

## ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КЛІТИННИХ МЕМБРАН, ПЕРОКСИДНІ ТА НІТРЕРГІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Вансович В.Є., Пшеничний В.І., Циповяз С.В., Вастьянов Р.С.

Одеський національний медичний університет

**Вступ.** Захворюваності печінки займають зараз провідне місце серед причин непрацездатності населення. Рівень летальності при розвитку печінкової недостатності є високим та сягає показника в 90%, незважаючи сучасні на досягнення інтенсивної терапії. За результатами досліджень Європейського регіонального бюро ВООЗ, серед 43 країн Європи показники смертності від хронічних захворювань печінки є високими в семи країнах СНД та п'яти країнах Центральної та Східної Європи [1-4], сягаючи рівня 17 випадків на 100000 населення.

Печінкова недостатність – найбільш грозне ускладнення, яке розвивається при захворюваннях печінки та органів гепатопанкреатодуоденальної зони. Під цією назвою поєднуються різні ураження печінкової паренхіми, які в подальшому здатні повністю компенсуватися або (що трапляється найчастіше) прогресувати. Провідні фахівці трактують термін «печінкова недостатність» як декомпенсацію функції печінки, яка проявляється виникненням жовтяниці, коагулопатії та печінкової енцефалопатії, яка часто переходить до коматозного стану [5-7].

Ситуація з розвитком печінкової недостатності ускладнюється значними показниками захворюваності населення України, країн СНД, Європи та світу хворобами органів гепатопанкреатодуоденальної зони, які ускладнюються обтурацією печінкових та позапечінкових жовчних проток і розвитком механічної жовтяниці, внаслідок чого суттєва кількість «ланцюгових» переважно хірургічних причин (пізні терміни госпіталізації хворих, складність діагностики, вибору адекватної тактики лікування, важкий клінічний стан хворих та ін.) обумовлюють залучення паренхіми печінки та інших органів та систем до маніфестації патологічного стану, а також спричиняють розвиток значної кількості післяопераційних ускладнень, які становлять від 10% до 52% [8-10], та летальності, показники якої дорівнюють від 3.8-46.2% [11].

Отже, лікування печінкової недостатності в купності своєї має два напрями – консервативне лікування, коли застосовуються загальноприйняті схеми комплексної фармакотерапії, та оперативне лікування, яке також супроводжується гепатотропною терапією протягом післяопераційного періоду.

В цьому аспекті вкрай небезпечно те, що за умов навіть мінімального оперативного втручання у пацієнтів з біліарним блоком подібна хірургічні маніпуляція є ускладнюючим фактором в аспекті ризику розвитку печінкової недостатності. Відомо, що протягом перших діб після відновлення жовчевідтоку клінічний стан хворого може погіршитися з розвитком печінкової недостатності [12]. Причин таких клінічних випадків багато, проте, в більшості своїй це пов'язується із залученням паренхіми печінки до запального процесу, який розвивається в організмі пацієнтів при захворюваннях органів гепатопанкреатодуоденальної зони. Певним чином, за таких умов

до маніфестації патологічного процесу в паренхімі печінки залучені патобіохімічні процеси, наслідком яких є пілсилення синтезу вельми агресивного оксиду азоту. Істотно, що за таких умов йдеться про порушення цілісності мембран клітин, а також про порушення дисбалансу в системі «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» та ймовірне пероксидне ушкодження еритроцитів. Зважаючи на все, викладене вище, ми провели серію експериментальних досліджень, метою яких є визначення патогенетичної ролі процесів ліпопероксидації, порушення функціональної активності клітинних мембран, а також синтезу оксиду азоту. Доцільність проведення експериментальних дослідів визначили тим. Що в разі виявлення певних патофізіологічних механізмів досліджуваного патологічного стану легшим має стати послідує опрощування експериментально-клінічної комплексної схеми його фармакологічної корекції.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 58 щурах-самцях лінії Вістар масою від 180 до 220 г. Щурів містили у стаціонарних умовах з природною 12-год зміною світла та темряви, вологістю 60% і температурою 22±1°C. З експериментальними тваринами працювали дотримуючись загальноприйнятих вимог по проведенню лабораторних та інших дослідів з участю тварин.

Печінкову недостатність відтворювали перев'язуванням жовчної протоки [13] у щурів, які перебували під анестезією (тіопентал натрію, 45 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Щурам проводили серединну лапаротомію, органи черевної порожнини здвигали та виділяли загальну жовчну протоку, яку перев'язували лігатурою 4-0. Після цього органи черевної порожнини тварин повертали до початкового положення та поширово ушивали операційну рану. Виділяли контрольну групу тварин (n=9), яким під анестезією проводили серединну лапаротомію та послідує ушивання операційної рани.

Після цього за тваринами спостерігали протягом 7 діб. За 12 год, 1, 2, 3, 5 та 7 після перев'язування загальної жовчної протоки передозуванням тіопенталу натрію (100 мг/кг) виводили з досліду по 7 тварин, в крові та тканинах яких проводили біохімічне дослідження.

Вміст в плазмі крові а еритроцитах щурів кінцевих продуктів ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) - визначали за методикою [14, 15]. Активність СОД визначали за рівнем інгібування відновлення нітросинього тетразолію в присутності NADH і феназинметасульфату [16]. Активність загального глутатіону визначали за методикою [17]. Вміст α-токоферолу визначали за методикою [18] в модифікації [19].

У щурів видалляли печінку та виготовляли її гомогенат. Зразки тканини печінки гомогенізували в середовищі 10 мМ трис-НCl буферу (pH=7.4) у

співвідношенні 1:9 Для отримання цільної фракції гомогенат центрифугували 10 хв при 3000 g ( $t = 0 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Супернатант використовували для визначення концентрації МДА, ДК та активності антиоксидантних ферментів - СОД, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. Вміст продуктів ПОЛ визначали за методикою [14, 15]. Активність СОД визначали методикою [16]. Активність глутатіонпероксидази визначали за швидкістю окислення глутатіону в присутності гідроперекису третинного бутилу [20], активність NADPH-глутатіонредуктази - за швидкістю відновлення окисленого глутатіону в присутності NADPH [17].

Перекисну резистентність еритроцитів (ПРЕ), яка є об'єктивним критерієм забезпеченості біологічних мембран структурними антиоксидантами [21] визначали через підрахунок відсотку гемоглобіна, який вийшов з еритроцитів при їх ушкодженні екзогенним перекиснем водню, що є складовою частиною інкубаційного середовища. Сумарну пероксидазну активність (СПА) визначали в плазмі крові за методикою, яка враховує здатність гемопротейдів у присутності перексиду каталізувати окислення бензидину з утворенням забарвлених про-

дуктів [22]. Вміст загального холестерину проводили за методом Ілька, концентрацію фосфоліпідів в крові визначали за методом тонкошарової хроматографії [23].

Суму метаболітів NO – нітритів ( $\text{NO}_2$ ) і нітратів ( $\text{NO}_3$ ) визначали в крові за допомогою реактива Грейса [24].

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричних критеріїв.  $P < 0.05$  обирали як критерій вірогідності.

**Результати та їх обговорення.** В крові щурів за умов експериментального відтворення печінкової недостатності відбувається суттєве зростання вмісту МДА та ДК, які вже через 12 год в 2 рази та в 1.7 рази, відповідно, перевищували відповідні показники в крові щурів контрольної групи ( $P < 0.01$ , табл. 1). В подальшому показники вмісту МДА та ДК продовжували суттєво зростати, сягаючи максимальних значень на 2-й добі після відтворення патологічного стану ( $P < 0.001$ ). Суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними в контрольній групі тварин зберігалися на 5-й добі дослідження (табл. 1).

**Таблиця 1.** Вміст продуктів ПОЛ та активність антиоксидантних ферментів в крові щурів в різні терміни після відтворення печінкової недостатності

Досліджувані сполуки	Контрольні щури, n=9	Вміст продуктів ПОЛ та активність антиоксидантних ферментів в різні терміни після відтворення печінкової недостатності ( $M \pm m$ ), n=7					
		12 год	24 год	2 доби	3 доби	5 діб	7 діб
Малоновий діальдегід, нмоль/л	1.44 ± 0.13	2.87 ± 0.19 ***	3.72 ± 0.26 ***	4.33 ± 0.31 ***	2.99 ± 0.24 ***	2.16 ± 0.17 **	1.71 ± 0.16
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	0.42 ± 0.06	0.71 ± 0.08 **	0.83 ± 0.08 ***	0.96 ± 0.09 ***	0.89 ± 0.10 ***	0.67 ± 0.07 *	0.52 ± 0.07
Каталаза, ум. од.	1.95 ± 0.12	1.27 ± 0.11 ***	1.12 ± 0.12 ***	1.03 ± 0.12 ***	1.19 ± 0.11 ***	1.48 ± 0.13 *	1.63 ± 0.15
СОД, од/мл	2.76 ± 0.18	1.81 ± 0.16 **	1.69 ± 0.13 ***	1.62 ± 0.14 ***	1.72 ± 0.15 ***	1.89 ± 0.18 **	2.11 ± 0.21 *
Глутатіон загальний, мМ	19.9 ± 0.7	16.2 ± 1.0 **	15.1 ± 1.0 **	13.7 ± 0.9 ***	15.3 ± 1.1 **	17.1 ± 1.1 *	17.7 ± 1.1
α-токоферол, (мкмоль/мл)	52.1 ± 3.6	40.4 ± 3.9 *	36.6 ± 3.6 **	37.1 ± 3.5 *	38.6 ± 3.7 *	43.7 ± 4.2	37.1 ± 3.5

**Примітки:** \* -  $P < 0.05$ , \*\* -  $P < 0.01$  та \*\*\* -  $P < 0.001$  – вірогідні статистичні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими значеннями в контрольній групі щурів (статистичний критерій АНОВА)

Разом із цим, в крові щурів відзначалися суттєві зменшення активності каталази, СОД, загально-го глутатіону та α-токоферолу, мінімальну активність яких було відзначено на 2-й добі досліду, після чого вираженість досліджуваних показників дещо зростала, проте, була значно більшою порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі щурів ще на 5-й добі досліду ( $P < 0.05$ , табл. 1).

В таблиці 2 наведені підсумкові дані, які свідчать про односпрямовані процеси ліпопероксидації в еритроцитах щурів після відтворення в них печінкової недостатності. Максимальну концентрацію МДА та ДК в еритроцитах крові щурів із печінко-

вою недостатністю було відзначено на 2-й добі ( $P < 0.001$ ), проте вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в контрольній групі щурів зберігалися до кінця досліду ( $P < 0.05$ ). Починаючи з 12 години після початку досліду відзначалося зменшення активності каталази (на 20%,  $P < 0.05$ ) та глутатіонредуктази (на 23%,  $P < 0.05$ ). Зменшення активності СОД (на 33%,  $P < 0.05$ ) та глутатіонпероксидази (на 41%,  $P < 0.01$ ) відбувалося через 24 год після перев'язування загальної жовчної протоки. Нормалізація активності антиоксидантних ферментів в еритроцитах відбулася на 5-й добі досліду (табл. 2).

**Таблиця 2.** Вміст продуктів ПОЛ та активність антиоксидантних ферментів в еритроцитах крові щурів в різні терміни після відтворення печінкової недостатності

Досліджувані сполуки	Контрольні щури, n=9	Вміст продуктів ПОЛ та активність антиоксидантних ферментів в різні терміни після відтворення печінкової недостатності ( $M \pm m$ ), n=7					
		12 год	24 год	2 доби	3 доби	5 діб	7 діб
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	2.0 ± 0.2	3.2 ± 0.4 *	4.7 ± 0.5 ***	4.9 ± 0.5 ***	4.1 ± 0.4 ***	3.7 ± 0.4 ***	2.9 ± 0.3 *
Дієнові кон'югати, нмоль/л	3.0 ± 0.2	4.4 ± 0.4 **	7.4 ± 0.6 ***	8.5 ± 0.9 ***	6.8 ± 0.7 ***	5.5 ± 0.6 ***	3.8 ± 0.2 *
Каталаза, мккат/мл/с	2.9 ± 0.2	2.3 ± 0.2 *	1.5 ± 0.2 ***	1.3 ± 0.2 ***	1.8 ± 0.2 **	2.3 ± 0.3	2.6 ± 0.3
СОД, ум. од.	2.4 ± 0.2	1.9 ± 0.2	1.6 ± 0.2 *	1.5 ± 0.1 **	1.8 ± 0.2 *	2.2 ± 0.2	2.1 ± 0.2
Глутатіонпероксидаза, мкмоль/хв/л	3.2 ± 0.3	2.5 ± 0.2	1.9 ± 0.2 **	2.2 ± 0.2 *	2.6 ± 0.2	2.7 ± 0.2	2.7 ± 0.2
Глутатіонредуктаза, мккат НАДФН/л	1.3 ± 0.1	1.0 ± 0.1 *	0.8 ± 0.1 **	0.8 ± 0.1 **	1.0 ± 0.1 *	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1

**Примітки:** \* -  $P < 0.05$ , \*\* -  $P < 0.01$  та \*\*\* -  $P < 0.001$  – вірогідні статистичні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими значеннями в контрольній групі щурів (статистичний критерій АНОВА)

В паренхимі печінки щурів із печінковою недостатністю простежено суттєве зростання вмісту МДА та ДК. Разом із цим в паренхимі печінки щу-

рів за умов досліджуваної патології відбувалося виражене зменшення активності СОД, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази (табл. 3).

**Таблиця 3.** Вміст продуктів ПОЛ та активність антиоксидантних ферментів в паренхимі печінки щурів в різні терміни після відтворення печінкової недостатності

Досліджувані сполуки	Контрольні щури, n=9	Вміст продуктів ПОЛ та активність антиоксидантних ферментів в різні терміни після відтворення печінкової недостатності (M±m), n=7					
		12 год	24 год	2 доби	3 доби	5 діб	7 діб
Малоновий діальдегід, мкмоль/г	2.89±0.21	4.76±0.33 ***	5.01±0.41 ***	5.47±0.37 ***	4.69±0.31 ***	3.61±0.21 *	3.14±0.23
Дієнові кон'югати, мкмоль/г	0.40±0.06	0.83±0.09 ***	0.96±0.11 ***	1.09±0.11 ***	0.71±0.09 **	0.56±0.08	0.47±0.06
СОД, од/г	1.89±0.18	1.05±0.07 **	1.03±0.08 ***	0.89±0.09 ***	1.17±0.09 **	1.29±0.05 *	1.47±0.12
Глутатіонпероксидаза, од/г	2.53±0.19	1.42±0.11 ***	1.33±0.10 ***	1.24±0.12 ***	1.82±0.06 **	2.04±0.09 *	2.30±0.10
Глутатіонредуктаза, од/г	2.69±0.12	1.83±0.09 ***	1.67±0.11 ***	1.59±0.11 ***	1.89±0.09 ***	2.11±0.11 **	2.37±0.21

**Примітки:** \* - P<0.05, \*\* - P<0.01 та \*\*\* - P<0.001 – вірогідні статистичні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими значеннями в контрольній групі щурів (статистичний критерій АНОВА)

Показники ПРЕ, СПА та вмісту загального холестерину за умов печінкової недостатності виявилися суттєво більшими, ніж в групі контрольних щурів, протягом усього перебігу досліду, причому

максимум цих показників було зареєстровано на 5-й добі досліду (P<0.001, табл. 4). Вміст загальних фосфоліпідів було зменшено проягом 7 діб проведення досліду (табл. 4).

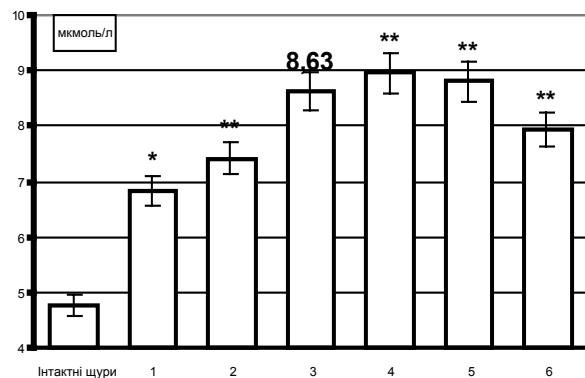
**Таблиця 4.** Динаміка змін функціональної активності та стабільності клітинних мембран щурів в різні терміни після відтворення печінкової недостатності

Досліджувані сполуки	Контрольні щури, n=9	Вміст продуктів ПОЛ та активність антиоксидантних ферментів в різні терміни після відтворення печінкової недостатності (M±m), n=7					
		12 год	24 год	2 доби	3 доби	5 діб	7 діб
Перекисна резистенція еритроцитів, %	6.1±0.6	7.5±0.8	9.3±0.8 ***	13.1±1.4 ***	19.2±1.8 ***	22.4±2.1 ***	20.1±2.0 ***
Сумарна пероксидазна активність, ум. од.	1.9±0.2	2.7±0.3 *	3.2±0.3 **	6.0±0.5 ***	7.7±0.8 ***	8.1±0.8 ***	6.9±0.71 ***
Загальний холестерин, ммоль/л	1.8±0.2	2.3±0.2	2.8±0.2 **	3.2±0.2 ***	3.9±0.4 ***	4.2±0.3 ***	3.7±0.3 ***
Загальні фосфо-ліпіди, ммоль/л	2.3±0.2	1.8±0.2	1.6±0.2 *	1.5±0.1 **	1.4±0.1 **	1.7±0.2 *	1.9±0.2

**Примітки:** \* - P<0.05, \*\* - P<0.01 та \*\*\* - P<0.001 – вірогідні статистичні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими значеннями в контрольній групі щурів (статистичний критерій АНОВА)

Перебіг експериментальної печінкової недостатності супроводжувався суттєвим збільшенням вмісту в крові тварин нітратів/нітритів, який вже через 12 год після початку досліду перевищував відповідні показники в контрольних щурів на 43% (P<0.01, рис. 1). Максимальна вираженість вмісту нітратів/нітритів в крові тварин була зареєстрована на 3-й добі досліду – 9.0±0.8 мкмоль/л, що було на 89% більше, ніж у контрольних тварин (P<0.001, рис. 1).

Отже, отримані після проведення окремих серій дослідів дані можна обговорити наступним чином. По-перше, показано підсилення процесів ліпопероксидації та зпряжене з цим пригнічення активності ферментативної та неферментативної ланки антиоксидантного захисту у щурів за умов відтворення в них печінкової недостатності. Отримані дані знаходяться у певному співвідношенні щодо результатів [25-27], які свідчать про підсилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів за умов низької патологічних процесів. По-друге, показано залучення до патологічного процесу при експериментальній печінковій недостатності клітинної частини крові - еритроцитів – та безпосередньо тканини печінки, в яких також було простежено динаміку зсуву функціональної активності в системі «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист». По-третє, принциповим та важливим вважаємо показане зростання показників ПРЕ та СПА крові за умов печінкової недостатності.



**Рис. 1.** Динаміка вмісту нітритів/нітратів в крові щурів із печінковою недостатністю.

За віссю ординат – вміст нітритів/нітратів, виражений в мкмоль/л; За віссю абсцисс – досліджуваний показник у застосованих дослідних групах щурів. 1-6 – термінові інтервали, відповідно, 12 год., 1, 2, 3, 5 та 6 діб після перев'язування загальної жовчної протоки.

**Примітки:** \* - P<0.01, \*\* - P<0.001 - вірогідні статистичні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими значеннями в контрольній групі щурів (статистичний критерій АНОВА).

З фундаментальної точки зору йдеться про об'єктивний критерій ступеня порушення зсідуючої активності крові та відносний показник забезпеченості мембранних утворень антиоксидантами (стосовно ПРЕ) і непрямий критерій наявності мембранодеструктивних процесів в еритроцитах (стосовно СПА). Про наявність мемб-

ранодеструктивних процесів за умов досліджуваної патології свідчить також зменшення вмісту загальних фосфоліпідів - основних компонентів мембранних утворень клітини. Взагалі, залучення до патологічного процесу при відтворенні печінкової недостатності еритроцитів та їх мембран свідчить як про несприятливий прогностичний критерій даної експериментальної моделі, так виявляє перспективну ланку діє фармакологічних препаратів за умов цієї моделі, які мають корегувати виявлені біохімічні порушення крові.

В останнє, отримані дані свідчать про значне зростання вмісту метаболітів NO у крові щурів за умов експериментальної моделі печінкової недостатності. Відомо, що ушкоджуюча NO обумовлена токсичними ефектами NO-похідних – N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> та ONOO<sup>-</sup> [28]. За даними низки авторів, NO-опосередкована токсичність є вельми складним біохімічним процесом, до якого залучені гальмування синтезу ДНК, інактивація мітохондрій, лізис клітинних мембран та внутрішньомембранних компонентів, “злам” нормальної функціональної активності клітин, апоптотична загибель клітин, що й безпосередньо відбувається за умов досліджуваної патології.

Резюмуючи отримані дані, слід наголосити, що перспективні фармакологічні препарати, які мають бути застосовані при комплексному лікуванні печінкової недостатності, мають спричиняти антиоксидантні, мембраностабілізуючі ефекти та пригнічувати гіперпродукцію NO.

**Висновки:** 1. Перебіг експериментальної печінкової недостатності характеризується підсиленням процесів ліпопероксидації в крові, еритроцитах та тканині печінки щурів.

2. За умов відтвореної патології відбуваються деструктивні зміни в мембранах клітин, що загалом свідчить про несприятливий перебіг захворювання.

3. У крові щурів із печінковою недостатністю зростає вміст нітратів/нітритів, що свідчить про активцію нітрергічних патофізіологічних механізмів.

4. При складанні комплексної схеми патогенетичної корекції печінкової недостатності слід обрати фармакологічні сполуки, які мають надавати гепатопротекторний, антиоксидантний, мембраностабілізуючий ефекти та пригнічувати синтез оксиду азоту.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. **Алексеева С.П.** Цирроз печени и его осложнения / С. П. Алексеева, М. А. Курышова / - Н. Новгород, 2004. - 96 с.
2. **Иванченкова Р.А.** Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р. А. Иванченкова. - М. : Атмосфера, 2006. - 307 с.
3. ICU management of acute liver failure / [Schilsky M. L., Honiden S., Arnott L., Emre S.] // Clin. Chest Med. - 2009. - Vol. 30, N 1. - P. 71 - 87.
4. **Slack A, Wendon J.** Acute liver failure Clin Med. 2011 Jun;11(3):254-8.
5. **Борисов А. Е.** Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / А. Е. Борисов. - С-Пб : Скифия, 2003. - 448 с.
6. **Шерлок Ш.** Заболевания печени и желчевыводящих путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. - М : ГЭОТАР, 1999. - 407 с.
7. **Mumtaz S.** Losses to follow-up limit conclusions regarding the efficacy of branched-chain amino acids in patients with hepatic encephalopathy / S. Mumtaz, A. C. Ford // Am. J. Gastroenterol. - 2011. - Vol. 106, N 9. - P. 1718
8. **Ничитайло М.Е.** Повреждения желчных протоков при холецистэктомии и их последствия / М. Е. Ничитайло, А. В. Скумс. - К.: Макком, 2006. - 344 с.
9. Проблема повреждений и стриктур желчных протоков в эру лапароскопической холецистэктомии / [М. Е. Ничитайло, А.В. Скумс, А.Н. Литвин и др.] // Харківська хірургічна школа. - 2009. - № 2.1. (33). - С. 150 - 156.
10. Экстренная хирургия желчных путей / [П.Г. Кондратенко, А.А. Васильев, А.Ф. Элин и др.]. - Донецк, 2005. - 434 с.
11. **Захараш Ю.М.** Діагностично-лікувальна тактика при механічній жовтяниці з використанням мініінвазивних та електрозварювальних технологій: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: спец. 14.01.03 - хірургія / Ю. М. Захараш. - Націон. ін-т хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова АМН України. - К., 2008. - 40 с.
12. Современная диагностика и тактика хирургического лечения инфицированного панкреонекроза / [Старосек В. Н., Костырной А.В., Гройзик К.Л., Колесник Е.Ю.] // Актуальные проблемы госпитальной медицины: Межд. науч.-практ. конф., 25-26 ноября 2004 г. - Севастополь, 2004. - С. 200 - 201.
13. Comparative study of macro- and microsurgical extrahepatic cholestasis in the rats / [Aller M.A., Duran M., Ortega L., Arias J.L.] // Microsurgery. - 2004. - Vol. 24, N 6. - P. 442-447.
14. **Андреева Л.И.** Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. Дело. - 1998. - № 11. - С. 41 - 46.
15. **Коган В.С.** Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В. С. Коган, О. Н. Орлов, Л. Л. Прилипко. - М. : Медицина, 1988. - 287 с.
16. **Дубинина Е.Е.** Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека / Е. Е. Дубинина, Л. А. Сальникова, Л. Ф. Ефимова // Лаб. Дело. - 1983. - № 10. - С. 30 - 33.
17. **Власова С.Н.** Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Переслегина // Лаб. Дело. - 1990. - № 8. - С. 19 - 21.
18. **Кисилевич Р.Ш.** Об определении витамина Е в крови / Р. Ш. Кисилевич, С. И. Скварко // Лабор дело. - 1972. - № 8. - С. 473 - 475.
19. **Рудакова-Шилина Н.К.** Оценка антиоксидантной системы организма / Н. К. Рудакова-Шилина, Н. П. Матюхова // Лабор. Дело. -1982. -№1. -С.19-22.
20. **Моин В.М.** Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.М. Моин // Лаб. Дело. - 1986. - № 12. - С. 724 - 727.
21. **Бенисович В.И.** Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов

- при болезни Маркиафава-Микели / В. И. Бенисович, Л. И. Идельсон // *Вопр. мед. химии.* - 1973. - Т. 19, № 6. - С. 596 – 599/
22. **Микаэлян Э.М.** Перекисное окисление липидов в эритроцитарных мембранах и крови при стрессе / Э. М. Микаэлян, А. Л. Шалджян, В. Г. Мхитарян // *Журн. эксперим. клин. мед.* - 1984. - Т. 24, № 2. - С. 123 – 130.
23. **Кучеренко Н.Е.** Липиды / Н. Е. Кучеренко, А. Н. Васильев. -К. : Вища школа, 1985. – 143 с.
24. Analysis of nitrate, nitrite and and [<sup>15</sup>N] nitrate in biological fluids / [Green L. C., Davic A. W., Golawski J. et al.] // *Anal. Biochem.* – 1982. – Vol. 126, N 1. – P. 1310 - 1138.
25. **Гоженко А.І.** До питання про стан окислюваль-но-відновних процесів у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки в динаміці виразкового процесу / А. І. Гоженко, Б. А. Насібулін, Ю. С. Кохно // *Одеський мед. журн.* - 1998. - № 1. - С. 31 – 32.
26. **Morsy M.A.** Protective effect of lisinopril on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats / M. A. Morsy // *Ind. J. Pharmacol.* 2011. – Vol. 43, N 6. – P. 652 - 655.
27. **Ко Н. J.** Hepatoprotection of Gentiana scabra Extract and Polyphenols in Liver of Carbon Tetrachloride-Intoxicated Mice / H. J. Ko, J. H. Chen, L. T. Ng // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2011. – Vol. 30, N 3. – P. 179 - 187.
28. A mechanistic analysis of nitric oxide-induced cellular toxicity / [S. Burney, S. Tamir, A. Gal, S. R. Tannenbaum] // *Nitric Oxide: Biology and chemistry.* – 1997. – Vol. 1, N 2. – P. 130 – 144.

**Вансович В.Е., Пшеничний В.И., Циповяз С.В., Вастьянов Р.С.** Изменения функциональной активности клеточных мембран, пероксидные и нитрегергические нарушения в патогенетических механизмах экспериментальной печеночной недостаточности // *Український медичний альманах.* – 2011. – Том 14, № 6. – С. 38-42.

Приводяться результати власних досліджень о патогенетической роли нарушения функциональной активности клеточных мембран, вовлечении эритроцитов в патогенетические механизмы экспериментальной печеночной недостаточности. Показано усиление процессов липопероксидации и снижение выраженности антиоксидантной защиты в крови, эритроцитах и в паренхиме печени, а также усиление синтеза эндогенного оксида азота у крыс с печеночной недостаточностью. Авторы делают вывод о том, что при составлении схемы комплексного патогенетического лечения исследуемого патологического состояния следует учесть мембранопротекторные, антиоксидантные свойства лекарственных препаратов, а также их способность тормозить синтез оксида азота.

**Ключевые слова:** патогенетические механизмы, печеночная недостаточность, эритроциты, оксид азота, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита

**Вансович В.Е., Пшеничний В.И., Циповяз С.В., Вастьянов Р.С.** Зміни функціональної активності клітинних мембран, пероксидні та нитрегергічні порушення в патогенетичних механізмах експериментальної печінкової недостатності // *Український медичний альманах.* – 2011. – Том 14, № 6. – С. 38-42.

Наводяться результати власних досліджень про патогенетичну роль порушення функціональної активності клітинних мембран, залучення еритроцитів до патогенетичних механізмів експериментальної печінкової недостатності. Показано посилення процесів ліпопероксидації та зниження вираженості антиоксидантного захисту в крові, еритроцитах і в паренхімі печінки, а також підсилення синтезу ендогенного оксиду азоту у щурів з печінковою недостатністю. Автори висловлюють, що при складанні схеми комплексного патогенетичного лікування досліджуваного патологічного стану слід врахувати мембранопротекторні, антиоксидантні властивості лікарських препаратів, а також їх здатність гальмувати синтез оксиду азоту.

**Ключові слова:** патогенетичні механізми, печінкова недостатність, еритроцити, оксид азоту, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист

**Vansovich V.Ye., Pshenichny V.I., Tsyrovvaz S.V., Vastyanov R.S.** Cellular membranes functional activity changes, peroxide and nitregergic impairments in experimental hepatic insufficiency pathogenetic mechanisms // *Український медичний альманах.* – 2011. – Том 14, № 6. – С. 38-42.

Results of own researches are given and the data about both tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1-beta on different forms of convulsive syndrome onset, development and termination are discussed. The modulatory influence of these representatives of proinflammatory cytokines on seizures onset and termination are discussed as well as their involvement into the changes of activity of some brain and cortical structures, especially, hippocampus. Authors conclude that tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1-beta can be used as medical drugs for a convulsive syndrome treatment.

**Key words:** pathogenetic mechanisms, hepatic insufficiency, erythrocytes, nitric oxide, lipid peroxidation, antioxidant defense

*Надійшла 12.09.2011 р.  
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак*