12 0,80	28,12 0,40	29,50 0,80	29,70 1,10	29,00 0,40	26,70 1,10

Примечания: \* - p<0,05 по сравнению с контролем;  
\*\*- p<0,05 при сопоставлении с влиянием ЧХУ.

Несколько иначе изменялась площадь ядер эндокриноцитов при

использовании ЧХУ в условиях интоксикации тетрахлорметаном.

Площадь ЯЭ клубочковой зоны значительно возрастала на фоне действия как LS, так и LSF только по сравнению с контролем практически одинаково (на 30-35%) на всем протяжении наблюдений.

В пучковой зоне коры надпочечников площадь ядер эндокриноцитов при использовании лецитина сои достоверно, по сравнению с контролем, возрастала на 3 сутки интоксикации ЧХУ на 94,5% и на 14 – на 38,2%, для LSF соответственно на 92,9% и 58,2%. При этом, применение лецитина подсолнечника существенно на 30,4% увеличивало данный показатель при сопоставлении с эффектами тетрахлорметана.

Площадь ядер эндокриноцитов сетчатой зоны коры надпочечников при применении LS в условиях интоксикации  $CCl_4$  статистически значимо по сравнению с контролем увеличивалась на 14 сутки исследований на 13,9%. При этом, данный параметр был снижен, при сопоставлении с влиянием ЧХУ, на 3 день наблюдений на 18,6% ( $p < 0,05$ ). Использование LSF приводило к достоверному возрастанию площади ЯЭ на 7 сутки на 16,0% по сравнению с контролем и снижению его на 3 день эксперимента на 17,0% и ( $p < 0,05$ ) и 14 – на 13,3% ( $p < 0,05$ ) при сопоставлении со сдвигами, вызванными  $CCl_4$ .

Т.о., завершая анализ морфологических сдвигов, вызываемых повторным использованием тетрахлорметана и подострым применением лецитина сои или подсолнечника, можно прийти к ряду заключений:

- 1.Трёхразовое (на 1, 3 и 7 сутки) применение ЧХУ оказывало выраженное воздействие на площадь надпочечников, в первую очередь, за счёт увеличения площади их корковой части. В этих

условиях, существенно возрастают ширина клубочковой и сетчатой зон при уменьшении ширины пучковой зоны коры;

2. Применение в этих условиях лецитина сои или подсолнечника приводит к существенному снижению площади надпочечников на 7-14 сутки наблюдений за счет уменьшения корковой их части и, преимущественно, ширины клубочковой и сетчатой её зон;

3. Под воздействием ЧХУ возрастают как диаметр, так и площадь ядер эндокриноцитов на всём протяжении эксперимента;

4. Использование лецитинов сравнительно слабо влияет на морфологические показатели ядер эндокриноцитов коры надпочечников по сравнению с тетрахлорметаном. Лецитин как сои, так и подсолнечника не блокирует тенденцию к увеличению диаметра и площади ядер во всех зонах коры надпочечников. Однако, и LS и LSF существенно уменьшают ДЯ пучковой и сетчатой зон на 3 сутки эксперимента по сравнению с эффектами ЧХУ. Использование лецитина сои уменьшает площадь ядер Э сетчатой зоны на 3, а LSF – на 3 и 14 дни наблюдений при сопоставлении с тетрахлорметаном.

На основании данных заключений можно предположить, что уменьшение концентрации гидрокортизона на фоне введения лецитина сои в условиях интоксикации ЧХУ обусловлено уменьшением площади корковой части коры надпочечников, установленному на 14 сутки наблюдений. Вопросом, требующим разрешения, становится причина сохранения высокого уровня

кортизола при использовании лецитина подсолнечника при аналогичных (LS) изменениях морфологических и морфометрических характеристик коры надпочечников.

Существенное внимание привлекают к себе выраженные изменения площадей, диаметров и площадей ядер эндокриноцитов клубочковой и сетчатой зон корковой части надпочечников. Учитывая общеизвестный факт синтеза в них минералокортикоидов и половых стероидов можно предположить изменения биосинтеза указанных групп гормонов, что требует дальнейшего изучения.

### Список литературы для дополнительного изучения

1. Г.В. Дзяк, А.Л. Дроздов, С.М. Шульга, И.С. Глух, А.И Глух, М. Адаб, В.Н. Кравец, Колдунов В.В. Лецитин и его биологические свойства: методическое пособие. Днепропетровск: - 2013.- 64 с.
2. William J. Marshall, Stephen K. Bangert. Clinical Chemistry Sixth edition. – Edinburg, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, - 2008.
3. Robert B. Raffa, Scott M. Rawls, Elena Portyansky Beyzarov. Netter's Illustrated Pharmacology, First Edition – USA, 2005.
4. Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep. Medical physiology: a cellural and molecular approach, 2nd ed. – Canada, - 2009.
5. Дзяк Г.В., Дроздов А.Л., Шульга С.М., Глух А.И., Глух И.С. Современные представления о биологических свойствах лецитина // Медичні перспективи. – 2010. – т. XV, 2. – с. 123-135.
6. А. Л. Дроздов, Г.В.Дзяк, О.С. Кошелев, О. М. Лозовик. Характеристика поливитаминных препаратов для парентерального питания. Методическое пособие.-Дн-вск.- 2011.- с.27.
7. Шульга С.М., Глух І.С., Дроздов О.Л. Біологічні властивості лецитину з соняшнику // Наука та інновації. – 2012. – Випуск 42, т. 1. – с. 234-238.
8. Шульга С.М., Глух А.І., Глух І.С., Дроздов О.Л., Школа О.І. Використання сухого соняшникового лецитину при виробництві хлібобулочних виробів та маргаринів // Тематичний збірник наукових праць Донецького національного університету економіки і торгівлі. – 2012. – В. 28. – с. 169-174.
9. Шульга С.М., Глух А.И., Глух И.С., Дроздов А.Л., Школа О.И. Разработка технологии получения сухого лецитина из

фосфатидного концентрата подсолнечника // Наука та інновації.  
– 2012. – №5. – с. 62-71.

10. Г. В. Дзяк, С. М. Шульга, М. Адаб, А. Л. Дроздов, И. С. Глух.  
Влияние биопрепаратов из сухих сои и подсолнечника на  
липидный состав сыворотки крови // Biotechnology, Kiev.- № 2,  
2014.

Для заметок

