

*М.Ю. Коломоєць  
Є.І. Шоріков  
О.С. Хухліна*

## ДЕЯКІ МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ

Буковинська державна медична академія  
м. Чернівці

**Ключові слова:** токсичний гепатит, ксенобіотики, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , активні форми кисню, оксид азоту, глутатіон відновлений, мікроциркуляція.

**Резюме.** Огляд літератури. Проаналізовані деякі аспекти патогенезу токсичних уражень печінки, а саме показаний вплив ксенобіотиків та продуктів їх метаболізму на утворення цитокінів, активних форм кисню, оксиду азоту, ейкозаноїдів, порушення мікроциркуляції та підвищення тромбоутворення.

Гепатит – це запальний процес в печінковій тканині, який виникає під дією різних чинників: вірусів, алкоголю, аутоімунних реакцій, медикаментів, промислових отрут та деяких інших. Чільне місце серед наведених факторів належить токсичним впливам [6, 12, 13, 15].

Токсичне ураження печінки виникає внаслідок дії на організм різноманітних отрут гепатотропної дії в дозах, що перевищують гранично допустимі концентрації. Згідно з даними [1], токсичне ураження печінки може перебігати у вигляді токсичного гепатиту, жирового гепатозу, фіброзу та цирозу печінки. У залежності від величини дози промислової отрути, що надійшла в організм, та часу її впливу, можливий розвиток гострих та хронічних токсичних уражень печінки [21].

Термін “токсичний гепатит” є загальноприйнятим, правомірно входить в етіологічну класифікацію хронічного гепатиту [1] і всі попередні міжнародні класифікації. Однак в останній Міжнародній класифікації гепатиту (Лос-Анджелес, 1994) рубрика “токсичний гепатит” відсутня. Не зважаючи на класифікаційні обставини, що склалися, будь-яке запальне захворювання печінки, зумовлене дією отрут гепатотоксичної дії, яке триває без покращання впродовж 6 міс., і має специфічні патоморфологічні ознаки токсичного пошкодження печінкової паренхіми, називають токсичним гепатитом [17].

Виділення групи гепатотропних отрут є деякою мірою умовним, оскільки більшість токсичних речовин, які не володіють специфічною тропністю до печінкової паренхіми, суттєво пошкоджують останню під час біотрансформації [21].

Потрапляючи в організм людини хімічні речовини підлягають біотрансформації в печінці шляхом їх розщеплення (окиснення, відновлення, гідролізу) або зв'язування (кон'югації). Метаболічні механізми детоксикації включають переважно дві групи реакцій: мікросомальне

окиснення ксенобіотиків за участю цитохромів P-450 (1-а фаза детоксикації) і кон'югації з глутатіоном метаболітів, які утворилися в 1-й фазі детоксикації, а також різних інтермедіатів (2-а фаза детоксикації). В якості агентів кон'югації в організмі використовуються також глюкуронова та сірчана кислоти, гліцерин, таурин, цистеїн. Система знешкодження ксенобіотиків ефективна за умов нормального функціонування гепатоцита і надходження в організм отрут у малих концентраціях. У випадку гострої чи хронічної інтоксикації, тобто при дії на організм значних концентрацій хімічних сполук гальмується активність, перш за все, цитохром-P450-залежних ферментів, швидко виснажується пул агентів природної кон'югації ксенобіотиків (глутатіону відновленого та ін.), накопичення власне токсичних агентів та їх метаболітів у паренхімі печінки. У патогенезі токсичного пошкодження печінки вирішальне значення має безпосередня дія хімічної речовини на гепатоцит, а саме: вплив її на перебіг ферментативних процесів в його ендоплазматичному ретикулумі [17, 35].

Гепатоцелюлярна відповідь на підвищення вмісту ксенобіотиків проявляється продукцією та вивільненням гострофазових протейнів, пригніченням печінкового синтезу білків, інгібуванням глюконеогенезу, виходом кислих органічних аніонів (лактату) у кров [9, 34]. Відбувається синтез і секреція первинних медіаторів запалення – цитокінів, серед яких найзначнішою прозапальною дією володіють наступні:

- фактор некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ );
- інтерлейкін-6 (ІЛ-6);
- інтерлейкін-8 (ІЛ-8) [10].

Печінка здатна до синтезу великої кількості ФНП- $\alpha$  при будь-якій реакції запалення і вивільнення його в системну циркуляцію.

Гепатоцити, ендотеліальні клітини синусоїдів та купферівські клітини є первинною клітинною

тріадою, яка складає основу наступних про-запальних реакцій. Купферівські клітини є основними продуцентами ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і ІЛ-8 [38, 39].

Спочатку відбувається швидка маргінація та адгезія нейтрофілів у синусоїдах. На поверхні ендотеліальних, купферівських, синусоїдальних, зірчастих клітин Іто та гепатоцитів відбувається експресія міжклітинних молекул адгезії – intracellular adhesion molecule (ICAM-1), яка індукується цитокінами ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8. У процесі запальної реакції на цитоплазматичній мембрані нейтрофілів та інших клітин відбувається експозиція нейтрофільних адгезивних інтегринів, що зв'язують ICAM-1 на поверхні клітин печінки. Індуктором цього процесу також є ФНП- $\alpha$ , який відіграє провідну роль у розвитку запальної реакції печінки незалежно від етіологічного чинника [19, 32].

Нейтрофільні адгезивні інтегрини є рецепторами та складаються з Mac-1 (CD11b/CD18) та лімфоцитарного асоційованого антигену 1 $\alpha$  (CD11b/CD18) [22].

Ксенобіотики та ФНП- $\alpha$  індукують нейтрофіли до вивільнення біологічно активних речовин. Змінюються напрямки та рівень синтезу ейкозаноїдів. У нормі клітини Купфера виробляють переважно простагландини групи E (E<sub>1</sub> та E<sub>2</sub>), які гальмують активність ФНП- $\alpha$  і, тим самим, зменшують зону некрозу. Простагландини групи E здатні підсилювати репаративні процеси, шляхом підвищення активності екстрацелюлярної колагенази [23].

В умовах токсичної дії ксенобіотиків відбувається прискорення синтезу гепатоцитами лейкотриєну B<sub>4</sub>, який зменшує активність простагландину E<sub>2</sub> і його синтез клітинами Купфера. Крім того лейкотриєн B<sub>4</sub> збільшує активність натуральних T-кілерів до пошкоджуючої дії на рівні клітини [3].

У зоні запалення, в якості біологічно активних сполук, вивільняється і концентрується велика кількість активних форм кисню (АФК): пероксиду водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), активних радикалів кисню (O<sub>2</sub><sup>•</sup>), радикалу пероксинітриду (ONOO<sup>•</sup>). Збільшення концентрації цих сполук в умовах екзотоксичного впливу може відбуватися безпосередньо та за допомогою опосередкованих механізмів [16].

При знешкодженні ксенобіотиків активуються НАД<sup>•</sup> і НАДФ-залежні оксидази і редуктази цитохромів P450 і B<sub>3</sub>, що супроводжується підвищенням утворенням активних форм кисню. Причому так звані речовини-індуктори монооксигеназ призводять до більш суттєвої активації цих ферментів. АФК, крім цього, порушує утилізацію кисню в ланцюгу тканинного дихання й утилізацію його іншими шляхами перетворення [29].

Порушення стану мікроциркуляції в печінці веде до аналогічних наслідків: приріст гіпоксії в усіх зазначених випадках обумовлює зниження синтезу АТФ і сукцинатдегідрогенази. Таким чином, молекулярний кисень, який не був використаний в ланцюгу тканинного дихання, реагує в даному випадку з ксантиноксидазою, генеруючи активні форми кисню. Ксантиноксидаза існує в гепатоциті у невеликій кількості, але її концентрація за умов гіпоксії швидко зростає, оскільки в умовах постійного екзотоксичного впливу збільшується інтенсивність спонтанного протеолізу та окиснення тіолових груп [37].

Одним з механізмів утворення АФК при підвищеному вмісті ФНП- $\alpha$  є порушення функції мітохондріальної цитохром-с-оксидази. Цей процес призводить до інгібування кішцевого IV комплексу ланцюга переносу електронів з одночасною стимуляцією активності сукцинатдегідрогенази, що переносить електрони на коензим Q, який, в свою чергу, реагує з O<sub>2</sub> утворюючи O<sub>2</sub><sup>•</sup>. Такий енергетичний дисбаланс у мітохондріях призводить до зниження синтезу АТФ, підсилення генерації АФК та розвитку окиснювального стресу, викликає радикальні порушення мембран клітин та ДНК і, як наслідок, закінчується їх загибеллю [25].

Мітохондрії є не тільки джерелом, але й головною мішенню впливу АФК. При цьому збереження мембранного потенціалу мітохондрій, який визначає синтез АТФ, у багатьох випадках, попереджує апоптоз клітин [20].

В умовах окиснювального стресу O<sub>2</sub><sup>•</sup> активує фосфоліпазу A<sub>2</sub>, що призводить до змін ліпідного складу мембран мітохондрій. У міжмембранному середовищі мітохондрій міститься так званий "білок-самогубець" з молекулярною масою близько 50 кДа, який за властивостями нагадує протеазу, яка перетворює проінтерлейкін-1 $\beta$  в ІЛ-1 $\beta$  [16, 25].

Вивільнення білка з мітохондрій індукується O<sub>2</sub><sup>•</sup>, органічними гідропероксидами, та деякими отрутами, що роз'єднують окиснювальне фосфорилування. Індуковане продуктами АФК відкриття пор в мітохондріях та вихід "білка-самогубця" в цитозоль є одним з шляхів, що призводять до апоптозу гепатоцита [20].

Купферівські клітини також індукують прискорений апоптоз циркулюючих нейтрофілів, що мігрують у синусоїди. Продукти, що виходять з апоптотично зруйнованих нейтрофілів надходять у циркуляцію і в подальшому діють на синусоїдальні клітини та гепатоцити [3, 26].

Інтерлейкіни самі по собі або в комбінації з іншими цитокінами (інтерферон- $\gamma$ , ФНП) активують синтез у гепатоцитах NO-синтази, що

індукується (iNOs), що значно підсилює продукцію NO-радикалів. У звичайних умовах NO є важливим фізіологічним регулятором, що діє через цГМФ-залежний механізм. У патологічних умовах (при запаленні) утворення NO може зростати в десятки або сотні разів, і, в цьому випадку, радикали стануть токсичними для різних типів клітин [7].

Сильний окиснювач пероксинітрид (ONOO<sup>-</sup>) утворюється при взаємодії NO з O<sub>2</sub>. Пероксинітрид спроможний окиснювати NH- і SH-групи білків, що призводить до інактивації O<sub>2</sub>-інгібітора протеїнази-1, Mn- та Fe-супероксиддисмутази. У клітинах ONOO<sup>-</sup> індукує процеси пероксидного окиснення ліпідів мембран гепатоцитів та викликає одноланцюгові розриви в ДНК. Суттєвий внесок у цитотоксичну дію пероксинітриду дає OH-радикал, який з нього утворюється. Оскільки ця реакція не потребує участі металів змінної валентності, вміст яких у клітинах у вільному стані незначний, то вона може бути однією з провідних, що призводить до утворення гідроксильних радикалів [33].

У результаті патологічного “кисневого вибуху” гальмується активність каталази пероксисом (у першу чергу в гепатоцитах) та пригнічується гепатоцелюлярна активність нейтралізації пероксиду водню та інших активних радикалів кисню, які утворюються в реакціях пероксидації [28, 37].

Утворення пероксиду водню контролюється активністю каталази і пероксидаз. Серед пероксидаз провідну роль відіграє глутатіонпероксидаза (ГП). Крім ГП до цієї системи відносяться власне відновлений глутатіон (ГВ), глутатіон-S-трансфераза (ГТ) та глутатіонредуктаза (ГР). Ця система володіє значною протирадикальною мембраностабілізуючою та детоксикаційною дією [5, 6].

Глутатіон – трипептид, який в печінці тісно пов'язаний з активністю ферменту – гамма-глутамілтрансферази. Глутатіон не може проникнути в клітину через мембрану. За допомогою реакцій транспептидації саме гамма-глутамілтрансептидаза бере участь у переносі амінокислот, з яких внутрішньоклітинно синтезується глутатіон. Цей процес є енергозалежним [6].

За нормальних умов вміст ГВ в гепатоцитах досить значний і дорівнює 0,5–10 ммоль [8]. Ситуація катастрофічно змінюється під час патологічних умов, коли швидкість утворення електрофільних метаболітів і потреба в ГВ через активацію процесу кон'югації суттєво перебільшує здатність клітин печінки до ресинтезу глутатіону. Внаслідок цього відбувається виснаження пулу ГВ; накопичення токсичних метаболітів та зруйнування клітини [23].

Кон'югація ксенобіотиків та їх метаболітів з ГВ відбувається під дією ферменту ГТ. ГТ здатна також розкласти гідрпероксиди органічного походження. На частку цих ферментів припадає до 10% всіх білків клітин печінки [28]. ГП каталізує реакції розпаду пероксидів. Окрім пероксиду водню вона здатна відновлювати гідрпероксиди жирних кислот, а також пероксиди білкового або нуклеїнового походження [27]. У реакції розкладання пероксидів ГВ виступає як кофермент, який постійно окиснюється і, таким чином, втрачається. Тобто ефективність глутатіонпероксидазного шляху розкладання гідрпероксидів значною мірою залежить від концентрації донора водню в клітині. Достатній рівень ГВ підтримується в клітинах печінки як синтезом у циклі Майстра (0,03 ммоль за 1 хв. на 1 г ВГ) [31], так і відновленням окисненого глутатіону. Реакцію відновлення забезпечує активність ферменту ГР. Дія цієї реакції також лімітується наявністю НАДФН<sub>2</sub>, синтез якого відбувається, головним чином, у пентозо-фосфатному циклі окиснення вуглеводів [8].

В активності ФНП-α та ІЛ-1β є здатність до захоплення гепатоцитами жовчних кислот та до змін їх каналікулярної секреції, тобто вони самостійно можуть викликати холестази без деструкції гепатоцитів. Одночасно продукти пероксидного окиснення ліпідів пригнічують активність каналцевого транспортера cMOAT/MRP2 та каналікулярної секреції органічних аніонів, у тому числі кон'югатів білірубину [2, 12].

ФНП-α стимулює захоплення амінокислот Na<sup>+</sup>-залежними переносниками. Накопичення натрію призводить до внутрішньоклітинного набряку. ФНП-α в сполученні з ІЛ-8 зменшує захоплення Na<sup>+</sup>-залежним транспортером жовчних кислот, секрецію солей жовчних кислот та органічних аніонів у жовчні каналці [24].

Процес утворення цитокінів безпосередньо пов'язаний з активацією специфічного ядерного фактора транскрипції NF-κB, який в неактивній формі є зв'язаним з цитозольним протеїном Іκ-Вα. Під впливом токсичних сполук, або при певному пороговому збільшенні кількості вільних радикалів кисню відбувається дефосфорилування білка Іκ-Вα та вивільнення активного фактора транскрипції. Білок NF-κB зв'язується з регуляторними генами прозапальних цитокінів та відкриває зони індукції іРНК прозапальних цитокінів ФНП-α, ІЛ-6 та пептидів-хемоатрактантів для нейтрофілів та моноцитів [30, 40].

Окрім продукції цитокінів під дією токсинів у печінковій стромі паралельно відбуваються наступні процеси:

– порушується печінковий кровоплин, що обумовлено вивільненням потужного вазоконстриктора ендотеліну-1;

– вогнищеві оклюзії печінкових синусоїдів тромбоцитами, активованими купферівськими клітинами;

– загибель ендотеліальних клітин та лейкоцитів, формування фібринових мікротромбів у синусоїдах;

– масивні некрози печінки (як наслідок ішемії) [26, 34].

Відомо, що цитокіни обумовлюють спадж тромбоцитів у синусоїдах та венулах, оклюзію мікроваскулярного ложа з наступним розвитком ішемічного гепатоцелюлярного некрозу [23].

Одним з можливих механізмів порушення кровоплину в печінці є виділення і прискорення утворення тромбоксану  $A_2$ ; останній збільшує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, викликає спазм дрібних судин. Річ у тім, що тромбоксан  $A_2$  є вторинним радикалом, утворення якого в тромбоцитах підсилюється на тлі посилення генерації АФК [37].

У функціонуванні мікроциркуляторного русла та виникненні агрегації тромбоцитів провідну роль відіграє серотонін. До 95% серотоніну в організмі синтезується та накопичується в ентохромафінних клітинах ШКТ. Він адсорбується при проходженні крові тромбоцитами, які забезпечують його транспорт і розповсюдження. Серотонін в тромбоцитах міститься у двох формах: вільний (лабільний) і зв'язаний – в альфа-гранулах і мітохондріях. Беручи до уваги особливості накопичення серотоніну деякі з механізмів підсиленого тромбоутворення при токсичних гепатитах полягають в наступному [18, 35]:

1. При натискуванні еритроцита на тромбоцит, що знаходиться на колагенових волокнах пошкодженої мікросудини, відбувається руйнування тромбоцита і виділення “лабільного” серотоніну з одночасним виділенням інших вазопресорних речовин [18].

2. Спазм, який виникає під впливом серотоніну, призводить до руйнування еритроцитів та виходу вільного гемоглобіну (Hb). Останній викликає підсилення та поширення спазму гладенької мускулатури судин, підвищений вихід “лабільного” і “стабільного” серотоніну з блокованих тромбоцитів. Вільний гемоглобін може стимулювати також утворення великої кількості активних форм кисню [36].

3. Серотонін, що знову виділився, підсилює спазм гладеньких м'язових волокон, який в свою чергу, руйнує інші, раніше неушкоджені еритро-

цити – тобто замикає порочне коло з утворенням мікротромбу з фрагментів зруйнованих еритроцитів та тромбоцитів [36].

Процесам цитолізу гепатоцитів та тромбоутворенню можуть сприяти зміни в'язкості плазми та еритроцитарної суспензії. В'язкість плазми визначається складом білків крові і залежить від температури. На в'язкість плазми найбільше впливають концентрація фібриногену (в'язкість плазми на 20% вища від в'язкості сироватки) і глобулінів (особливо – гама-глобулінів); особливо їх співвідношення: альбумінів і глобулінів, альбумінів і фібриногену. Втрата еритроцитами здатності до деформування під дією токсинів призводить до порушення перфузії найдрібніших капілярів, зруйнування в них ригідних клітин з вивільненням АТФ і факторів гемокоагуляції: тромбопластичного фактора еритроцитів (еритроцитину), антигепаринового, тромбіно-подібного, фібринстабілізуючого факторів та фібриногену [2, 8]. Найбільш дрібні капіляри блокуються ригідними еритроцитами. Поряд з механічним припиненням кровоплину в мікроциркуляторному руслі виникає травматизація стінок капілярів з їх набряком. Погіршення мікроциркуляції виникає також шляхом підвищення проникливості судин під впливом вивільнених біологічно активних речовин [4, 23].

Слід зазначити, що тромбоцитарні фактори, плазмові фактори згортання та продукти фібринолізу, які виконують не тільки свою безпосередню функцію (участь у процесах згортання та проти згортання), призводять до порушень мікроциркуляції в печінковому руслі. Вони є специфічними сигнальними молекулами, які забезпечують інтеграцію клітин у запальному процесі в печінковій паренхімі. Так, тромбін безпосередньо не є гепатотоксичною речовиною, але при запаленні в печінці, саме тромбін індукує первинну активність купферівських клітин, у тому числі їх дегрануляцію та утворення в них міслопероксидази [33]. При проникненні чи утворенні великої кількості тромбіну в ушкодженому гепатоциті, саме він, разом з продуктами розпаду тромбоцитів стимулює викид з клітини мітохондріальних та цитоплазматичних ферментів [28].

Утворення ІЛ-1 $\beta$  та накопичення тромбіну в гепатоцитах стимулює експресію гена інгібітора активатора плазміногена 1 типу (PAI-1), що призводить до зменшення внутрішньосудинного фібринолізу, і, таким чином, може тривалий час підтримувати вогнищеві оклюзії, але з іншого боку це може стимулювати активність металопротеїназ різних типів, що призводить до прискореного фіброзоутворення [14].

Збільшення фібриноутворення сприяє і збільшенню утворення продуктів деградації фібрину(ПДФ). Вони рідко розглядаються як медіатори запалення, хоча є одними з провідних факторів, що стимулюють хемокінез та хемотаксис гранулоцитів та лімфоцитів, збільшуючи зону інфільтрації [11].

Наведені зміни, що відбуваються в печінковій паренхімі є взаємообумовленими, але в перебігу токсичного ураження печінки в окремого пацієнта може активно маніфестуватися лише певний механізм. У клініці спостерігається найрізноманітніша симптоматика: від системних полісиндромних проявів гепатиту до моносиндромного, і навіть без явного перебігу, із можливим виявленням змін на молекулярному рівні. Тому діагностика токсичних уражень печінки вимагає системної оцінки показників гомеостазу організму.

**Література.** 1. *Подымова С. Д.* Болезни печени. Руководство для врачей.– М.: Медицина, 1998.– 704 с. 2. *A new strategy for regulating the immunological liver injury-effectiveness of DTH-inhibiting agents on DTH-induced liver injury to picryl chloride* (Xu Q., Yuan K., Lu J. et al) // *Pharmacol. Res.*– 1997.– Vol.36, N5.– P.401–409. 3. *Blake A. Jones, and Gregory J. Gores* Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1997.– Vol.273.– P.1174–1188. 4. *Banan A., Fields J.Z., Zhang Y., and Keshavarzian A.* Key role of PKC and Ca<sup>2+</sup> in EGF protection of microtubules and intestinal barrier against oxidants // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1999.– Vol.280.– P.828–843. 5. *Banan A., Fields J.Z., Zhang Y., and Keshavarzian A.* Phospholipase C inhibition prevents EGF protection of intestinal cytoskeleton and barrier against oxidants // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2001.– Vol.281.– P.412–423. 6. *Brett E. Jones, and Mark J. Czaja II.* Intracellular signaling in response to toxic liver injury // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1998.– Vol.275.– P.874–878. 7. *Cao J., Xu Q., Koda A.* Protective involvement of nitric oxide in the liver injury induced by delayed-type hypersensitivity to picryl chloride // *Inflamm Res.*– 2000.– Vol.49, N.11.– P.578–583. 8. *Changes in methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine homeostasis in alcoholic rat liver* (Shelly C. Lu, Zong-Zhi Huang, Heping Yang et al) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2000.– Vol.279.– P.178–185. 9. *Effects of several drugs on the liver injury induced by delayed-type hypersensitivity to picryl chloride by regulating suppressor or helper T cells* (Cao J., Lu J., Wu F. et al) // *Pharmacol. Res.*– 1999.– Vol.39, N2.– P.97–102. 10. *Estrogen increases sensitivity of hepatic Kupffer cells to endotoxin* (Kenichi Ikejima, Nobuyuki Enomoto, Yuji Jimuro et al) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1998.– Vol.274.– P.669–676. 11. *Claudio Fiocchi.* Intestinal inflammation: a complex interplay of immune and nonimmune cell interactions // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1997.– Vol.273.– P.769–775. 12. *Hepatic and extrahepatic factors critical for liver injury during lipopolysaccharide exposure* (Frederic Moulin, Bryan L. Copple, Patricia E. Ganey, and Robert A. Roth) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2001.– Vol.281.– P.1423–1431. 13. *Hepatotoxicity caused by isoniazid or by paracetamol* (Andrade R.J., Lucena M.I., Melgarejo F., Garcia-Escano M.D.) // *Gastroenterol. Hepatol.*– 1998.– Vol.21, N6.– P.314–315. 14. *IL-1 $\beta$  mediates induction of hepatic type 1 plasminogen activator inhibitor in response to local tissue injury* (Taichiro Seki, Annette M. Healy, Daniel S. Fletcher et al) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1999.– Vol.277.– P.801–809. 15. *Increased severity of alcoholic liver injury in female rats: role of oxidative stress, endotoxin, and chemokines* (Amin A. Nanji, Kalle Jokelainen, Maryam Fotouhinia et al) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2001.– Vol.281.– P.1348–1356. 16. *Jianrong Li and Timothy R. Billiar IV.* Determinants of nitric oxide protection and toxicity in liver // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1999.–

Vol.276.– P.1069–1073. 17. *Lammert F., Matern S.* Hepatic diseases caused by drugs // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*– 1997.– Vol.86, N29–30.– P.1167–1171. 18. *Lautt W.W., Macedo M.P.* Hepatic circulation and toxicology // *Drug Metab. Rev.*– 1997.– Vol.29, N1–2.– P.369–395. 19. *LFA-1/ICAM-1 interaction is essentially involved in the pathogenesis of delayed-type hypersensitivity-induced liver injury to picryl chloride* (Xu Q., Jiang J., Cao J et al) // *Life Sci.*– 1998.– Vol.62, N15.– P.1281–1292. 20. *John J. Lemasters V.* Necroptosis and the mitochondrial permeability transition: shared pathways to necrosis and apoptosis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1999.– Vol.276.– P.1–6. 21. *Liver injury under tuberculostatic treatment.* (Fattinger K., Braunschweig S., Reichen J., Meier-Abt P.J., Krahenbuhl S.) // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*– 1997.– Vol.86, N15.– P.626–629. 22. *Low-affinity LFA-1/ICAM-3 interactions augment LFA-1/ICAM-1-mediated T cell adhesion and signaling by redistribution of LFA-1* (Bleijds D.A., Binneris M.E., van Vliet S.J. et al) // *J. Cell. Sci.*– 2000.– Vol.113, N3.– P.391–400. 23. *Mechanisms of hypothermic protection against ischemic liver injury in mice* (Atsushi Kato, Saurabh Singh, Kenneth R. McLeish et al) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2002.– Vol.282.– P.608–616. 24. *Onji M.* Drug-induced hepatic dysfunction and jaundice // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.*– 1997.– Vol.86, N4.– P.557–564. 25. *Dominique Pessayre, Abdellah Mansouri, and Bernard Fromenty* Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis: V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2002.– Vol.282.– P.193–199. 26. *Michael J. Pinkoski, Thomas Brunner, Douglas R. Green, and Tesu Lin.* Fas and Fas ligand in gut and liver // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2000.– Vol.278.– P.354–366. 27. *pH-dependent changes of nitric oxide, peroxy nitrite, and reactive oxygen species in hepatocellular damage* (Zhijun Shu, Martin Jung, Hans-G. Beeger et al) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1997.– Vol.273.– P.1118–1126. 28. *Prevention of Kupffer cell-induced oxidant injury in rat liver by atrial natriuretic peptide* (Manfred Bilzer, Hartmut Jaeschke, Angelika M. Vollmar et al) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1999.– Vol.276.– P.1137–1144. 29. *Graham Robertson, Isabelle Leclercq, and Geoffrey C. Farrell* Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis: II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2001.– Vol.281.– P.1135–1139. 30. *Role of caspases and NF- $\kappa$ B signaling in hydrogen peroxide- and superoxide-induced hepatocyte apoptosis* (Brett E. Jones, Chau R. Lo, Hailing Liu et al) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2001.– Vol.278.– P.693–699. 31. *Role of taurine in preventing acetaminophen-induced hepatic injury in the rat* (Eoin Waters, Jiang Huai Wang, H. Paul Redmond et al) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2001.– Vol.280.– P.1274–1279. 32. *Role of Th1 and Th2 cytokines in regulating the liver injury induced by delayed-type hypersensitivity to picryl chloride* (Xu Q., Cao J., Wu F. et al) // *Liver.*– 1999.– Vol.19, N6.– P.473–480. 33. *Scavenging nitric oxide reduces hepatocellular injury after endotoxin challenge* (Evan P. Nadler, Eva C. Dickinson, Donna Beer-Stolz et al) // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2001.– Vol.281.– P.173–181. 34. *Selective protein covalent binding and target organ toxicity* (Cohen S.D., Pumford N.R., Khairallah E.A. et al) // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*– 1997.– Vol.143, N1.– P.1–12. 35. *Spigset O.* Drug-induced hepatic injuries // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*– 1998.– Vol.118, N18.– P.2805–2808. 36. *Anna Staubli and Urs A. Boelsterli* The labile iron pool in hepatocytes: prooxidant-induced increase in free iron precedes oxidative cell injury // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2001.– Vol.274.– P.1031–1037. 37. *Yang Xu, Cynthia Bradham, David A. Brenner and Mark J. Czaja* Hydrogen peroxide-induced liver cell necrosis is dependent on AP-1 activation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 1997.– Vol.273.– P.795–803. 38. *Xu Q., Cao J.S., Zhang X.M.* Liver-infiltrating T-lymphocytes cause hepatocyte damage by releasing humoral factors via LFA-1/ICAM-1 interaction in immunological liver injury // *Inflamm Res.*– 2002.– Vol.51, N1.– P.44–50. 39. *Xu Q., Lu Z., Zhang X.* A novel role of alkaline phosphatase in protection from immunological liver injury in mice // *Liver.*– 2002.– Vol.22, N1.– P.8–14. 40. *Shiqi Yang, Huizhi Lin, and Anna Mae Diehl.* Fatty liver vulnerability to endotoxin-induced damage despite NF- $\kappa$ B induction and inhibited caspase 3 activation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*– 2001.– Vol.281.– P.382–392.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКИХ  
ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ**

*М.Ю. Коломоец, Е.И. Шориков, О.С. Хухлина*

**Резюме.** Представлены некоторые аспекты патогенеза токсических поражений печени, а именно: показано влияние ксенобиотиков и продуктов их превращений на продукцию цитокинов, активных форм кислорода, оксида азота, эйкозаноидов, нарушения микроциркуляции и повышение тромбообразования.

**Ключевые слова:** токсический гепатит, ксенобиотики, интерлейкины, туморнекротизирующий фактор- $\alpha$ , активные формы кислорода, оксид азота, глутатион восстановленный, микроциркуляция.

**THE MOLECULAR MECHANISMS  
OF TOXIC LIVER LESIONS**

*M.Yu. Kolomoets, Ye.I. Shorikov, O.S. Khukhlina*

**Abstract.** We have presented some aspects of the pathogenesis of toxic damages of the liver, namely: the influence of xenobiotics and products of their conversions on product of cytokines, active forms of oxygen, nitric oxid, aikosanoids, breaches of the microcirculations and increasing of the thrombin creation, has been shown.

**Key words:** toxic hepatitis, xenobiotics, interleikins, TNF- $\alpha$ , active forms of oxygen, nitric oxid, glutatione, microcirculation.

**Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. 2002, Vol.1, №2, P.69-74.*

*Надійшла до редакції 30.04.2002*