

УДК 616-099:547.263:517.112.385.2-092.9

Ф.И.ВИСМОНТ, В.В.ЛОБАНОВА

**РОЛЬ КЛЕТОК КУПФЕРА И L-АРГИНИН-НО СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССАХ
ДЕТОКСИКАЦИИ И РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У КРЫС ПРИ
ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

patfiz@bsmu.by

УДК 616-099:547.263:517.112.385.2-092.9

Висмонт Ф.И., Лобанова В.В. Роль клеток Купфера и L-аргинин-NO системы в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической алкоголизации // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. 2017. № . с.

В опытах на крысах показано, что активность процессов детоксикации и выраженность оксидативного стресса при хронической алкогольной интоксикации зависит от активности клеток Купфера и L-аргинин-NO системы, процессов образования монооксида азота. Хроническая этаноловая интоксикация сопровождается активацией клеток Купфера, угнетением процессов детоксикации, повышением содержания в крови и печени продуктов перекисного окисления липидов, а также в плазме крови уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, активности аланин- и аспаратаминотрансфераз. Угнетение активности купферовских клеток гадолиния хлоридом, как и депрессия NO-синтазы метиловым эфиром N^G-нитро-L-аргинина, ослабляют токсическое действие этанола на печень, а также развитие характерных изменений в процессах перекисного окисления липидов, детоксикации, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, активности аланин- и аспаратаминотрансфераз в плазме крови и температуры тела при хронической алкоголизации крыс. Активность клеток Купфера и L-аргинин-NO системы, процессов образования монооксида азота являются важными факторами в механизмах реализации влияния этанола на процессы детоксикации и перекисного окисления липидов в печени.

Ключевые слова: клетки Купфера, L-аргинин-NO система, монооксид азота, хроническая этаноловая интоксикация, детоксикация, гадолиния хлорид, перекисное окисление липидов.

Ил. 1 Библиогр. – 15 назв.

F.I.VISMONT, V.V.LOBANOVA

**ROLE OF KUPFFER CELLS AND L-ARGININE-NO SYSTEM IN DETOXICATION PROCESSES
AND OXIDATIVE STRESS IN RAT'S LIVER WITHIN CHRONIC ALCOHOLIZATION**

Belarusian State Medical University, Minsk

Summary

In experiments on rats it was shown, that detoxication processes activity and level of oxidative stress within chronic ethanol intoxication depends on Kupffer cells functional state and L-arginine-NO system activity, nitric oxide production. Chronic ethanol intoxication causes Kupffer cells activation, depression of detoxication processes, increase in content of lipid peroxidation products in blood and liver,

level $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ and the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in plasma. Inhibition of Kupffer cells activity by gadolinium chloride, as NO-synthase activity by L-NAME, reduces toxic effect of ethanol on the liver, as well as the development of typical changes in the processes of lipid peroxidation, detoxication, levels of $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ in blood plasma in rats with chronic alcohol intoxication. Functional state of Kupffer cells and L-arginine-NO system activity, nitric oxide production is the important factors of realization ethanol influence on detoxication and peroxidation processes in the liver.

Key words: Kupffer cells, L-arginine-NO system, nitric oxide, chronic ethanol intoxication, detoxication, gadolinium chloride, lipid peroxidation.

Введение. Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии, патологии приводящей к сокращению продолжительности жизни и отрицательно сказывающейся на состоянии здоровья. Проблема алкоголизма, алкогольного повреждения печени становится не только одной из актуальнейших проблем современной медицины, но и важной государственной проблемой.

Заболеваемость и смертность при регулярном потреблении алкогольных напитков связана с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека и в первую очередь, печень [1]. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что токсические метаболиты этанола, активация процессов ПОЛ, развитие оксидативного (окислительного) стресса вносят весомый вклад в поражение печени, вызванное этанолом [1, 2].

Степень выраженности цитолитического синдрома, как показано рядом авторов, напрямую связана с реактивностью печеночных макрофагов – клеток Купфера (КК) [3, 4]. Показана значимость КК в оксидативном стрессе [5, 6, 7], и особенно в избыточной продукции различных активных цитотоксических веществ, в частности монооксида азота (NO) [4]. В тоже время исследования по выяснению значимости КК в механизмах алкогольного повреждения печени малочисленны и находятся в стадии накопления фактов. Данные о роли КК и L-аргинин-NO системы, ответственной за образование NO [8], в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса при алкогольной интоксикации вообще отсутствуют, хотя их участие в этих процессах вполне закономерно.

Целью работы было выяснение роли КК и NO в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса в печени у крыс при хронической этаноловой интоксикации.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на 112 взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 180 – 220 г. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось Нормами кормления лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

Модель хронической алкогольной интоксикации воспроизводили путем ежедневного интрагастрального введения животным 30% раствора этанола (из расчета 3,5 г 92% этанола на кг массы) в течение 60 дней. Селективную депрессию КК вызывали у животных введением внутривентрикулярно водного раствора гадолиния хлорида (GdCl_3 , Sigma, США) в дозе 10 мг/кг [7, 9].

Для выяснения значимости NO в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса при этаноловой интоксикации использовали неселективный блокатор NO-синтазы – метиловый эфир N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME). L-NAME (Sigma, USA) вводили крысам внутривенно в дозе 25 мг/кг. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO₃⁻/NO₂⁻) [10].

В связи с тем, что в литературе имеются данные о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8 – 12 часов утра).

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), степени токсичности крови (СТК) и содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ). У крыс о ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутривенно) судили по времени нахождения животных в положении на боку. Определение содержания в крови СМ проводили методом кислотного осадения, разработанным В.М. Моиним и соавт. [11], СТК способом, предложенным О.А. Радьковой и соавт. [12]. Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в плазме крови проводили динитрофенилгидразиновым методом. Концентрацию общего белка и альбуминов в плазме определяли рефрактометрическим методом.

Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ). Концентрацию МДА, ДК и ОШ определяли спектрофотометрическим методом М. Mihara, M. Uchiyama [13], В.А. Костюка [14] и В.Л. Fletcher et al. [15] соответственно.

Ректальную температуру измеряли электротермометром ТПЭМ-1. Взятие для исследований крови и ткани печени у животных проводилось за возможно минимальное время после декапитации. Декапитацию производили через один час после последнего введения этанола (опыт) или физиологического раствора (контроль).

Все эксперименты выполнены в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 г. и «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и иных научных целях» от 18.03.1986 г. и ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №56 от 28.03.2008 г.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакетов прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica 8.0», «Microsoft Office Excell 2000», «Graph Pad Prism4». Анализ различий между двумя независимыми группами по количественным показателям, распределение которых статистически значимо не отличалось от нормального, проводили с

использованием *t*-критерия Стьюдента в модификации Уэлча (Welch's test). Данные для количественных показателей представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($\bar{X} \pm S_x$), для качественных показателей в виде процентов. Различия между экспериментальными группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в условиях хронической этаноловой интоксикации у крыс угнетаются процессы детоксикации, снижается температура тела, концентрация общего белка и альбуминов, повышается уровень $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, активность АлАТ и АсАТ в плазме крови, а также активируются процессы ПОЛ в крови и печени. Смертность животных через 60 дней ежедневного интрагастрального введения этанола составила 14%.

Так, через 60 суток после ежедневного введения в желудок этанола ректальная температура у животных снижалась на $1,1 \pm 0,14^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=20$). Выявлено, что у животных в этих условиях повышается в плазме крови уровень СМ и СТК. Концентрация СМ повышалась на 38,5% ($p < 0,05$, $n=10$), а СТК была выше на 57,8% ($p < 0,05$, $n=10$), по сравнению с животными в контроле (через 60 дней после ежедневного интрагастрального введения физ.раствора). ПНС после хронической заправки этанолом возрастала, по сравнению с животными контрольной группы, на 24,5% ($p < 0,05$, $n=7$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контроле (ежедневное интрагастральное введение физ. раствора в течение двух месяцев, $n=10$) составили соответственно $0,69 \pm 0,012$ г/л, $1,3 \pm 0,11$ ед. и $27,8 \pm 3,22$ мин.

Опыты показали, что хроническая алкоголизация приводит к снижению в плазме крови концентрации общего белка до $56,6 \pm 1,5$ г/л (на 12,2%, $p < 0,05$, $n=8$). Содержание альбуминов снижалось до $13,5 \pm 1,1$ г/л (на 28,7%, $p < 0,05$, $n=8$). Активность АлАТ и АсАТ, важнейших показателей тяжести поражения печени, в крови у алкоголизированных животных, по сравнению с соответствующим контролем, повышалась на 488,5% ($p < 0,05$, $n=8$) и 196,3% ($p < 0,05$, $n=8$) и составляла $2,71 \pm 0,13$ и $1,77 \pm 0,16$ мккат/л соответственно.

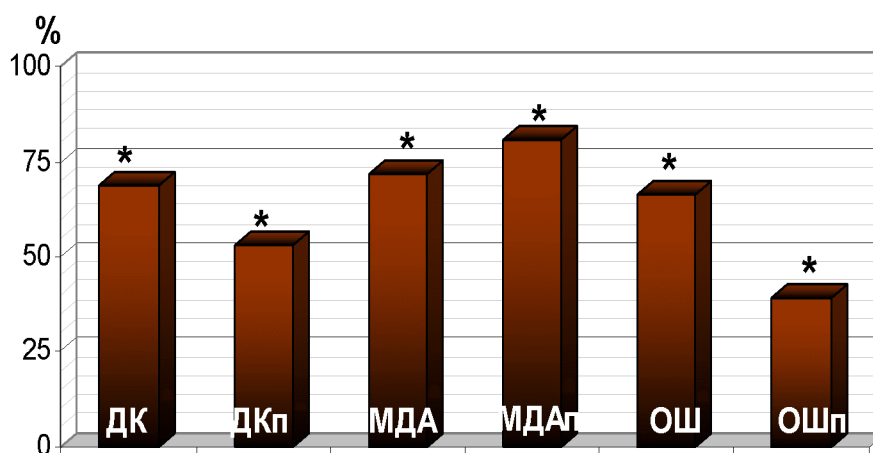
Обнаружено, что действие этанола в организме у животных в течение 60 дней сопровождается повышением в плазме крови уровня ДК, МДА и ОШ на 39,3% ($p < 0,05$, $n=7$), 58,5% ($p < 0,05$, $n=8$) и 50,8% ($p < 0,05$, $n=7$) соответственно. В печени содержание ДК возрастало на 29,3% ($p < 0,05$, $n=7$), МДА на 36,5% ($p < 0,05$, $n=7$) и ОШ на 23,3% ($p < 0,05$, $n=7$). У крыс контрольной группы (физ.раствор интрагастрально ежедневно 60 дней, $n=8$) содержание ДК, МДА и ОШ в плазме крови составляло соответственно $0,59 \pm 0,051$ D₂₃₃/мл, $0,71 \pm 0,058$ мкМоль/мл и $5,4 \pm 0,52$ ЕД/мл, а в печени $14,5 \pm 1,38$ D₂₃₃/г. ткани, $17,1 \pm 0,71$ мкМоль/г.ткани и $136,4 \pm 13,5$ ЕД/г.ткани.

Выявлено, что в условиях хронической этаноловой интоксикации у животных изменяется в плазме крови концентрация $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ – конечных продуктов деградации NO [8, 10]. Интрагастральное введение этанола через 60 дней алкоголизации, приводило у крыс ($n=8$) к повышению в плазме крови уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 79,1% ($p < 0,05$) и который составлял $11,02 \pm 1,34$ мкМоль/л.

Действие в организме у крыс GdCl_3 (10 мг/кг внутривентриально один раз в неделю в течение 60

дней, n=8) достоверно не сказывалось на показателях детоксикации, содержании продуктов ПОЛ в плазме крови и печени, а также активности АлАТ и АсАТ плазмы крови. У крыс контрольной группы (получавших интрагастрально 1 раз в неделю физ.раствора в течение 60 дней, n=7) активность АлАТ и АсАТ в плазме крови составляла соответственно $0,56 \pm 0,04$ и $0,69 \pm 0,05$ мккат/л, а у животных опытной группы (n=8), получавших один раз в неделю внутривнутрибрюшинно водный раствор $GdCl_3$ в течение 60 дней, была равна $0,49 \pm 0,01$ и $0,63 \pm 0,03$ мккат/л соответственно.

Опыты показали, что хроническая алкогольная интоксикация у крыс, которым предварительно, за 12 час до интрагастрального введения этанола, вводили один раз в неделю в течение 60 дней внутривнутрибрюшинно ингибитор КК $GdCl_3$ (10 мг/кг), сопровождается менее выраженными изменениями в процессах детоксикации и содержании продуктов ПОЛ в крови и печени животных (рис.), а также менее значимым повышением уровня АлАТ, АсАТ, NO_3^-/NO_2^- в плазме крови и температуры тела.



* - изменения достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$) - $GdCl_3$ 10мг/кг внутривнутрибрюшинно 1 раз в неделю и физ.р-р. интрагастрально ежедневно, 60 дней (n=8); n – число животных

Рисунок – Изменение (в % по отношению к контролю) содержания ДК, МДА и ОШ в плазме крови и печени у крыс с хронической этаноловой интоксикацией в условиях депрессии КК ($GdCl_3$)

Так, концентрация ДК в печени опытных животных была на 49,2% ($p < 0,05$, n=8), а в плазме крови на 35,5% ($p < 0,05$, n=8) меньше чем у животных контрольной группы (внутрибрюшинное введение физ.раствора и хроническая алкоголизация, n=8). Содержание МДА в печени в этих условиях было меньше на 24,1% ($p < 0,05$, n=7), а в плазме крови на 29,7% ($p < 0,05$, n=8). Уровень ОШ был ниже в печени и в плазме крови соответственно на 52,2% ($p < 0,05$, n=7) и 34,1% ($p < 0,05$, n=8).

Установлено, что в результате ежедневного интрагастрального введения 30% раствора этанола в течение 60 дней уровень СМ в плазме крови и степень ее токсичности у крыс, которым 1 раз в неделю в течение 2 месяцев предварительно за 12 часов до введения этанола, внутривнутрибрюшинно вводили раствор $GdCl_3$ (10 мг/кг), были ниже по сравнению с контрольными (этанол интрагастрально

ежедневно и физ.раствор внутривнутрибрюшинно 1 раз в неделю в течение 60 дней) на 25,2% ($p < 0,05$, $n=8$) и 28,5% ($p < 0,05$, $n=8$) соответственно. ПНС (гексенал внутривнутрибрюшинно 100 мг/кг) у крыс в условиях опыта уменьшалась по сравнению с животными контрольной группы на 27,1% ($p < 0,05$, $n=9$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс ($n=8$) в контроле (этанол интрагастрально ежедневно и физ.раствор внутривнутрибрюшинно 1 раз в неделю в течение 60 дней) составили $1,13 \pm 0,029$ г/л, $2,8 \pm 0,32$ ед. и $35,2 \pm 3,68$ мин соответственно.

Активность АлАТ, АсАТ и уровень $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови у опытных животных ($n=8$) по сравнению с контрольными (внутрибрюшинное введение физ.раствора и хроническая алкоголизация) были ниже на 65,5% ($p < 0,05$), 42,3% ($p < 0,05$) и 45,8% ($p < 0,05$) и составляли $1,21 \pm 0,05$ мккат/л, $1,07 \pm 0,10$ мккат/л и $5,05 \pm 0,53$ мкМоль/л соответственно. Снижение температуры тела составляло $0,5 \pm 0,12^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$).

Выявлено, что действие в организме ингибитора NO-синтазы L-NAME (ежедневное внутривнутрибрюшинное введение в течение 60 дней) в дозе 25 мг/кг – дозе не влияющей на температуру тела не приводит к достоверному изменению содержания основных продуктов ПОЛ в крови и печени.

Установлено, что действие этанола у крыс, в условиях предварительной (за 30 мин до интрагастрального введения животным этанола в течение 60 дней) инъекции в организм животным L-NAME, по сравнению с контрольной группой животных, ведет к менее выраженному угнетению процессов детоксикации. ПНС, уровень СМ в плазме крови и СТК у опытных крыс ($n=9$), подвергшихся хронической алкоголизации, по сравнению с животными контрольной группы (внутрибрюшинное введение физ.раствора и хроническая алкоголизация) были ниже на 27,1% ($p < 0,05$), 48,3% ($p < 0,05$) и 24,2% ($p < 0,05$) соответственно, а содержание альбумина и общего белка – выше на 19,3% ($p < 0,05$), и 12,7% ($p < 0,05$). Активность АлАТ и АсАТ плазмы крови у крыс, подвергшихся хронической алкоголизации в условиях действия в организме животных ингибитора NO-синтазы по сравнению с животными контрольной группы были ниже соответственно на 37,5% ($p < 0,05$, $n=7$) и 48,8% ($p < 0,05$, $n=7$), а содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ – на 39,1% ($p < 0,05$, $n=7$).

Обнаружено, что хроническая этаноловая интоксикация у крыс ($n=9$), предварительно получивших L-NAME по сравнению с животными контрольной группы приводит к менее значимому повышению уровня ДК, а именно к уменьшению количества ДК в печени на 39,2% ($p < 0,05$), а в плазме крови на 28,6% ($p < 0,05$). Концентрация МДА в печени в этих условиях снижалась на 27,6% ($p < 0,05$), в плазме крови на 30,3% ($p < 0,05$). Уровень ОШ снижался в печени и в плазме крови соответственно на 50,5% ($p < 0,05$) и 36,7% ($p < 0,05$).

Выявленные особенности изменений детоксикационной функции печени и в процессах ПОЛ в крови и печени, а также уровня в плазме крови $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ при хронической алкогольной интоксикации в условиях функциональной недостаточности КК, дали основания предположить, что активность КК определяет выраженность процессов детоксикации и оксидативного стресса при хронической алкогольной интоксикации. Учитывая, что как депрессия КК GdCl_3 , так и угнетение NO-

синтазы L-NAME ослабляет гепатотоксическое действие этанола, а также его угнетающее влияние на процессы детоксикации и активность процессов ПОЛ, были основания полагать, что продукция КК NO может иметь значение в реализации влияния этанола на процессы детоксикации и ПОЛ в печени.

Выводы.

1. Хроническая этаноловая интоксикация сопровождается у крыс активацией клеток Купфера, L-аргини-NO системы, угнетением процессов детоксикации, повышением содержания в крови и печени продуктов перекисного окисления липидов, а также в плазме крови уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, активности аланин- и аспаратаминотрансфераз.

2. Угнетение активности клеток Купфера хлоридом гадолиния, как и депрессия NO-синтазы L-NAME, ослабляют токсическое действие этанола на печень, а также развитие характерных изменений в процессах перекисного окисления липидов, детоксикации, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, активности аланин- и аспаратаминотрансфераз в плазме крови и температуры тела при хронической алкоголизации крыс.

3. Активность клеток Купфера и L-аргини-NO системы, процессов образования NO играют существенную роль в механизмах реализации влияния этанола на процессы ПОЛ и детоксикации в печени у крыс.

Литература

1. Буко, В.У. Метаболические последствия алкогольной интоксикации / В.У.Буко, О.Я.Лукивская, А.М.Хоха // Минск.– 2005. – 208 с.

2. Moncada, C. Ethanol-derived immunoreactive species formed by free radical mechanisms./ C.Moncada, V. Torres, G. Varghese, E. Albano, and Y. Israel //Mol. Pharmacol. – 1994. – Vol. 46. – P. 786-791.

3. Маянский, Д.Н. Клетки Купфера и патология печени: обзор / Д.Н. Маянский // Патологическая физиология. – 1985. – №4. – С. 80-86.

4. Тейлор, Б.С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б.С.Тейлор, Л.Х.Аларсон, Т.Р. Биллиар // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 905-923.

5. Висмонт, Ф.И. О роли клеток Купфера и гепатоцитов в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и регуляции температуры тела / Ф.И.Висмонт, С.А.Артюшкевич // Белорусский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, №3. – С. 45-47.

6. Висмонт, Ф.И. Роль клеток Купфера и α_1 -антитрипсина плазмы крови в регуляции детоксикационной функции печени, формировании тиреоидного статуса и терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии / Ф.И.Висмонт, М.А. Глебов // Медицинский журнал. – 2013. – №4 (46). – С.54-57.

7. Tapra, G. Kupffer cells function in thyroid hormone-induced liver oxidative stress in the rat / G.Tapra, I.Pepper, G.Smok, L.A.Videla // Free Radic. Res. – 1997. – Vol. 26(3). – P. 267-279.

8. Scibior, D. Arginine – metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czczot // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2004. – Vol. 58. – P. 321-332.
9. Volmar, B. Modulation of Kupfer cells activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats / B. Volmar, D. Rettinger, G.A. Wanner // *Shock*. – 1996. – Vol. 6. №6. – P. 434-441.
10. Moshage, H. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation / H. Moshage, B. Kok, J.R. Huizenga, P.L. Jansen // *Clin. Chem.* – 1995. – Vol. 41, № 6. – P. 892-896.
11. Моин, В. М. А.с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях / В.М.Моин, В.В.Николайчик, В.В.Кирковский // *Открытия. Изобретения.* – 1987. – № 41. – С. 415.
12. Радькова, О.А. А.с. 1146570 СССР, МКИ б 01 № 1/28. Способ определения токсичности биологических жидкостей / О.А.Радькова, Г.А.Бояринов, И.Н.Балишина // *Открытия. Изобретения.* – 1985. – № 11. – С. 616.
13. Mihara, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Mihara, T. Uchiyama // *Analyt. Biochem.* – 1978. – Vol. 86. – N1. – P. 271-278.
14. Костюк, В.А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В.А.Костюк // *Вопросы мед. химии.* – 1984. – № 4. – С. 125-127.
15. Fletcher, B.L. Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsomes / B.L. Fletcher, C.L. Dillard, A.L. Tappel // *Analyt. Biochem.* – 1973. – Vol. 52. – N1. – P. 1-9.

References

1. Buko V.U., Lukivskaya O.Ya., Chocha A.M. *Metabolicheskie posledstviya alkogol'noy intoksikazii [Metabolic effects of alcohol intoxication].* Minsk, 2005, 208 p.
2. Moncada C., Torres V., Varghese G., Albano E. and Israel Y. Ethanol-derived immunoreactive species formed by free radical mechanisms. *Mol. Pharmacol*, 1994, vol. 46, pp. 786-791.
3. Mayanskiy D.N. Kletki Kupfera i patologiya pecheni: obzor [Kupffer cells and liver pathology: review]. *Patologicheskaya fiziologiya*, 1985, no. 4, pp. 80-86.
4. Teylor B.S., Alarson L.Ch., Billiar T.R. Induzibel'naya sintaza oksida azota v pecheni: regulyaziya i funkzii [Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function]. *Biochimiya*, 1998, vol. 63, no. 7, pp. 905-923.
5. Vismont F.I., Artyushkevich S.A. O roli kletok Kupfera i gepatozotov v mekhanizmach realizazii vliyaniya triyodtironina na prozessy detoksikazii i regulyazii temperatury tela [On the role of Kupffer cells and hepatocytes in the mechanisms of implementation of triiodothyronine influence on the processes of detoxification and regulation of body temperature]. *Belorusskiy medizinskiy zhurnal*, 2005, vol. 13, no. 3, pp. 45-47.
6. Vismont F.I., Glebov M.A. Rol' kletok Kupfera i α_1 -antitripsina plazmy krovi v regulyazii detoksikazionnoy funkzii pecheni, formirovanii tireoidnogo statusa i termoregulyazii pri bakterial'noy endotoksinemii [The role of Kupffer cells and α_1 -antitrypsin of blood plasma in the regulation of liver

detoxification function, the formation of thyroid status and thermoregulation in bacterial endotoxemia]. *Medizinskiy zhurnal*, 2013, no. 4 (46), pp. 54-57.

7. Tapra G., Pepper I., Smok G., Videla L.A. Kupffer cells function in thyroid hormone-induced liver oxidative stress in the rat. *Free Radic. Res.*, 1997, vol. 26(3), pp. 267-279.

8. Scibior D., Czczot H. Arginine – metabolism and functions in the human organism. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2004, vol. 58, pp. 321-332.

9. Volmar B., Rettinger D., Wanner G.A. Modulation of Kupfer cells activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats. *Shock*, 1996, vol. 6, no.6, pp. 434-441.

10. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R., Jansen P.L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation. *Clin. Chem.*, 1995, vol. 41, no. 6, pp. 892-896.

11. Moin V.M., Nikolaychik V.V., Kirkovskiy V.V. Sposob opredeleniya veschestv gruppy srednich molekul v biologicheskikh zhidkostyach [The method for determining the group of substances of middle molecules in biological fluids]. A.s. 1520445 SSSR, VRB F 01 no. 33/50. *Otkrytiya. Izobreteniya*, 1987, no. 41, 415 p.

12. Rad'kova O.A., Boyarinov G.A., Balishina I.N. Sposob opredeleniya toksichnosti biologicheskikh zhidkostey [A method for determining the toxicity of biological fluids]. A.s. 1146570 SSSR, MKI b OI no. 1/28. *Otkrytiya. Izobreteniya*, 1985, no. 11, 616 p.

13. Mihara M., Uchiyama T. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analyt. Biochem.*, 1978, vol. 86, no. 1, pp. 271-278.

14. Kostyuk V.A. Spektrofotometricheskoe opredelenie dienovykh kon'yugatov [Spectrophotometric determination of diene conjugates]. *Voprosy med. chimii*, 1984, no. 4, pp. 125-127.

15. Fletcher B.L., Dillard C.L., Tappel A.L. Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsomes. *Analyt. Biochem.*, 1973, vol. 52, no. 1, pp. 1-9.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, г. Минск,
пр-т Дзержинского, 83, зав. кафедрой патологической физиологии Висмонт Ф.И.
Раб. тел. 272-63-95