

О.Є. Кузів, Я.Я. Боднар, П.П. Кузів, Л.Ф. Климчук,  
Т.С. Завадська, Ю.Ю. Дерпак

## Ефективність корекції тетрахлорметанового гепатозу повним голодуванням

*Исследовали свободнорадикальные процессы, эндогенную интоксикацию, систему антиоксидантной защиты (АОЗ) и морфологию печени при тетрахлорметановом гепатозе (ТГ) и его коррекции полным голоданием. Установлено два звена патогенеза ТГ: метаболическое, которое сопровождается резкой активацией ПОЛ при истощении АОЗ, нарастающей эндотоксемией и ишемическое, которое усиливает процессы дистрофии и некроза гепатоцитов и нефиброобразование. Коррекция полным голоданием способствовала нормализации ПОЛ при одновременном повышении функции АОЗ, снижению уровня эндогенной интоксикации и сохранению структуры гепатоцитов, улучшая репаративные возможности и предупреждая развитие дистрофических и некротических изменений и нефиброобразование в печени при ТГ.*

### ВСТУП

Хвороби печінки є одним із найбільш розповсюджених видів патології в клініці внутрішніх хвороб. За останні десятиліття екологічні зрушення, пов'язані із науково-технічним прогресом, призвели до значного забруднення довкілля і продуктів харчування, що супроводжується стрімким зростанням частки так званих хімічних гепатозів, які виникають внаслідок кумуляції в організм різних ксенобіотиків [21]. Печінка є бар'єром на шляху надходження токсичних речовин в організм, оскільки саме в ній відбувається метаболізм і знешкодження їх, тобто, саме ця обставина є органом-мішенню при дії токсичних хімічних речовин [6, 24].

За частотою отруєнь хлоровані вуглеводи посідають друге місце серед уражень хімічними чинниками і викликають розвиток тяжких дистрофічно-некротичних змін у печінці [17].

Різні побічні ефекти і ускладнення, алергічні реакції, що викликаються медикаментозною терапією, а також мала її

ефективність спонукають до пошуку нових, немедикаментозних (еферентних) методів лікування, в тому числі й розвантажувально-дієтичної терапії.

У клінічній практиці нагромаджено певний досвід, який підтверджує виражену терапевтичну ефективність розвантажувально-дієтичної терапії при низці захворювань: психічних [16], алергічних [1], хронічних ураженнях гепатобіліарної та гастроуденальної систем [13].

Водночас, як впливає із даних літератури, ці методи лікування не знайшли достатнього експериментального обґрунтування, не розкриті патогенетичні ланки дії повного голодування на стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту, синдрому ендогенної інтоксикації та морфофункціональний стан печінки, за умов її токсичного ураження тетрахлорметаном.

Мета нашого дослідження – з'ясувати в експерименті особливості коригуючого впливу повного голодування на патогенетичні ланки ушкодження печінки тетрахлорметаном.

© О.Є. Кузів, Я.Я. Боднар, П.П. Кузів, Л.Ф. Климчук, Т.С. Завадська, Ю.Ю. Дерпак

## МЕТОДИКА

Всі дослідження на тваринах проводили з дотриманням Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Досліди виконано на 63 білих безпородних щурах масою 190–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Токсичне ураження печінки моделювали за допомогою інтоксикації щурів тетрахлорметаном, який вводили підшкірно протягом 4 діб у вигляді 50%-го розчину на олії в дозі 2 г/кг. Тварин виводили із експерименту через 1, 3 і 7 діб та через 7 діб відновленого харчування.

Матеріалами дослідження були гомогенат і тканина печінки, плазма, сироватка й еритроцити крові.

Всі дослідні тварини було поділено на групи: I – інтактні (контроль), II – з гепатозом, III – з гепатозом, але які знаходилися на повному голодуванні.

Досліджували показники активності вільнорадикального окиснення ліпідів: вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали колориметричним методом за інтенсивністю зафарбованого комплексу, який утворюється при взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою [5]; концентрацію дієнових кон'югатів – за методом, який базується на здатності екстрагованих гептанізопропіловою сумішшю гідроперекисів проявляти поглинання при  $\lambda = 232$  нм. Визначили показники системи антиоксидантного захисту: активність каталази – за методом Корольок і співавт. [11], який ґрунтується на здатності перекису водню утворювати з молібденом амонію забарвлений комплекс, який вимірювали при  $\lambda = 410$  нм; вміст церулоплазміну – за методом Джавалова та співавт. [9] при  $\lambda = 530$  нм; вміст відновленого глутатіону – за Мещишиним [14] при  $\lambda = 412$  нм.

Показники ендогенної інтоксикації визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) плазми крові, МСМ<sub>1</sub> при  $\lambda = 256$

нм (ланцюгові амінокислоти) та МСМ<sub>2</sub> при  $\lambda = 280$  нм (ароматичні амінокислоти) за Тогайбаєвим і співавт. [18]; еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) – за кількістю поглинутого барвника еритроцитарними мембранами УФ-спектрофотометрично [8].

Структурні зміни печінки на світлооптичному рівні вивчали на гістологічних препаратах, зафарбованих гематоксиліном та еозином, і напівтонких зрізах, які фарбували толуїдиновим синім.

Для субмікроскопічних досліджень забирали шматочки печінки (0,1 см x 0,1 см), фіксували у 2,5%-му розчині глутаральдегіду, постфіксували в 1%-му розчині чотириокису осмію за Мілонгом, проводили дегідратацію в спиртах і ацетоні, контрастували ураніацетатом і заливали в епоксидні смоли. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМПТ-7, контрастували цитратом свинцю за Рейнольдсом і досліджували за допомогою електронного мікроскопа ЕМВ-100ЛМ.

Отримані результати піддавали статистичному аналізу, з використанням критерію t Стьюдента. Достовірними вважали зміни при  $P < 0,05$ . Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Excel (Microsoft, USA) на PC Pentium II.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гостре отруєння тварин тетрахлорметаном супроводжується суттєвою активацією процесів вільнорадикального окиснення в плазмі крові та печінці уже на першу добу, однак найбільш вираженим воно було на 7-му добу експерименту. Так, вміст МДА в плазмі крові підвищувався у 3,4 раза, у тканині печінки – у 4,5 раза у порівнянні зі значеннями у інтактних тварин, вміст дієнових кон'югатів підвищився – у 2,7 і 2 рази відповідно.

Морфологічне вивчення печінки при отруєнні щурів тетрахлорметаном підтвердило посилення інтенсифікації вільнорадикальних процесів. У перші три доби мікро-

скопично виявляли ознаки токсичного гепатозу (жирова дистрофія на фоні вакуольної в гепатоцитах централобулярних часточок печінки), електронно-мікроскопічно – вакуолізацію, фрагментацію і лізис каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулула та структурних компонентів комплексу Гольджі, різке просвітлення матриксу і редукцію крист та руйнування оболонки більшості мітохондрій, які ставали джерелом утворення мієліноподібних структур і вакуоль. На 7-му добу експерименту виявляли перевагу некрозу гепатоцитів, який наростає від центру до периферії і викликає дисконкомплексію пластинок у часточці. Не виключено, що розвитку некрозу гепатоцитів сприяє і безпосередній вплив токсичної речовини. Дистрофія та некроз централобулярних та інтрамедіальних гепатоцитів поєднувалися з проявами регенерації. По периферії часточки збільшується кількість двоядерних гепатоцитів. На 14-ту добу в печінці інтоксикованих щурів альтеративні зміни продовжують домінувати над репаративними. Водночас спостерігається розвиток фібропластичних процесів (активація перисинусоїдних ліпоцитів (клітин Іто) і їхня трансформація в юні фібробласти), що призводить до нагромадження аморфних мікрофібрил і колагенових волокон у розширених перисинусоїдних просторах навколо васкулярних полюсів гепатоцитів, викликаючи “капіляризацію” синусоїдів і закріплюючи ішемію (рис. 1).

Тяжкість токсичного ураження печінки визначалася не тільки за інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, але й функціональним станом системи антиоксидантного захисту.

Відмічено значне виснаження останнього вже на стадії токсичних змін. Так, вміст каталази в плазмі крові зазнавав фазних змін, підвищуючись до 124 % на 7-му добу і різко знижуючись до 67 % на 14-ту добу експерименту. Проте вміст каталази і відновленого глутатіону в гомогенаті печінки перебував у зворотній залежності від інтенсивності ПОЛ, сягаючи мінімальних значень на 7-му добу досліду (41 і 62 % відповідно порівняно з інтактними тваринами).

Вміст церулоплазміну у крові тварин з токсичним гепатозом був помірно підвищеним протягом усього експерименту і достовірно не відрізнявся від такого у інтактних тварин. Отже, за гепатотоксичної дії тетрахлорметану відбувається пригнічення складових антиоксидантного захисту, за винятком церулоплазміну.

Під час дослідження виявлено зв'язок між показниками антиоксидантного захисту та вираженням деструктивних змін гепатоцитів або ступенем розвитку токсичного гепатозу. Таке пригнічення складових системи антиоксидантного захисту, ймовірно, зумовлено їх виснаженням внаслідок

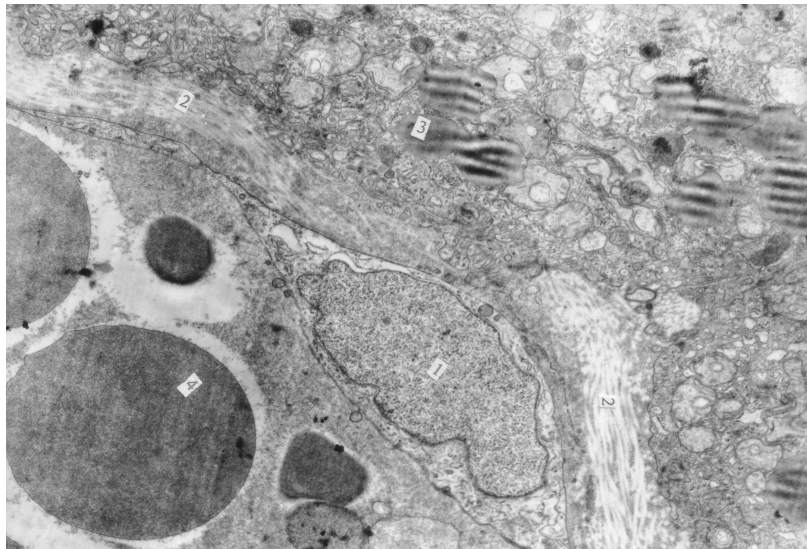


Рис. 1. Печінка щура. 7-ма доба після внутрішньом'язового введення тетрахлоретану: 1 – ендотеліоцит синусоїда, 2 – широкі поля колагенових волокон у перисинусоїдному просторі, 3 – ліпідні краплі в цитоплазмі гепатоцитів, 4 – еритроцити. x 11000

інтенсифікації ПОЛ під впливом тетрахлорметану, а також порушенням їх синтезу, спричиненого деструкцією мембранних компонентів гранулярної та агранулярної ендоплазматичної сітки, вільних рибосом і полісом цитоплазми гепатоцитів. Зважаючи на виявлені дистрофічно-некротичні зміни під впливом тетрахлорметану, можна допустити, що підвищення активності церулоплазміну крові є наслідком посиленої адаптивної активації його синтезу, спрямованого на збільшення загального фонду антиоксидантів, що мало ймовірно, за переваги деструктивних змін гепатоцитів, або зміну його катаболізму, що є більш вірогідним [12].

Розвиток токсичного гепатозу супроводжувався значними змінами стану ендогенної інтоксикації, що характеризувалося суттєвим підвищенням вмісту МСМ (таблиця), починаючи уже з 1-ї доби експерименту, найвища концентрація яких у плазмі крові була зареєстрована на 7-му добу (МСМ<sub>1</sub> – 310,0, а МСМ<sub>2</sub> – 420,5 % порівняно з інтактними), що відповідало морфологічним змінам гепатоцитів печінки і свідчило про посилення в організмі катаболізму за одночасного пригнічення функціональної активності детоксикаційної системи. Така сама тенденція відмічена щодо другого показника стану ендогенної інтоксикації ЕП. Максимальне його збільшення виявлено також на 7-му добу токсичного ураження: він був у 4 рази вищим, ніж у інтактних тварин (див. таблицю). Враховуючи те, що еритроцитарні мембрани є зразком структури елементарних біологічних мембран організму, різке збільшення їх проникності можна вважати показником дестабілізації та деструкції мембранних компонентів багатьох клітин паренхіматозних органів. Отримані результати субмікроскопічних досліджень гепатоцитів підтвердили цю тезу і довели існування зв'язку між альтерацією мембран еритроцитів і гепатоцитів.

Введення тваринам тетрахлорметану

призводить до окиснювального метаболізму отрути в мембранах ендоплазматичного ретикула. Побічним ефектом перетворень тетрахлорметану цитохромом-Р-450-залежною монооксигеназною системою є утворення агресивних радикалів СС<sub>13</sub> [20, 22]. Різка активація ПОЛ супроводжується виснаженням системи антиоксидантного захисту. Як відомо, універсальним механізмом пошкодження біомембран є активація ПОЛ, дестабілізація та деструкція біомембран клітин печінки, що супроводжується зміною їх метаболізму. У відповідь на дистрофію і некроз гепатоцитів, що посилюються ендотоксикозом, активуються процеси спотвореної регенерації, які поєднуються з мезенхімно-клітинною реакцією та інтенсивним неофіброзоутворенням. Водночас із зазначеними змінами відбувається перебудова судинного русла печінкової часточки, яка проявляється “капіляризацією” синусоїдів, зумовлена проліферацією і диференціацією клітин Іто в фібробласти, що, в свою чергу, посилює гіпоксію гепатоцитів. На 7–14-ту добу остання стає провідною ланкою в патогенезі токсичного гепатозу та посилює процеси руйнування печінкових часточок. Одночасно за зазначених умов відбувається пригнічення функціональної активності зірчастих макрофагоцитів (клітин Купфера), про що свідчить дестабілізація і деструкція мітохондрій, ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі, різке зменшення лізосом і вільних рибосом, полісом у цитоплазмі, а також мікротрубочок уздовж цитолемі макрофагоцитів.

За результатами дослідження припускаємо, що в активації клітин Іто і трансформації їх у фібробласти відіграють роль два чинники: різке зростання ПОЛ [3, 4, 7, 23] та ішемія [10, 17, 19]. Збільшення кількості клітин Іто, які ми виявляли за тетрахлорметановою інтоксикацією, напевно, доцільно розглядати як одну із ланок компенсаторно-відновних реакцій органа, оскільки вони є

основним джерелом компонентів міжклітинного матриксу, а також факторів стовбурих клітин і росту гепатоцитів, які беруть участь у репарації та диференціації печінкових клітин [23].

Зірчасті макрофагоцити, з одного боку, регулюють активність ПОЛ, а з іншого – сповільнюють або попереджують розвиток фіброзних змін у печінці, що зумовлено міжклітинними взаємодіями (клітина Іто – клітина Купфера – гепатоцит) у межах перисинусоїдної функціональної одиниці.

За однодобового голодування тварин з токсичним гепатозом спостерігалось достовірне ( $P < 0,05$ ) зменшення продуктів ПОЛ як у плазмі крові, так і в печінці, і було найнижчим на 7-му добу експерименту, наближаючись до норми на 7-му добу відновного періоду (14-та доба експерименту; див. таблицю). Інгібіція вільнорадикальних реакцій повним голодуванням запобігає виснаженню ендogenous антиоксидантів, що є однією з причин зареєстрованого покращення функціонального стану системи антиоксидантного захисту в тварин, яких утримували на повному голодуванні. Так, вміст каталази в плазмі крові на 7-му добу повного голодування знизився на 13 % у порівнянні з контролем, суттєво підвищилась її активність і вміст відновленого глутатіону в тканині печінки (див. таблицю).

Механізм пригнічення повним голодуванням ПОЛ на фоні тетрахлорметанового гепатозу, ймовірно, реалізується двома шляхами: перший – зменшенням матеріалу для пероксидації та редукцією гранулярної ендоплазматичної сітки гепатоцитів, другий – активовані клітини Купфера,

пригнічуючи активність цитохром-Р-450-залежних монооксигеназ, уповільнюють процеси токсифікації тетрахлорметану [15]. Зменшення пероксидації мембранних компонентів гепатоцитів, що підтверджується нашими субмікроскопічними дослідженнями, покращує метаболізм гепатоцитів, а це проявляється суттєвим зниженням ендogenous інтоксикації та ЕП, яке реєструється уже через 24 год утримання від їжі, проте найбільш вираженим воно було на 7-му добу ( $MCM_1$  – на 39,0,  $MCM_2$  – на 33,5, ЕП – на 54,2 % у порівнянні з контролем).

Стабілізація клітинних і внутрішньоклітинних мембран гепатоцитів унаслідок зменшення ПОЛ супроводжується поліпшенням структури мітохондрій та активацією синтетичних процесів у гепатоцитах, що знайшло своє відображення в структурі печінки. Світлооптично це проявлялося в різкому зменшенні кількості клітин із дистрофією та некротизованих, збільшенням числа двоядерних і великих із світлими гіпохромними ядрами гепатоцитів на

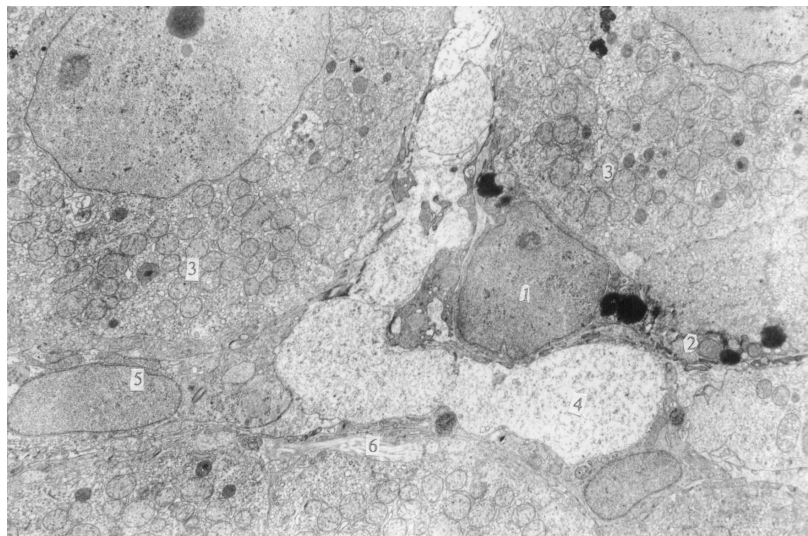


Рис. 2. Печінка щура. 7-ма доба поєднаної дії повного голодування і тетрахлоретану: 1 – перисинусоїдний ліпоцит; 2 – перисинусоїдний простір; 3 – гепатоцит; 4 – просвіт синусоїда; 5 – ендотеліоцит; 6 – колагенові фібрили в перисинусоїдному просторі. x 8000

## Вплив повного голодування на біохімічні показники плазми крові і тканини печінки тварин у динаміці тетрахлорметанового гепатозу (M±m)

Показник	Контроль	1 доба			3 доби			7 днів			14 днів		
		Гепатоз	Гепатоз і голод	Гепатоз і голод	Гепатоз	Гепатоз і голод	Гепатоз і голод	Гепатоз	Гепатоз і голод	Гепатоз і голод	Гепатоз	Гепатоз і голод	Гепатоз і голод
Малоний діальдегід плазма, мкмоль/л	5,01±0,14	8,11±0,21**	5,51±0,11*##	14,85±0,14**	12,45±0,27**##	16,93±0,19**	10,97±0,21**##	13,10±0,91**	5,34±0,33##				
печінка, мкмоль/кг	47,62±0,41	81,91±1,01**	57,65±1,06**##	157,15±1,17**	134,77±1,09**##	217,01±1,25**	99,31±1,17**##	121,03±1,19**	48,72±1,21##				
Дієнові кон'югати плазма, x10 <sup>3</sup> ум.од./л	1,81±0,05	2,21±0,18	1,32±0,03**##	4,92±0,26**	3,00±0,03**##	5,10±0,32**	2,63±0,11**##	3,71±0,39**	2,10±0,15#				
печінка, x10 <sup>3</sup> ум.од./кг	5,87±0,19	6,37±0,13	3,61±0,09**##	11,90±0,01**	9,26±0,07**##	14,97±1,01**	9,85±0,71**	12,96±0,91**	7,26±0,39**##				
Каталаза плазма, кат/л	0,21±0,01	0,27±0,03*	0,25±0,01*	0,25±0,07	0,22±0,03	0,30±0,09	0,25±0,03*#	0,14±0,03*	0,20±0,03				
печінка, кат/кг	6,62±0,07	5,48±0,11*	6,00±0,21#	3,71±0,12**	4,73±0,11**##	2,69±0,02**	5,99±0,15**##	4,37±0,19**	6,71±0,37##				
Церулоплазмін плазма, г/л	0,23±0,01	0,27±0,04	0,26±0,03	0,32±0,02*	0,32±0,06	0,36±0,07	0,30±0,12	0,31±0,05	0,24±0,07				
Відновлений глутатіон печінка, мкмоль/кг	3,51±0,31	2,71±0,27	3,07±0,09	2,31±0,13*	2,79±0,11*#	2,17±0,19*	3,21±0,11##	2,74±0,10*	3,49±0,17#				
Молекули середньої маси у плазмі, ум.од.													
при λ = 256 нм	0,250±0,003	0,437±0,010**	0,264±0,020##	0,700±0,030**	0,522±0,050**##	0,775±0,070**	0,473±0,010**#	0,621±0,050**	0,261±0,010##				
при λ = 280 нм	0,039±0,006	0,105±0,009**	0,065±0,007*#	0,144±0,007**	0,110±0,001**#	0,164±0,001**	0,109±0,003**##	0,125±0,002**#	0,041±0,002#				
Еритроциттарний індекс інтоксикації, %	34,17±0,31	88,84±1,33**	78,51±1,03**##	113,26±1,07**	65,51±0,90**##	140,44±2,05**	63,31±1,41**##	92,25±1,07**	36,31±0,98##				

\* P&lt;0,05, \*\*P&lt;0,001 порівняно з контролем, #P&lt;0,05; ##P&lt;0,001 порівняно зі значеннями у тварин з наркозом.

периферії часточок. Субмікроскопічно в цитоплазмі гепатоцитів виявляли значну кількість елементів гранулярної та агранулярної ендоплазматичної сітки, пероксисом. Мітохондрії з добре збереженими мембранними компонентами локалізувалися впритул до каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, що відображало тісний зв'язок між ендоплазматичною сіткою та мітохондріями. Частіше зустрічалися темні гепатоцити. Таким чином, під впливом повного голодування у тварин з токсичним гепатозом виявлені гістоструктурні зміни печінки, які свідчать про стимуляцію компенсаторно-адаптаційних процесів, покращення і відновлення білково-синтетичної функції і енергетичного обміну в гепатоцитах і мікроциркуляції (рис. 2).

Отже, проведені дослідження показали, що повне голодування на фоні тетрахлорметанового ураження печінки здатне ефективно нормалізувати низку показників активності ПОЛ гальмуванням продукції вільних радикалів, зберігаючи вміст антиоксидантних ензимів, знижувати показники синдрому ендогенної інтоксикації. Ці позитивні метаболічні зсуви зумовлені різким зменшенням альтераційних проявів за одночасної вираженої стимуляції репаративних процесів у печінці. Повне голодування затримує процес “капіляризації” синусоїдів, що усуває другу ланку патогенезу тетрахлорметанового гепатозу – ішемію. Процес фібринолізу ми пов'язуємо із активацією зірчастих макрофагоцитів.

## ВИСНОВКИ

1. Повне голодування тварин із тетрахлорметановим гепатозом спричиняє пригнічення ПОЛ за одночасної нормалізації показників антиоксидантного захисту й ендогенної інтоксикації.

2. Морфологічні зміни печінки при тетрахлорметановому гепатозі на фоні повного голодування свідчать про пригні-

чення розвитку альтерації за одночасної стимуляції реституційної репарації гепатоцитів у поєднанні із затримкою розростання сполучної тканини внаслідок підвищеної функціональної активності зірчастих макрофагоцитів, за одночасної нормалізації морфофункціонального стану клітин Іто.

3. Виявлені морфофункціональні зміни печінки за впливу повного голодування на фоні тетрахлорметанового гепатозу можна вважати теоретичним підґрунтям для клінічної апробації немедикаментозної корекції проявів токсичного ураження органа.

**O.Ye. Kuziv, Ya.Ya. Bodnar, P.P. Kuziv,  
L.F. Klimchuk, T.S. Zavadska, Yu.Yu. Derpak**

## EFFECT OF CORRECTION OF TETRACHLORMETHANE HEPATOSIS BY COMPLETE FASTING

Processes of free radical lipid oxidation (FLI), endogenic intoxication, antioxidant protection system (AOP) and morphology of a liver at tetrachlormethane hepatitis and its correction by a complete fasting have been assessed. Two chains of pathogenesis of tetrachlormethane hepatitis have been determined: the metabolic chain that is accompanied by sharp activation of free radical lipid oxidation under emaciation of antioxidant protection system and increasing endotoxemia; and the ischemic chain that enhances the processes of dystrophy and necrosis of hepatocytes and neofibrous formations. The correction by a complete fasting promoted normalization of free radical lipid oxidation at simultaneous rising of antioxidant protection system function, decreasing of a level of endogenic intoxication and conservation of hepatocytes' structure, improving recovering possibilities and prevents dystrophic and necrotic changes and neofibrous formations in the liver at tetrachlormethane hepatitis.

*I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Архий Э.И. Разгрузочно-диетическая терапия больных сочетанной патологией органов пищеварения с аллергическими осложнениями. – Ужгород, 1997. – 403 с.
2. Арчаков А.И., Карузина И.И. Окисление чужеродных соединений и проблемы токсикологии // Вестн. АМН СССР. – 1988. – № 1. – С. 14–23.
3. Батыршина Г.Ф. Перспектива применения антиоксидантов при репаративной регенерации // Морфология (Материалы V конгр. междунаrod. ассоциации

- морфологов). – 2000. – **117**, № 3. – С. 19–20.
4. Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Саратиков А.С. Гепатопротекторные механизмы действия простагландин Е // Эксперим. и клин. фармакология. – 1997. – **60**. – С. 78–82.
  5. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
  6. Гонський Я.І., Кубант Р.М. Корекція порушень вільнорадикальних процесів у щурів з токсичним ураженням печінки за допомогою металокомплексів // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина». – 2001. – Вип. 15. – С. 6–10.
  7. Гордієнко А.Д., Левченко В.В., Смршова Н.Б. Вплив нового комбінованого фосфоліпідного гепатопротектора ліпофену на процеси фіброзоутворення в печінці щурів при хронічному гепатиті // Одес. мед. журн. – 2002. – № 2 (70). – С. 6–8.
  8. Горячковский А.М. Справочное пособие по клинической биохимии. – Одесса: ОКФА, 1994. – 415 с.
  9. Джалалов А.Д., Максимов В.А. Диагностическая ценность определения церулоплазмينا и трансферина при некоторых острых и хронических заболеваниях печени // Терап. архив. – 1982. – № 2. – С. 57–59.
  10. Киясов А.П., Гумерова А.А. Закономерности активации клеток Ито // Морфология (Материалы VI конгр. междунаrod. ассоциации морфологов). – 2002. – **121**, № 2–3. – С. 71.
  11. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
  12. Костюк В.А. Роль ковалентного связывания и перекисного окисления липидов в повреждении печени четыреххлористым углеродом // Биохимия. – 1991. – **56**, вып. 10. – С. 1878–1885.
  13. Кузів П.П. Разгрузочно-диетическая терапия некоторых хронических заболеваний гепатобилиарной и гастродуоденальной зон: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1993. – 43 с.
  14. Мешишин И.Ф. Влияние этония на состояние глутатионовой системы печени при токсическом гепатите // Фармакология и токсикология. – 1998. – **52**, № 3. – С. 80–82.
  15. Михалків М.М. Корекція біохімічних змін у тварин з ураженнями печінки // Мед. хімія. – 2001. – **2**, № 2. – С. 59–61.
  16. Николаев Ю.С., Бабенков Г.И. Краткая история развития лечения голодом и медико-биологическая характеристика. – В кн.: Разгрузочно-диетическая терапия бронхиальной астмы. – Л., 1978. – С. 6–17.
  17. Садовникова В.В., Садовникова И.В., Иванова Н.Л. Морфологические изменения в печени крыс при токсическом медикаментозном гепатите и стимуляции репаративных процессов // Морфология. – 2001. – **120**, № 6. – С. 63–65.
  18. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. и др. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
  19. Хасанов Р.Р., Васильева Г.Р., Плечева Д.В. Морфофункциональные изменения печени и селезенки при действии гепатотропных ядов // Морфология (Материалы VI конгр. междунаrod. ассоциации морфологов). – 2002. – **121**, № 2–3. – С. 166–167.
  20. Goel M.R., Shara M.A., Stohs S.J. Induction of lipid peroxidation by hexachlorocyclohexane, carbon tetrachloride and hexachlorobenzene in rats // Bull. Environ. Contam. and Toxicol. – 1988. – **40**, № 2. – P. 255–262.
  21. Lonsdale Devrick. Free oxygen radicals and disease // Year Nutr. Med. – 1986. – P. 85–113.
  22. Maziasz T.L., Lui J., Madhu C. et al The differential effects of hepatotoxicants on the sulfation pathway in rats // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1991. – **110**, № 3. – P. 365–373.
  23. Schimidt C., Bladt F., Goedecke S. et al. Роль клітин Іто в регенерації печінки // Nature. – 1995. – **373**, № 6516. – P. 699–702.
  24. Sheweita S., El-Gabar M., Bastawy M. Carbon tetrachloride changes the activity of cytochrome P-450 system in the liver of male rats: role of antioxidants // Toxicology. – 2001. – **169**, № 2. – P. 83–92.

*Терноп. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського*