

## Роль микросомально-монооксигеназной системы печени и непрямого электрохимического окисления крови в механизме формирования синдрома эндогенной интоксикации у животных с экспериментальным желчным перитонитом

В.Е. РЫКУНОВА, О.А. ТЕРЕЩЕНКО, Э.А. ПЕТРОСЯН

Кубанский государственный медицинский университет, ул. Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

**Актуальность** На фоне роста количества больных желчнокаменной болезнью проблема желчного перитонита (ЖП) представляет особую актуальность. ЖП приводит к развитию системного воспалительного ответа, который сопровождается избыточной генерацией цитокинов, способных угнетать активность цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ печени, ответственных за биотрансформацию эндогенных соединений.

**Цель исследования** Оценка модулирующего действия натрия гипохлорита (НГХ) на микросомально-монооксигеназную систему (МОС) печени при экспериментальном ЖП.

**Материалы и методы** Исследование цитохром Р-450-зависимой МОС печени проведено на 120 беспородных крысах-самцах, массой 160-200 г. по методике А.И. Арчакова (1975) и И.И. Карузиной с соавт., (1977). Содержание белка во фракции микросом определяли по О. Lowry (1951). Количество микросомального цитохрома Р-450 определяли по методу Т. Omura, R. Sato (1964). Состояние МОС печени оценивали по скорости N-деметилирования антипирина и гидроксигирования анилина (И.И. Карузина, А.И. Арчаков, 1977).

**Результаты и их обсуждение** Результаты экспериментов свидетельствуют о развитии синдрома эндогенной интоксикации у животных с ЖП, с угнетением антиотоксической функции печени. Введение 0,03% раствора НГХ вызывает достоверное увеличение цитохрома Р-450 и b5, что свидетельствует о его ферментиндуцирующей активности, в то время, как применение 0,1% раствора НГХ вызывает снижение их содержания, что указывает на ферментингибирующий эффект.

**Заключение** Полученный результат имеет существенное клиническое значение, так как биотрансформация многих антибиотиков, используемых при лечении острой абдоминальной патологии, происходит почти исключительно микросомальными ферментами гепатоцитов, в связи с чем на фоне бактериальной инфекции имеется существенный риск их передозировки. Применение 0,03% раствора НГХ может способствовать индуцированию цитохрома Р450 печени.

**Ключевые слова** Желчный перитонит, микросомально-монооксигеназная система печени, натрия гипохлорит

## The Role of Microsomal-Monooxygenase System of Liver and Indirect Electrochemical Oxidation of Blood in the Formation Mechanism of Endogenous Intoxication Syndrome in Animals with Experimental Bile Peritonitis

V.E. RYKUNOVA, O.A. TERESHCHENKO, E.A. PETROSIAN

Kuban State Medical University, 4 Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

**Relevance** On the background of growth in the number of patients JCB problem has is of particular relevance. It leads to the development of systemic inflammatory response, which is accompanied by excessive generation of cytokines, are able to inhibit the activity of cytochrome P-450-dependent MOS liver; responsible for the biotransformation of endogenous compounds.

**The purpose of the study** Is to evaluate the modulating effect NGH on MOS liver in experimental.

**Materials and methods** Study of cytochrome P-450-dependent MOS liver conducted on 120 mongrel rats-males, weighing 160-200, by the method of A.I. Archakov (1975) and I.I. Carosino et al., (1977). The protein content in a fraction of microsomes determined by O. Lowry (1951). The number of microsomal cytochrome P-450 were determined by the method of T. Omura, R. Sato (1964). State MOS liver was estimated by the rate N-demethylation of antipyrine and gidrauxilirovania aniline (I.I. Karuzina, A.I. Archakov, 1977).

**Results and their discussion** Experiments indicate the development of the syndrome of EI in animals with ha oppression antitoxic function of the liver. Introduction of 0.03% solution NGH causes a significant increase of cytochrome P-450 and b5, indicating that it permanently activity, at the same time as the use of 0.1% solution NGH causes a decrease of their content, indicating fermentarii effect.

**Conclusion** Obtained result is of considerable clinical importance, because the biotransformation of many of the antibiotics used in the treatment of acute abdominal pathology occurs almost exclusively microsomal enzymes hepatocytes that against bacterial infection there is a significant risk of overdose, therefore, the use of 0.03% solution NGH can contribute to the induction of cytochrome P450 liver.

**Key words** Choleperitonitis, microsomal-monoxygenase system of the liver; sodium hypochlorite

Одним из грозных осложнений при хирургических вмешательствах на органах гепатобилиарной системы, является желчный перитонит (ЖП), проблема

которого, на фоне мирового роста количества больных желчнокаменной болезнью, представляет особый интерес [3,4,10,18]. Существенное влияние на увеличение

числа случаев возникновения ЖП оказывает внедрение малоинвазивных вмешательств в современную хирургию гепатобилиарной зоны [14].

ЖП приводит к развитию системного воспалительного ответа, который сопровождается избыточной генерацией провоспалительных цитокинов [2], способных угнетать активность цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ печени, ответственных за биотрансформацию многочисленных ксенобиотиков и эндогенных соединений [16,21,22]. Возникающее при этом замедление микросомального окисления в печени приводит к кумуляции эндогенной интоксикации (ЭИ) [6,8].

В 1967 году А. Conney [15] была предложена идея регуляции гомеостаза посредством использования феномена индукции цитохрома Р-450, участвующего в биотрансформации различных физиологически активных эндогенных веществ (гормоны, биогенные амины, холестерин и др.) и ксенобиотиков. В настоящее время наиболее изученными в качестве клинически апробированных индукторов для коррекции антитоксической функции печени при различных формах ее патологии, являются вещества фенобарбиталового типа, введение которых сопровождается значительным увеличением содержания цитохрома Р-450 в микросомах печени и многократным ростом скорости метаболизма различных субстратов [9]. Применение препаратов данной фармакологической группы может быть использовано для восстановления нарушенной антитоксической функции печени, что может привести к снижению токсичности организма. Отсюда, трудно переоценить значение фармакологической регуляции уровня эндогенных сигнальных молекул и процессов биотрансформации ксенобиотиков посредством воздействия на цитохром Р-450-зависимую микросомально-монооксигеназную систему (МОС) печени путем её активации (ферментативная индукция), или ингибирования (образование устойчивых, долгоживущих фермент-субстратных комплексов с цитохромом Р-450) [5]. Поэтому поиск высокоэффективных и малотоксичных средств регуляции гомеостаза - индукторов и ингибиторов МОС печени является актуальной проблемой хирургии.

Одним из возможных путей преодоления функциональной недостаточности печени является создание искусственных биотехнических систем, то есть моделирование устройств, осуществляющих их конечные интегральные эффекты [7]. В качестве такого пути модулирования молекулярных механизмов МОС печени может быть использован принцип электрохимического окисления, в основе которого лежит абсолютное большинство процессов жизнедеятельности организма [11,13].

На основании вышеизложенного, представляется актуальным исследовать роль МОС печени и непосредственно электрохимического окисления крови с использова-

нием натрия гипохлорита (НГХ) в патогенезе синдрома ЭИ у животных с экспериментальным ЖП.

Цель исследования – оценить модулирующее действие различных концентраций раствора НГХ на МОС печени при экспериментальном ЖП.

### Материалы и методы

Эксперименты проведены на 120 беспородных белых крысах-самцах, массой 160-200 г. Все животные были разбиты на 6 групп: интактная, контрольная, основные группы №1, №2, №3 и №4 по 20 животных в каждой группе. На 100 белых крысах была создана модель 24-часового экспериментального ЖП [12], суть которой заключалась в предварительном создании инфицированного очага деструкции мягких тканей на наружной поверхности тазовой конечности, путем внутримышечного введения 10% раствора хлорида кальция из расчета 0,25 мл/кг. Через 48 часов после создания инфицированного очага деструкции в брюшную полость троекратно, через каждые 8 часов вводилась аптечная желчь из расчета 1,5 мл/кг. В работе был использован общепринятый методологический подход воспроизведения окислительного стресса в опытах *in vivo* для модулирования МОС печени с использованием, в качестве переносчика активного кислорода, раствора НГХ. Суть эксперимента заключалась в том, что контрольным животным с 24-часовым экспериментальным ЖП внутрибрюшинно вводился изотонический раствор натрия хлорида, а животным основных групп №1, №2, №3 и №4, соответственно, 0,01%, 0,03%, 0,06% и 0,1% раствор НГХ. Исследуемые растворы вводились из расчета 15 мл/кг массы тела. Через 3 часа после последнего введения растворов НГХ животных забивали под эфирным наркозом путем декапитации. После этого у животных немедленно извлекали печень, промывали его охлажденным 1,15% раствором КСl и взвешивали. Гомогенат готовили по общепринятой методике в гомогенизаторе Поттера-Эльвейема с тefлоновым пестиком. Среда для гомогенизации содержала 0,15 М раствор калия хлорида в 0,05М Трис-НСl буфере (рН 7,4) [1]. Процедуры выполняли при температуре 0-+40С. Фракцию микросом получали методом дифференциального центрифугирования по двухступенчатой схеме. На первом этапе при центрифугировании в течение 15 мин. при 10000g (центрифуга К-24, ГДР), осаждали частицы наружной мембраны клетки, ядра, митохондрии и лизосомы, на втором - из полученной надосадочной жидкости выделяли фракцию микросом при 105000g в течение 60 мин. (центрифуга «Specol-65» Beckman, США) [1,5], в которой исследовали содержание общего белка по [19]. В гомогенатах печени определяли количество цитохрома Р-450 и b5 по методу [23] на спектрофотометре «Specord» (Германия). Состояние антитоксической функции МОС печени оценивали по показателям скорости N-деметилирования аминопирина и n-гидроксилирования анилина (субстратов 1-го и 2-го

типа), биотрансформация которых отражает в общей форме метаболизм большинства липофильных соединений [5,25].

Материалы исследований обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6,0 for Windows». Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего  $M \pm$  - достоверность отличий относительно показателей контрольной группы.

### Результаты и их обсуждение

В ходе проведенного исследования у животных контрольной группы с 24-часовым экспериментальным ЖП наблюдалось снижение уровня микросомального белка на 9,3% ( $p > 0,05$ ), ингибирование ферментативной активности цитохрома P-450 на 11,4%

( $p < 0,05$ ) и цитохрома b5 на 7,6% ( $p > 0,05$ ), относительно животных интактной группы, что свидетельствует о развитии эндогенной интоксикации и подавление антитоксической функции печени.

После внутрибрюшинного введения животным основной группы №2 с экспериментальным ЖП 0,03% электролизного раствора НГХ наблюдается рост уровня микросомального белка на 8,2% ( $p > 0,05$ ), увеличение удельного содержания цитохрома P-450 на 6,2% ( $p < 0,05$ ) и незначительный рост уровня цитохрома b5 на 3,9% ( $p > 0,05$ ), относительно животных контрольной группы. Внутрибрюшинное введение животным основной группы №3 0,06% раствора НГХ сопровождалось незначимым ростом уровня микросомального белка ( $p > 0,05$ ), удельного содержания цитохрома P-450 ( $p > 0,05$ ) и b5 ( $p < 0,05$ ), относительно животных

Таблица 1

#### Сравнительная оценка состояния МОС печени крыс с экспериментальным ЖП после введения различных концентраций раствора НГХ

Исследуемые группы	Исследуемые средства	Белок микросом, мг/орган	Цитохром P450, нмоль/мг	Цитохром b5, нмоль/мг
Интактная группа, (n=20)	-	56,2±	0,816±	0,604±
Контрольная группа, (n=20)	0,9% p-p NaCl	51,0±	0,723±	0,558±
Основная группа №1, (n=20)	0,01% p-p НГХ	52,6±	0,747±	0,564±
Основная группа №2, (n=20)	0,03% p-p НГХ	60,8±	0,768±	0,580±
Основная группа №3, (n=20)	0,06% p-p НГХ	54,4±	0,736±	0,567±
Основная группа №4, (n=20)	0,1% p-p НГХ	48,6±	0,665±	0,539±

Примечание:  $p_1 < 0,05$  – достоверность отличий относительно показателей интактной группы;  $p_2 < 0,05$

Таблица 2

#### Сравнительная оценка состояния печеночного метаболизма у крыс с экспериментальным ЖП после введения различных концентраций раствора НГХ

Исследуемые группы	Исследуемые средства	Скорость n-гидроксилирования анилина (нмоль/мг-мин)	Скорость N-деметилирования амидопирина (нмоль/мг-мин)
Интактная группа, (n=20)	-	0,56±	1,46±
Контрольная группа, (n=20)	0,9% p-p натрия хлорида	0,45±	1,38±
Основная группа №1, (n=20)	0,01% p-p НГХ	0,47±	1,39±
Основная группа №2, (n=20)	0,03% p-p НГХ	0,53±	1,50±
Основная группа №3, (n=20)	0,06% p-p НГХ	0,50±	1,42±
Основная группа №4, (n=20)	0,1% p-p НГХ	0,42±	1,33±

Примечание:  $p_1 < 0,05$  – достоверность отличий относительно показателей интактной группы;  $p_2 < 0,05$  - достоверность отличий относительно показателей контрольной группы.

контрольной группы, но при этом относительно животных основной группы №2 данный рост был заметно ниже. Данные об индукции цитохрома P-450 и b5 0,03% и 0,06% раствором НГХ, указывают на возможность модулирования функциональной недостаточности печени при синдроме эндогенной интоксикации у хирургических больных. Совершенно другую картину мы наблюдаем при внутрибрюшинном введении экспериментальным животным основной группы №4 0,1% раствора НГХ. Происходит снижение уровня микросомального белка на 4,7% ( $p>0,05$ ), ингибирование содержания цитохрома P-450 и b5, соответственно на 8,0% и 3,4% ( $p<0,05$ ), относительно животных контрольной группы. Ингибирование МОС функции печени 0,1% раствором НГХ, по-видимому, обусловлено его прямым действием на активные центры гемопротеида с образованием ферментсубстратных комплексов. В случае снижения концентрации НГХ до 0,01% раствора у животных основной группы №1 не отмечалось существенного изменения, как показателей уровня микросомального белка, так и удельного содержания цитохрома P-450 и b5, относительно животных контрольной группы ( $p>0,05$ ).

В последующих исследованиях нами проведено исследование скорости п-гидроксилирования анилина и N-деметилирования амидопирина в печени после внутрибрюшинного введения крысам с экспериментальным желчным перитонитом различных концентраций раствора натрия гипохлорита (табл. 2).

В ходе исследования у животных контрольной группы с 24-часовым экспериментальным ЖП наблюдается снижение как скорости биотрансформации анилина, так и скорости биотрансформации амидопирина, соответственно, на 19,6% ( $p<0,05$ ) и 5,5% ( $p>0,05$ ) относительно показателей животных интактной группы, что указывает на замедление процессов печеночного метаболизма. После внутрибрюшинного введения 0,03% раствора НГХ у животных с экспериментальным ЖП отмечается существенное повышение активности п-гидроксилазы анилина и N-деметилазы амидопирина на 17,8% ( $p<0,05$ ) и 8,7% ( $p<0,05$ ) относительно животных контрольной группы.

Стимулируя процессы гидроксилирования раствор НГХ улучшает микроциркуляторную архитектуру гепатоцитов. В то же время при внутрибрюшинном введении 0,01% раствора НГХ мы не получили до-

стоверного изменения скорости п-гидроксилирования анилина и N-деметилирования амидопирина ( $p>0,05$ ), как относительно интактных животных, так и относительно животных контрольной группы с экспериментальным ЖП. В случае повышения концентрации НГХ до 0,06% раствора, по-прежнему, наблюдалась индукция скорости п-гидроксилирования анилина и N-деметилирования амидопирина, относительно животных контрольной группы ( $p<0,05$ ), но меньшего уровня. При увеличении вводимой концентрации НГХ до 0,1% раствора, наблюдалось достоверное ингибирование скорости гидроксилазной активности печени на 6,7% ( $p<0,05$ ) и деметилазной активности печени на 3,6% ( $p<0,05$ ) соответственно, относительно животных контрольной группы. Полученный результат имеет существенное клиническое значение, ибо биотрансформация многих антибиотиков, используемых при лечении острой абдоминальной патологии, происходит почти исключительно микросомальными ферментами гепатоцитов [17,20,24], следовательно, на фоне бактериальной инфекции имеется существенный риск их передозировки [24].

### Заключение

Результаты биохимического тестирования микросомально-монооксигеназной системы печени свидетельствуют о развитии эндогенной интоксикации у животных с экспериментальным желчным перитонитом с угнетением антиоксидантной функции печени. При исследовании влияния различных концентраций раствора натрия гипохлорита на микросомально-монооксигеназную систему печени животных с экспериментальным желчным перитонитом выявлено, что 0,03% раствор натрия гипохлорита вызывает достоверное повышение уровня микросомального белка, увеличение содержания цитохрома P-450 и b5, а также повышение активности ферментов окислительного метаболизма – N-деметилазы амидопирина и п-гидроксилазы анилина, проявляя ферментиндуцирующую активность. Применение же 0,1% раствора натрия гипохлорита вызывает снижение уровня микросомального белка, содержания микросомального цитохрома P-450 и b5, а также уменьшение скорости метаболизма модельных субстратов, что свидетельствует о его ферментингибирующем эффекте.

### References

1. Archakov A.I. *Mikrosomal'noe okislenie* [Microsomal oxidation]. Moscow: Science, 1975; 327. – (In Russ.).
2. Botashev A.A., Pomeshchik Iu.V., Tereshchenko O.A. and others - Role of endothelial dysfunction markers in abdominal sepsis gall origin. *Infektsii v khirurgii*, 2012; 4: 6-10. – (In Russ.).
3. Gallinger Iu.I., Karpenkova V.I. Laparoscopic cholecystectomy: the experience of 3165 operations. *Endoskopicheskaja khirurgiia*, 2007; 2: 3-7. – (In Russ.).

4. Ивашкин В.Т., Буверов А.О., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология нового века: проблемы диагностики. *Терапевтический архив*. 2001; 8: 33-36.
5. Канаева И.П., Петушкова Н.А., Лохов П.Г. и др. Исследование микросом клеток печени мыши методами протеомного анализа. *Биомедицинская химия*. 2004; 4: 367-375.
6. Кукес В., Сычев Д., Ших Е. Изучение биотрансформации лекарственных средств путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. *Врач*. 2007; 1: 6-8.
7. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Остапенко Ю.Н. Клиническая токсикология на рубеже XXI века. *Анестезиология и реаниматология*. 1999; 6: 67-70.
8. Новожеева Т.П., Саратиков А.С. Влияние бензонала, галонала и галодифа на развитие постischemических расстройств печени у крыс. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 12: 3-4.
9. Новожеева Т.П., Смагина М.И., Черевко Н.А., Фатеева С.Н. Бензобарбитал и фторбензобарбитал – индукторы фенобарбиталового типа монооксигеназной системы печени. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 5: 79-81.
10. Олисов О.Д., Кубышкин В.А. Травма желчных протоков и ее последствия. *Анналы хирургической гепатологии*. 2005; 10: 113-121.
11. Петросян Э.А., Терещенко О.А., Боташев А.А. и др. Влияние натрия гипохлорита на некоторые звенья гомеостаза при лечении экспериментального желчного перитонита. *Фундаментальные исследования*. 2010; 11: 98-103.
12. Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Каде А.Х. и др. Способ моделирования желчного перитонита. Патент РФ № 2175784 от 10.11.2001., Бюл.2001, №31.
13. Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Боташев А.А. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее коррекции при экспериментальном желчном перитоните. *Хирургия*. 2012; 3: 54-58.
14. Чернов В.Н., Белик Б.М., Пищуков Х.Ш. Прогнозирование исхода и выбор хирургической тактики при распространенном гнойном перитоните. *Хирургия*. 2004; 3: 47-50.
15. Conney A.H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.* 1967; 19: 317-366.
16. Harbrecht B., Frye R., Zenati M. Cytochrome P-450 activity is differentially altered in severely injured patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 3: 541-546.
17. Hung D., Siebert G., Chang P. et al. Hepatic pharmacokinetics of propranolol in rats with adjuvant-induced systemic inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; 290: 2: 343-351.
18. Kang S.-B., Han H.-S., Min S.K., Lee H.K. Nontraumatic Perforation of the Bile Duct in Adults. *Arch. Surg.* 2004; 139: 1083-1087.
19. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 1: 265-275.
20. Minamiyama Y., Takemura S., Yamasaki K. et al. Continuous administration of organic nitrate decreases hepatic cytochrome P-450. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 308: 2: 729-735.
4. Ivashkin V.T., Bueverov A.O., Lapina T.L. Gastroenterology of the new century: problems of diagnosis. *Terapevticheskii arkhiv*, 2001; 8: 33-36. – (In Russ.).
5. Kanaeva I.P., Petushkova N.A., Lokhov P.G. et al. Investigation of microsomes cells of mouse liver by using the methods of proteomic analysis. *Biomeditsinskaiia khimiia*, 2004; 4: 367-375. – (In Russ.).
6. Kukes V., Sychev D., Shikh E. Study of biotransformation of drugs - a way to increase the efficacy and safety of pharmacotherapy. *Vrach*, 2007; 1: 6-8. – (In Russ.).
7. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Iu.S., Ostapenko Iu.N. Clinical Toxicology at the turn of the XXI century. *Anesteziologiia i reanimatologiia*, 1999; 6: 67-70. – (In Russ.).
8. Novozheeva T.P., Saratikov A.S. Influence of benzonal, galonal and galodifum on development of postischemic liver disorders in rats. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2003; 12: 3-4. – (In Russ.).
9. Novozheeva T.P., Smagina M.I., Cherevko N.A., Fateeva S.N. Benzobarbital and fluorobenzobarbital - inducers of phenobarbital type monooxygenase system of the liver. *Biulleten' sibirskoi meditsiny*, 2011; 5: 79-81. – (In Russ.).
10. Olisov O.D., Kubyshekin V.A. Bile duct injury and its consequences. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*, 2005; 10: 113-121. – (In Russ.).
11. Petrosian E.A., Tereshchenko O.A., Botashev A.A. e.a. Effect of sodium hypochlorite on some links homeostasis in treatment of experimental bile peritonitis. *Fundamental'nye issledovaniia*, 2010; 11: 98-103. – (In Russ.).
12. Petrosian E.A., Sergienko V.I., Kade A.Kh. *The method of modeling bile peritonitis*. Patent RF № 2175784 10.11.2001. – (In Russ.).
13. Sergienko V.I., Petrosian E.A., Botashev A.A. e.a. Endothelial dysfunction and its correction methods in experimental bile peritonitis. *Khirurgiia*, 2012; №3: 54-58. – (In Russ.).
14. Chernov V.N., Belik B.M., Pshukov Kh.Sh. Prediction of outcome and choice of surgical tactics in widespread purulent peritonitis. *Khirurgiia*, 2004; 3: 47-50. – (In Russ.).
15. Conney A.H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.*, 1967; 19: 317-366.
16. Harbrecht B., Frye R., Zenati M. Cytochrome P-450 activity is differentially altered in severely injured patients. *Crit. Care Med.*, 2005; 33: 3: 541-546.
17. Hung D., Siebert G., Chang P. et al. Hepatic pharmacokinetics of propranolol in rats with adjuvant-induced systemic inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2006; 290: 2: 343-351.
18. Kang S.-B., Han H.-S., Min S.K., Lee H.K. Nontraumatic Perforation of the Bile Duct in Adults. *Arch. Surg.*, 2004; 139: 1083-1087.
19. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951; 193: 1: 265-275.
20. Minamiyama Y., Takemura S., Yamasaki K. et al. Continuous administration of organic nitrate decreases hepatic cytochrome P-450. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004; 308: 2: 729-735.
21. Morgan E. Regulation of cytochromes P-450 during inflammation and infection. *Drug Metab. Rev.*, 1997; 29: 1129-1188.

21. *Morgan E.* Regulation of cytochromes P-450 during inflammation and infection. *Drug Metab. Rev.*, 1997; 29: 1129-1188.
22. *Nebert D. Russell D.* Clinical importance of the cytochromes P-450. *Lancet*, 2002; 360: 9340: 1155-1162.
23. *Omura T., Sato R.* The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes 11. Solubilization purification and properties. *J. Biol. Chem.*, 1964; 239: 2378-2385.
24. *Renton K.* Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2005; 1: 4: 629-640.
25. *Tanaka E., Breimer D.* In vivo function tests of hepatic drug-oxidizing capacity in patients with liver disease. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 1997; 22: 4: 237-249.
22. *Nebert D. Russell D.* Clinical importance of the cytochromes P-450. *Lancet*, 2002; 360: 9340: 1155-1162.
23. *Omura T., Sato R.* The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes 11. Solubilization purification and properties. *J. Biol. Chem.*, 1964; 239: 2378-2385.
24. *Renton K.* Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2005; 1: 4: 629-640.
25. *Tanaka E., Breimer D.* In vivo function tests of hepatic drug-oxidizing capacity in patients with liver disease. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 1997; 22: 4: 237-249.

Received 10.03.2014

Поступила 10.03.2014

### Информация об авторах

1. Рыкунова Валентина Евгеньевна - аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Кубанского государственного медицинского университета.
2. Терещенко Олег Анатольевич - к.м.н., асс. кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Кубанского государственного медицинского университета
3. Петросян Эдуард Арутюнович - д.м.н., проф. кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Кубанского государственного медицинского университета; E mail: superego\_ksmu@mail.ru.

### Information about the Authors

1. Rykunova V. – postgraduate of the department of operative surgery and topographic anatomy of the Kuban State Medical University.
2. Tereshchenko O. – PhD, assistant of the department of operative surgery and topographic anatomy, State educational state-funded institution of higher professional education of the Kuban State Medical University.
3. Petrosian E. – MD, Professor of operative surgery and topographical anatomy, State educational state-funded institution of higher professional education of the Kuban State Medical University. E-mail: superego\_ksmu@mail.ru.