УДК 616.36:615.9-08-092.9

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Разумова М.С., Литвинова Е.С., Быстрова Н.А., Локтионов А.Л., Конопля Н.А.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: kat_roma@mail.ru

Цель работы - установление возможностей коррекции метаболического статуса эритроцитов периферической крови использованием ксено-, аллогенных гепатоцитов, фетальных фибробластов, их культуральных жидкостей при экспериментальном остром токсическом поражении печени. При экспериментальном остром токсическом поражении печени, моделируемом у крыс введением четыреххлористого углерода, установлено снижение количества эритроцитов периферической крови, содержания в них гемоглобина, сорбционных показателей, активности супероксиддисмутазы, а также активация процессов свободнорадикального окисления фосфолипидов мембран клеток. Введение реципиентам с токсическим поражением печени ксено-, аллогенных гепатоцитов, человеческих фетальных фибробластов, полученных при их культивировании жидкостей, с различной степенью эффективности корригирует метаболические нарушения в эритроцитах, возникающие вследствие воздействия гепатотропного яда. Наиболее эффективным в коррекции выявленных нарушений оказалось применение культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов.

Ключевые слова: эритроциты, метаболические нарушения, острое токсическое поражение печени, культуральная жидкость ксено-, аллогенных гепатоцитов, фибробластов.

CORRECTION OF METABOLIC ACTIVITY OF ERYTHROCYTES OF A PERIPHERIC BLOOD AT AN EXPERIMENTAL ACUTE TOXIC LESION OF A LIVER

Razumova M.S., Litvinova E.S., Bistrova N.A., Loktionov A.L., Konoplya N.A.

Public budgetary educational institution of higher education «Kursk State Medical University» Ministry of Health of Russian Federation, Kursk, e-mail: kat_roma@mail.ru

The purpose of the work was to establish the possibilities of correction of metabolic status of erythrocytes in peripheral blood using xeno-, allogenic hepatocytes, fetal fibroblasts, their cultural liquids in experimental acute toxic liver damage. At an experimental acute toxic tetrakhlometane lesion of a liver in relation to erythrocytes of a peripheral blood depression of their total, a hemoglobin content, sorption indicators, activities of a superoxiddismutaze and activation of free radical oxidation is established. Introduction to recipients with a toxic lesion of a liver xeno-, allogenic hepatocytes, human the fetal of fibroblasts, their cultural liquids in different degree correction the metabolic disturbances in erythrocytes arising owing to influence of a hepatotropic poison. Use of cultural liquid of allogenic hepatocytes appeared the most effective.

Keywords: erythrocytes, metabolic disturbances, acute toxic lesion of a liver, cultural liquid xeno-, allogenic hepatocytes, fibroblasts.

С позиции патологии клеточных и субклеточных процессов многие заболевания имеют общие патогенетические звенья даже в тех случаях, когда их клинические проявления, связанные с поражением различных органов и тканей, не однотипны. В связи с тем что практически любая патология реализуется на клеточном уровне, а универсальным для всех клеток является их мембранное построение, становится понятным, что нарушения в структуре цитоплазматических и внутриклеточных биомембран являются общими патогенетическими элементами любого болезненного процесса [2].

В настоящее время уделяется большое внимание изучению структурно-метаболического и функционального статусов эритроцитов, являющихся своего рода

«клеточным дозиметром» действия факультативных и облигатных экзо- и эндогенных факторов, становящихся причиной различных заболеваний. При этом большинство авторов исходят из позиции, что красные кровяные клетки, помимо осуществления присущей им специфической газотранспортной функции, принимают участие в обеспечении стабильности и регуляции кислотно-основного состояния и водно-солевого обмена, определяют микрореологические свойства крови и функции иммунокомпетентных клеток и т.д., участвуя тем самым в процессах, связанных с поддержанием гомеостаза на уровне целого организма [5; 16].

Частота острых и хронических заболеваний печени в общей структуре болезней человека и смертность от этого вида патологии неуклонно растет даже в экономически развитых странах. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения острых и хронических заболеваний печени остаются одними из актуальных в медицине как ввиду сложности диагностики и выбора оптимальных эффективных методов лечения, так и вследствие тенденции к росту количества больных этими заболеваниями [8].

В литературе имеется большое количество работ, посвященных коррекции нарушений функций печени, в том числе с использованием клеточных технологий [9; 10], есть единичные исследования по эритроцитарным нарушениям и их коррекции при патологии печени [1], и фактически отсутствуют работы по корригирующему влиянию на метаболическую активность эритроцитов трансплантации ксено- и аллогенных клеток и их культуральных гуморальных факторов.

Исходя из вышеизложенного **целью работы** стало установление возможностей коррекции метаболического статуса эритроцитов периферической крови использованием ксено-, аллогенных гепатоцитов, фетальных фибробластов, их культуральных жидкостей при экспериментальном остром токсическом поражении печени (ОТПП).

Материал и методы. Исследования проведены на 92 крысах-самцах породы Вистар массой 100-160 г. В опытах использовали животных, прошедших карантинный режим вивария Курского государственного медицинского университета и не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Все животные содержались в одинаковых условиях, на обычном пищевом режиме. Для получения статистически достоверных результатов группы формировали из 10-12 животных. В контрольные и опытные группы входили животные одного возраста, полученные из питомника одновременно. Разброс в группах по исходной массе не превышал ±10%. Все исследования проводили в одно и то же время суток, с 8 до 12 часов, с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003).

Животных выводили из опыта на шестые сутки декапитацией под эфирным наркозом после первого введения четыреххлористого углерода (ЧХУ) ксено-, аллогенных гепатоцитов (КГ, АГ), фибробластов (ФБ) или их культуральной жидкости.

ОТПП у лабораторных животных моделировали путем внутримышечного введения ЧХУ в дозе 3 мл/кг в виде 50%-ного раствора в оливковом масле пятикратно с интервалом 24 ч [12].

Выделение ксеногенных (мышиных) и аллогенных гепатоцитов от новорожденных животных производилось по методике M.N. Berry, D.S. Friend [17]. ФБ выделяли из фрагментов туловища и конечностей тканей 8-12-недельного абортуса человека путем их механической дезинтеграции до микрофрагментов размером 0,1-0,2 мм и дальнейшего выращивания клеток. Жизнеспособность клеток определяли в тесте исключения красителя – трипанового синего, при этом клеточные суспензии, содержащие менее 90% жизнеспособных клеток, не использовали. После отмывания и концентрации путем центрифугирования суспензию клеток в концентрации 2 х 10^6 /кг вводили внутрибрюшинно, пятикратно, через 24 часа, с первой инъекцией гепатотропного яда крысам с ОТПП, в объеме 0,5 мл в среде 199 [3; 15].

С целью получения культуральной жидкости мышиных и аллогенных гепатоцитов (КЖМГ, КЖАГ) в среде 199 культивировали 5х10^7 клеток на 3 мл среды, содержащей 5% телячьей эмбриональной сыворотки, в течение 6 ч. После истечения срока инкубации клетки осаждали центрифугированием (15 мин при 400 g). Концентрацию белка в культуральной жидкости определяли с использованием красителя Кумаси G-250 по Брефорд. Полученные КЖМГ и КЖАГ вводили с первой инъекцией гепатотропного яда пятикратного (с 24-часовым интервалом) внутрибрюшинно крысам с ОТПП из расчета 5 мг/кг белка [5; 15].

В качестве источника продуцируемых ФБ гуморальных факторов использовали кондиционированную человеческими фетальными фибробластами полную культуральную среду (альфа-МЕМ (AppliChem, Германия) с 10% сыворотки эмбрионов коров (HyClone, США), которую забирали после 3-суточного культивирования в ней клеток, начиная с концентрации 15 х 10^4/мл и до формирования ими монослоя на дне флакона (на 2-е сутки). Полученную культуральную жидкость ФБ (КЖФБ) вводили внутрибрюшинно в объеме 35 мг/кг ксеногенным реципиентам с ОТПП, одновременно с первой инъекцией ЧХУ.

Группа контроля включала 15 здоровых крыс того же возраста, пола и массы тела.

Для оценки функционального состояния гепатоцитов в плазме крови определяли активность аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ), содержание билирубина, протромбиновый индекс (ПТИ) и тимоловую пробу. Концентрацию фибриногена исследовали методом Рутберг.

Величины всех перечисленных показателей определяли унифицированными методами с использованием стандартных наборов реактивов.

Подсчет общего количества эритроцитов и содержания гемоглобина проводили по общепринятым методикам. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах оценивали по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [13]. Кроме этого, определяли внутриэритроцитарную активность супероксиддисмутазы (СОД) [6], сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) [14] и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [11].

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Существенность различий оценивали по U-критерию. Статистически значимыми считали различия с p=0,05 [7]. Степень расстройств лабораторных показателей рассчитывали по формуле [4]:

$$\left(\frac{\text{показатель опытных животных}}{\text{показатель здоровых животных}} - 1\right) \times 100\%$$

Примечание: в интервале от 1 до 33% полученная величина соответствует первой степени лабораторных расстройств, от 34 до 66% - второй, более 66% - третьей.

Результаты исследования и их обсуждение. У животных с 5-кратным отравлением ЧХУ выявлено развитие основных биохимических синдромов поражения печени: цитолиза (увеличение активности в сыворотке крови АСТ и АЛТ), внутрипеченочного и внепеченочного холестаза (повышение активности ЩФ и ГГТ), внутриклеточного холестаза с желтухой и токсическим поражением гепатоцитов (увеличение содержания билирубина и активности исследованных ферментов), недостаточности синтетических процессов (снижение ПТИ и содержания фибриногена) и воспалительного (повышение тимоловой пробы).

При оценке показателей метаболизма эритроцитов установлено, что введение гепатотоксического яда снижает их общее количество, содержание гемоглобина, активность СОД сорбционные показатели, повышает МДА и АГП (табл. 1).

Таблица 1

Влияние ксено-, аллогенных гепатоцитов и фибробластов на метаболическую активность эритроцитов периферической крови при остром токсическом поражении печени (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Контроль	Отравление ЧХУ и введение:			
			-	ксеногенных гепатоцитов	фибробластов	аллогенных гепатоцитов

Кол-во эритроцитов	10^{12} /л	4,1±0,07	3,3±0,03^{*1}	4,0±0,4^{*2}	4,2±0,3^{*2}	4,2±0,4^{*2}
Hb	г/л	14,7±0,4	13,7±0,3^{*1}	13,6±0,3^{*1}	13,3±0,6^{*1}	13,7±0,4^{*1}
МДА	мкмоль/л	0,3±0,02	0,63±0,02^{*1}	0,5±0,02^{*1,2}	0,52±0,03^{*1,2}	0,31±0,05^{*2-4}
АГП	усл. ед.	0,12±0,02	0,5±0,02^{*1}	0,3±0,02^{*1,2}	0,48±0,03^{*1,3}	0,31±0,02^{*1,2,4}
СОД	усл. ед./мл	24,2±1,5	9,1±0,1^{*1}	9,8±0,4^{*1,2}	9,0±0,1^{*1,3}	11,7±0,5^{*1-4}
СЕЭ	%	50,6±1,6	28,8±3,8^{*1}	38,9±1,1^{*1,2}	36,2±2,9^{*1,2}	43,0±3,0^{*1-4}
СЕГ	10^{12} г/эр	2,9±0,04	1,8±0,05^{*1}	2,2±0,2^{*1,2}	2,1±0,03^{*1,2}	2,5±0,03^{*1-4}

Примечание. Здесь и далее: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических (p = 0,05); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Введение КГ крысам с ОТПП нормализует общее количество эритроцитов, не влияет на сниженное содержание гемоглобина и корригирует остальные исследованные лабораторные параметры метаболизма эритроцитов в сторону показателей здоровых интактных животных, но не до значений нормы. Применение ФБ, в отличие от предыдущей группы, не влияло на повышенный отравлением ЧХУ уровень АГП и сниженную активность СОД. Введение АГ реципиентам с ОТПП нормализует общее количество эритроцитов, концентрацию МДА, не влияет на сниженное содержание гемоглобина и корригирует в сторону показателей интактных крыс уровень АГП, активность СОД и сорбционные показатели мембраны эритроцитов (табл. 1).

Применение КЖМГ или КЖФБ нормализует общее количество эритроцитов, содержание в них гемоглобина, сорбционную способность эритроцитов (СЕЭ) и корригирует в сторону значений нормальных показателей концентрацию АГП, активность СОД и сорбционную емкость гликокаликса эритроцитов (СЕГ). Введение экспериментальным животным с ОТПП КЖАГ корригирует СЭГ, активность СОД и нормализует остальные исследованные показатели метаболизма эритроцитов (табл. 2).

При количественном сопоставлении числа нарушенных показателей в различных условиях опыта установлено, что после отравления ЧХУ из 7 исследованных лабораторных показателей метаболизма эритроцитов оказались нарушенными 100%. Введение КГ или ФБ нормализовало по 14,3% и соответственно корригировало 71,4% и 42,9% метаболических эритроцитарных параметров. АГ нормализовали 28,6% и корригировали 57,1% показателей. Более эффективным оказалось введение надосадочной жидкости клеток; так, применение КЖКГ и КЖФБ нормализует и корригирует соответственно 57,1% и 42,9% параметров, а КЖАГ 85,7 и 14,3 показателя (табл. 3).

Таблица 2

Влияние культуральной жидкости ксено-, аллогенных гепатоцитов и фибробластов на метаболическую активность эритроцитов периферической крови при остром токсическом поражении печени (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Контроль	Отравление ЧХУ и введение культуральной жидкости:			
			-	ксеногенных гепатоцитов	фибробластов	аллогенных гепатоцитов
Кол-во эритроцитов	10^{12} /л	4,1±0,07	3,3±0,03^{*1}	4,1±0,1^{*2}	4,1±0,3^{*2}	4,3±0,3^{*2}
Hb	г/л	14,7±0,4	13,7±0,3^{*1}	14,6±0,5^{*2}	14,4±0,7^{*2}	14,5±0,9^{*2}
МДА	мкмоль/л	0,3±0,02	0,63±0,02^{*1}	0,29±0,04^{*2}	0.34±0,02^{*2}	0,32±0,02^{*2}
АГП	усл. ед.	0,12±0,02	0,5±0,02^{*1}	0,2±0,01^{*1,2}	0,22±0,02^{*1,2}	0,11±0,01^{*2-4}
СОД	усл. ед./мл	24,2±1,5	9,1±0,3^{*1}	14,4±0,8^{*1,2}	16,8±1,1^{*1-3}	20,1±1,2^{*1-4}
СЕЭ	%	50,6±1,6	28,8±3,8^{*1}	46,3±3,8^{*2}	48,5±2,7^{*2}	51,0±2,5^{*2}
СЕГ	10^{12} г/эр	2,9±0,09	1,8±0,05^{*1}	2,6±0,1^{*1,2}	2,5±0,2^{*1,2}	2,8±0,2^{*2}

Таблица 3

Сравнительное влияние ксено-, аллогенных гепатоцитов, фибробластов и их культуральной жидкости на метаболические показатели эритроцитов в условиях острого токсического поражения печени (M±m)

Условия опыта	Измененные лабораторные показатели при ОТПП	Из них в процессе применения гепатоцитов и культуральнгой жидкости (%):		
		нормализованы	скорригированы	не изменились
Отравление ЧХУ и введение ксеногенных гепатоцитов	100%	14,3	71,4	14,3
Отравление ЧХУ и введение фибробластов		14,3	42,9	42,9
Отравление ЧХУ и введение аллогенных гепатоцитов		28,6	57,1	14,3
Отравление ЧХУ и введение КЖКГ		57,1	42,9	-
Отравление ЧХУ и введение КЖФБ		57,1	42,9	-
Отравление ЧХУ и введение КЖАГ		85,7	14,3	-

При сопоставлении показателей с делением глубины нарушений по степеням установлено, что при отравлении ЧХУ нарушенными III, II и I степени оказались соответственно 28,6-42,8% и 28,6% исследованных параметров. Введение КГ или ФБ реципиентам с ОТПП снижает количество нарушенных показателей с III и II степенью соответственно до 14,3% и 28,6%, что требует обязательной фармакологической коррекции [4]. Число аналогичных нарушений при применении АГ составило по 14,3%. Введение

НЖМГ или НЖФБ в течение периода интоксикации снижает число нарушенных лабораторных показателей III, II и I степени до трех (по 14,3%). Наиболее эффективным оказалось введение НЖАГ, т.к. измененным, и только I степени, оказался один исследованный показатель (14,3%) метаболизма эритроцитов (табл. 4).

Таблица 4

Лабораторные показатели метаболизма эритроцитов в условиях острого токсического поражения печени по степени расстройств при введении ксено-, аллогенных гепатоцитов, фибробластов и их культуральной жидкости

Условия опыта	Измененные лабораторные показатели		Измененные лабораторные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отравление ЧХУ	7	100	2	28,6	3	42,8	2	28,6
Отравление ЧХУ и введение ксеногенных гепатоцитов	6	85,7	3	42,9	2	28,6	1	14,3
Отравление ЧХУ и введение фибробластов	6	85,7	3	42,9	2	28,6	1	14,3
Отравление ЧХУ и введение аллогенных гепатоцитов	5	71,4	3	42,9	1	14,3	1	14,3
Отравление ЧХУ и введение КЖКГ	3	42,9	1	14,3	1	14,3	1	14,3
Отравление ЧХУ и введение КЖФБ	3	42,9	1	14,3	1	14,3	1	14,3
Отравление ЧХУ и введение КЖАГ	1	14,3	1	14,3	-	-	-	-

По данным литературы и по настоящей работе известно, что воздействие ЧХУ приводит к сдвигу баланса про- и антиоксидантов в сторону ослабления последних, то есть к усилению ПОЛ клеточных мембран, что в конечном итоге дестабилизирует мембраны не только гепатоцитов, но и клеток крови, и в первую очередь – эритроцитов, причем изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов направлены на уменьшение прочности и эластичности мембраны, снижение ее деформируемости, метаболической активности, текучести, сорбционной способности и изменение поляризуемости [1; 5; 12].

Основной путь прогрессирования хронических и острых заболеваний печени вне зависимости от этиологического фактора, приводящего к ее повреждению – это процесс фиброгенеза, развитию которого предшествует мембранодеструкция клеток-мишеней (гепатоцитов) и клеток крови, развивающаяся в результате интенсификации процессов липопероксидации и накопления высокоцитотоксичных продуктов ПОЛ. Гиперактивация процессов пероксидации липидов сопровождается значительным изменением состава и степени окисленности мембранных фосфолипидов, что в конечном итоге приводит к

нарушению целостности липидного бислоя клеточных мембран и снижению активности фосфолипидзависимых энзиматических систем. В условиях активного протекания свободнорадикальных процессов наиболее резко уменьшается количество фосфолипидов, содержащих в своем составе полиненасыщенные жирные кислоты. Избирательная делипидизация мембран вызывает увеличение соотношения между содержанием холестерина и фосфолипидов в бислое, что способствует нарушению физико-химических свойств цитомембран [2; 16].

Гуморальные факторы культуральной жидкости гепатоцитов интактных крыс аллогенным реципиентам в условиях острого гипоксического поражения печени наиболее эффективны по сравнению с таковыми в культуральной жидкости ксеногенных гепатоцитов, или введения самих клеток, корригируют нарушения функциональной активности гепатоцитов, возникающие вследствие кратковременной ишемии органа [15].

В условиях наших опытов установлены аналогичные приоритеты в отношении КГ, ФБ, АГ, их культуральных жидкостей в условиях модели ОТПП по отношению к метаболическим нарушениям в эритроцитах. Не исключено, что действующими агентами являются гуморальные факторы, которые продуцируются in vivo при введении ксено- или аллотрансплантированных клеток или непосредственно попадают реципиентам с ОТПП с соответствующей культуральной жидкостью.

Заключение

Таким образом, для наиболее эффективной коррекции метаболических нарушений эритроцитов периферической крови в условиях острого токсического поражения печени возможно применение гуморальных факторов культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов.

Список литературы

1. Белоконова О.Н., Конопля А.И., Покровский М.В., Гаврилюк В.П., Долгарева С.А. Нарушения белково-липидного спектра мембраны эритроцитов при экспериментальной гепатопатии, коррекция различными формами препарата «Фосфоглив» // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 3-11. – С. 481-484.

2. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б., Курильская Т.Е., Пивоваров Ю.И. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменение при патологиях разного генеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – Т. 73, № 3. – С. 334-354.

3. Бурда Ю.Е., Конопля А.И., Ершов Д.В. Влияние комплекса гуморальных факторов, продуцируемых фибробластами, на адгезивную способность клеток-участниц воспаления in vitro // Современные наукоемкие технологии. – 2005. - № 4. – С. 86-88.

4. Земсков А.М., Земсков В.М., Новикова Л.А. Избранные проблемы иммунологии / Воронеж : Изд-во Воронежского государственного университета, 1997. – 289 с.

5. Конопля А.И., Прокопенко Л.Г., Долгарева С.А., Локтионов А.Л., Конопля А.А., Гаврилюк В.П. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии. - Курск : Изд-во КГМУ, 2011. – 199 с.

6. Костюк В.А., Потапов А.Н., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. – 1990. - № 2. – С. 88-91.

7. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М. : Высшая школа, 1980. – 243 с.

8. Люндуп А.В., Онищенко Н.А., Шагидулин М.Ю., Крашенников М.Е. Стволовые прогениторные клетки печени и костного мозга как регуляторы восстановительной регенерации поврежденной печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. XII, № 2. – С. 100-107.

9. Медведева С.Ю., Мухлынина Е.А., Булавинцева Т.С., Данилова И.Г. Участие фактора стволовой клетки в репаративной регенерации печени при ее токсическом повреждении // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17 s. – С. 32.

10. Онищенко Н.А., Люндуп А.В., Газизов И.М., Деев Р.В., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е., Аврамов П.В. Двухфазная динамика воздействия мезенхимальных мультпатентных стромальных клеток (ММСК) костного мозга на печень при моделировании фиброзирующего гепатита // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 3. – С. 51-58.

11. Семко Г.А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопоэзе // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 113–118.

12. Смахтин М.Ю., Конопля А.И., Северьянова Л.А., Швейнов И.А. Фармакологическая коррекция пептидом GLY-HIS-LYS иммунологических нарушений в условиях поражения печени тетрахлометаном // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. - № 2. – С. 19-23.

13. Стальная Н.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66-68.

14. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.

15. Терехова С.В., Быстрова Н.А., Литвинова Е.С., Гаврилюк Е.В. Коррекция аллогенными гепатоцитами иммунометаболических нарушений при экспериментальной ишемии печени // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 414-417.

16. Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130, № 6. – С. 587-602.

17. Berry M.N., Friend D.S. High-Yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells // The Journal of Cell Biology. – 1969. – Vol. 43. – P. 506-520.