

© ЯРОЦКАЯ Н.Н., 2015

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Н.Н. ЯРОЦКАЯ

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 25-31.

COMPARATIVE MORPHOMETRIC EVALUATION OF CHANGES IN THE LIVER IN EXPERIMENTAL PURULENT PERITONITIS AGAINST THE BACKGROUND OF METABOLIC CORRECTION APPLICATION

N.N. YAROTSKAYA

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):25-31.

Резюме.

Цель – изучить морфофункциональные изменения печени при экспериментальном гнойном перитоните на фоне применения метаболитических препаратов «Цитофлавин» и «Неотон».

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 55 кроликах. Гнойный перитонит моделировали путем интраабдоминального введения аэробно-анаэробной смеси *E.coli* и *B.fragilis*. Через 6 часов после инициации перитонита выполняли хирургическое лечение с использованием в течение 5-ти суток в послеоперационном периоде метаболитических препаратов «Цитофлавин», содержащего янтарную кислоту, или «Неотон», содержащего креатинфосфат. Животных выводили из эксперимента через 6 часов после инициации перитонита, а также на 1-е, 3-е, 5-е сутки после операции. Материалом для морфологического исследования служили участки печени. После фиксации и стандартной гистологической проводки готовили серийные срезы. Морфометрическую оценку препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, проводили с использованием морфометрической сетки Автандилова.

Результаты. Полученные данные свидетельствовали о развитии в ткани печени при экспериментальном гнойном перитоните дегенеративных изменений, нарушении внутриорганного кровотока, воспалительной полиморфноклеточной инфильтрации, развитии некробиоза и некроза ткани. Препарат, содержащий янтарную кислоту, в сравнении с препаратом креатинфосфата способствовал более быстрому включению регенераторных процессов с восстановлением структурно-функциональных свойств паренхимы печени.

Заключение. Инициация экспериментального гнойного перитонита уже через 6 часов приводит к развитию морфофункциональных изменений в печени с развитием дистрофических изменений гепатоцитов, некрозом печеночных клеток, нарушением внутриорганного кровотока, воспалительной инфильтрацией паренхимы. Применение в послеоперационном периоде метаболитических препаратов сопровождается снижением выраженности деструктивных изменений в паренхиме печени с нарастанием процессов адаптации и регенерации.

Ключевые слова: экспериментальный распространенный гнойный перитонит, печень, цитохром с, «Неотон», «Цитофлавин».

Abstract.

Objectives. To study morphofunctional changes of the liver in experimental purulent peritonitis at the background of the application of the metabolic preparations «Citoflavin» and «Neoton».

Material and methods. The experiment was conducted on 55 rabbits. Purulent peritonitis was modelled by intraabdominal introduction of the aerobic and anaerobic mixture of *E.coli* and *B.fragilis*. In 6 hours after the

initiation of peritonitis surgical treatment was carried out with the use during 5 days in the postoperative period of the metabolic preparations «Citoflavin», containing amber acid or «Neoton», containing creatine phosphate. Animals were brought out of the experiment in 6 hours after the initiation of peritonitis, and also on the 1st, 3rd, 5th days after the operation. Specimens of the liver served as the material for the morphological study. After fixing and standard histological processing and paraffin embedding we prepared serial slides stained with hematoxylin-eosin. Morphometric assessment of the slides was carried out with the use of Avtandilov's morphometric grid.

Results. The obtained data testified to the degenerative changes in the liver tissue, the disturbance of an intraorganic blood flow, inflammatory polymorphocellular infiltration, tissue necrobiosis and necrosis development in experimental purulent peritonitis. The preparation containing amber acid in comparison with the preparation of creatine phosphate promoted faster regeneration processes with the restoration of the liver parenchyma structural and functional properties.

Conclusions. The initiation of experimental purulent peritonitis already in 6 hours leads to the morphofunctional changes development in the liver with dystrophic changes of hepatocytes, necrosis of hepatic cells, the disturbance of blood circulation, inflammatory infiltration of the parenchyma. The use of metabolic preparations in the postoperative period is followed by the decrease in expressiveness of destructive changes in the liver parenchyma with the increase of adaptation and regeneration processes.

Key words: experimental generalized purulent peritonitis, liver cytochrome c, citoflavin, neoton.

Нарушение функции внутренних органов с признаками синдрома полиорганной недостаточности ухудшает состояние пациентов при тяжелой абдоминальной инфекции и является основной причиной смерти в хирургических стационарах [1, 2].

Показано, что при остром перитоните на фоне развития эндотоксикоза функциональная активность печени претерпевает значительные изменения и в большинстве случаев развитие синдрома эндогенной интоксикации сочетается с печеночной недостаточностью [3]. Дисфункция печени приводит к нарастанию системной интоксикации, поражению других систем организма, нарушению белкового, липидного, ферментного, минерального, водного обменов, дискоординации защитных, компенсаторных и репаративных реакций [4].

Доминирующая роль печени в адаптивных реакциях организма к различного рода патологическим воздействиям определяется ее детоксикационной функцией [5]. При этом поступающие в печень токсины воздействуют непосредственно на гепатоциты, повреждают их мембранные структуры и нарушают процесс трансмембранного транспорта водорода и других субстратов, что, в свою очередь, приводит к дисбалансу обменных процессов и в дальнейшем к гибели клеток [6, 7].

От полноты и скорости развития процессов адаптации и регенерации зависит восстановление и поддержание функций пораженной печени [8]. В свою очередь, полноценность регенераторных процессов при перитоните в зна-

чительной мере определяется возрастающими при критических состояниях энергетическими затратами, что требует метаболической коррекции [9, 10].

Цель исследования – изучить морфофункциональные изменения печени при экспериментальном гнойном перитоните на фоне применения метаболических препаратов «Цитофлавин» и «Неотон».

Материал и методы

Эксперимент проведен на 55 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2600-3000 г. Животные были распределены на следующие группы: I – интактные (n=5); II – 6-часовой распространенный гнойный перитонит без хирургического лечения (n=5); III – контрольная, хирургическое лечение перитонита (n=15); IV – хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде препарата «Неотон» в течение 5-ти суток (n=15); V – хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде препарата «Цитофлавин» в течение 5-ти суток (n=15).

Перитонит моделировали путем интраабдоминального введения аэробно-анаэробной взвеси *E.coli* (штамм 0111 K58 НИ С 130-53) и *V.fragilis* (штамм 323) из расчета 6 млрд. микробных тел на 1 кг массы кролика. Через 6 часов после введения микроорганизмов в III-ей, IV-ой и V-ой группах животных с целью лечения перитонита и устранения энтеральной недостаточности выполняли лапаротомию,

санацию брюшной полости, декомпрессию тонкой кишки. Животные IV-ой и V-ой групп получали внутривенно капельно препараты «Неотон» (0,05 г на 1 кг массы) и «Цитофлавин» (28,6 мг янтарной кислоты на 1 кг массы) соответственно, животные III-ей группы – эквивалентный объем 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

«Цитофлавин» – раствор для инфузий, содержащий янтарную кислоту, никотинамид, рибоксин и рибофлавин. Выбор препарата обусловлен тем, что янтарная кислота является энергетическим субстратом, мощность системы энергопродукции которой в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма, а также обладает детоксицирующим, антигипоксическим и антиоксидантным свойствами [11].

«Неотон» - метаболическое средство, действующим веществом которого является креатинфосфат. Показано, что действие креатинфосфата связано с внутриклеточным транспортом энергии, он может передавать свою фосфатную группу на аденозиндифосфат (АДФ), тем самым восстанавливая его вновь до (аденозинтрифосфат) АТФ [12, 13].

Работу с экспериментальными животными проводили согласно международным нормам биоэтики в лабораторном животноводстве.

Животных с распространенным гнойным перитонитом выводили из эксперимента (летальная доза нембутала) через 6 часов после заражения, животных III-ей, IV-ой и V-ой групп – на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции.

Материалом для морфологического исследования служили участки печени. После фиксации в 10%-ом растворе нейтрального забуференного формалина и стандартной гистологической проводки готовили серийные срезы. Морфометрическую оценку препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, проводили в 5 последовательных полях при общем увеличении $\times 280$ с использованием морфометрической сетки Автандилова, вмонтированной в окуляр микроскопа [14].

При этом подсчитывали общее число гепатоцитов без изменений, количество гепатоцитов с дистрофическими, некротическими и некробиотическими изменениями, количество двуядерных гепатоцитов, количество синусоидных капилляров, количество нейтрофилов.

Статистическая обработка результатов

проводилась с помощью стандартного пакета статистических программ «STATISTICA 10.0» и «MS Excel». Величины анализируемых показателей в группах представляли в виде медианы (Me), интерквартильного интервала [25%; 75%]. Достоверность межгрупповых значений средних величин оценивали по критерию Манна-Уитни (U) и Уилкоксона (W). Различия принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Морфометрический анализ показал, что через 6 часов после развития гнойного перитонита в печени нарастало количество гепатоцитов с некробиотическими и некротическими изменениями, резко снижалась митотическая активность, о чем свидетельствовало уменьшение в 9 раз по сравнению с интактной группой количество двуядерных гепатоцитов ($p < 0,0001$). Также характерным являлось увеличение в 1,9 раза количества синусоидных капилляров ($p < 0,0001$) и появление в паренхиме значительного количества нейтрофилов, которые в норме не определялись (табл. 1).

На 1-е сутки после операционного вмешательства в контрольной группе сохранялось стабильно высоким количество гепатоцитов с некробиотическими и некротическими изменениями, имело место дальнейшее нарастание количества нейтрофилов в сравнении с группой 6-часового перитонита ($p < 0,008$), что свидетельствовало о дальнейшем развитии воспалительного процесса. Количество двуядерных гепатоцитов было достоверно выше значений группы 6-часового перитонита ($p < 0,0001$), однако оставалось ниже значений интактной группы. Подсчет количества синусоидных капилляров показал достоверное увеличение в 1,6 раза по сравнению с группой 6-часового перитонита и в 3,1 раза по сравнению с интактной группой ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно), что указывало на сохранение воспалительной гиперемии сосудов.

У животных, получавших препарат «Неотон», в эти сроки отмечалось достоверно значимое по сравнению с контрольной группой увеличение количества двуядерных гепатоцитов ($p < 0,0001$), наблюдалось увеличение в 1,5 раза количества гепатоцитов с дистрофическими изменениями ($p < 0,0001$). При этом количество гепатоцитов с явлениями некроза

Таблица 1 – Динамика морфофункционального состояния гепатоцитов при экспериментальном распространенном гнойном перитоните на фоне применения метаболической коррекции

Группа	Показатель	Количество двоядерных гепатоцитов	Количество гепатоцитов в состоянии некроза	Количество нейтрофилов	Количество гепатоцитов с мутным набуханием	Количество гепатоцитов с гидropической дистрофией	Количество синусоидных капилляров	
Норма (n=5)	Медиана, %	27,00					9,00	
	25-75 процентиль, %	22,75-32,00					8,00-11,00	
6-часовой перитонит (n=5)	Медиана, %	3,00 p1<0,0001	174,00	5,00	39,00	45,00	17,00 p1<0,0001	
	25-75 процентиль, %	2,00-4,00	145,00-182,00	4,00-6,00	30,25-44,25	32,50-50,00	14,50-19,00	
Контрольная (n=15)	1-е сутки	Медиана, %	9,50 p1<0,0001 p2<0,0001	179,00 p2<0,03	7,00 p2<0,008	25,50 p2<0,0001	41,00 p2<0,0001	28,00 p1<0,0001 p2<0,0001
		25-75 процентиль, %	7,75-12,00	176,00-189,50	5,00-8,00	22,50-28-75	35,00-43,25	24,00-36,00
	3-е сутки	Медиана, %	21,50 p3<0,0001	132,50 p3<0,0001	10,00 p3<0,002	30,00	71,50 p3<0,0001	32,00
		25-75 процентиль, %	18,25-23,00	121,00-154,75	8,00-12,00	15,50-39,00	55,75-80,50	27,00-35,00
	5-е сутки	Медиана, %	21,00	108,00 p3<0,008	5,00 p3<0,0002	44,50 p3<0,009	99,00 p3<0,001	24,00 p3<0,04
		25-75 процентиль, %	18,25-25,75	97,75-124,75	4,00-6,00	32,75-58,75	85,75-112,00	19,00-31,00
Неотон (n=15)	1-е сутки	Медиана, %	17,50 p1<0,0001 p4<0,0001	120,00 p4<0,0001	6,00	53,00 p4<0,0001	72,00 p4<0,0001	26,00 p1<0,0001
		25-75 процентиль, %	16,00-19,50	102,75-130,75	5,50-6,50	36,00-65,00	57,00-78,00	15,50-29,50
	3-е сутки	Медиана, %	24,00 p1<0,0001 p3<0,005 p4<0,04	119,00 p4<0,0001	4,00 p3<0,0001 p4<0,0001	51,00 p4<0,0001	73,00	18,00 p1<0,0001 p3<0,02 p4<0,0001
		25-75 процентиль, %	22,00-27,00	117,00-130,50	3,00-4,50	48,50-56,00	59,50-76,00	15,50-19,50
	5-е сутки	Медиана, %	45,00 p1<0,0001 p3<0,0001 p4<0,0001	119,50	5,00	29,00 p3<0,0006	61,50 p4<0,0003	17,00 p1<0,0001
		25-75 процентиль, %	40,50-50,00	110,25-131,25	4,00-5,00	22,50-43,00	29,00-76,00	13,00-22,00
Цитофлавин (n=15)	1-е сутки	Медиана, %	11,00 p1<0,0001	169,00 p4<0,003	5,00 p4<0,002	36,00 p4<0,0001	49,50 p4<0,005	24,00 p1<0,0001
		25-75 процентиль, %	10,00-15,00	151,00-177,25	4,00-6,00	30,00-44,00	38,75-59,50	18,50-27,00
	3-е сутки	Медиана, %	61,50 p1<0,0001 p3<0,0001 p4<0,0001	73,50	3,00 p3<0,0005 p4<0,0001	66,00 p3<0,0001 p4<0,0003	76,00 p3<0,0002	18,00 p1<0,0001 p3<0,01 p4<0,0001
		25-75 процентиль, %	54,00-67,25	60,00-78,75	2,00-4,00	56,00-78,25	64,75-84,25	13,00-20,00
	5-е сутки	Медиана, %	73,50 p1<0,0001 p3<0,03 p4<0,0001 p5<0,0001	49,50 p3<0,0001 p4<0,0001 p5<0,0001	2,00 p3<0,03 p4<0,0001 p5<0,0001	81,00 p3<0,004 p4<0,0001 p5<0,0001	63,00 p3<0,007 p4<0,0001	15,50 p1<0,0001 p3<0,04 p4<0,004
		25-75 процентиль, %	15,00-35,00	43,50-57,25	2,00-3,00	74,00-85,50	60,00-70,00	12,25-17,75

Примечание: p1- по сравнению с нормой; p2 – по сравнению с группой 6-часового перитонита; p3 – по сравнению с предыдущими сроками аналогичной группы; p4 – по сравнению с контрольной группой аналогичных суток; p5 – по сравнению с препаратом Неотон аналогичных суток.

($p < 0,0001$) было в 1,5 раза ниже контрольных показателей. Наряду с этим количество нейтрофилов не имело достоверно значимых отличий от контрольной группы.

При морфометрической оценке изменений исследуемых показателей на 1-е сутки после операции у животных, получавших препарат «Цитофлавин», по сравнению с контрольной группой не выявлено достоверных отличий количества двуядерных гепатоцитов. Однако количество клеток, вовлеченных в некробиотический процесс, было достоверно ниже ($p < 0,003$). При этом по сравнению группой, где животные получали препарат «Неотон», количество некротически измененных гепатоцитов было в 1,4 раза большим. Нейтрофильная инфильтрация имела достоверно значимые более низкие значения в сравнении с контрольной группой (в 1,4 раза, $p < 0,002$) и группой, получавшей препарат «Неотон» (в 1,2 раза, $p < 0,01$). Количество синусоидных капилляров не имело достоверно значимых отличий от такового показателя в контрольной группе.

На 3-и сутки после операционного вмешательства в контрольной группе более чем в 1,5 раза увеличивалось количество гепатоцитов с дистрофическими изменениями, что достоверно отличалось от аналогичного показателя 1-х суток ($p < 0,0001$). В 1,4 раза снижалось количество гепатоцитов с некротическими и некробиотическими изменениями. Количество двуядерных гепатоцитов приближалось к значениям интактной группы, но достоверно отличалось от 1-х суток ($p < 0,0001$). В 1,4 раза по сравнению с 1-ми сутками повышалось количество нейтрофилов ($p < 0,002$).

На фоне применения препарата «Неотон» на 3-и сутки после операции количество некротически измененных гепатоцитов снижалось в 1,1 раза и достоверно отличалось от аналогичного показателя контрольной группы ($p < 0,0001$). Наряду с этим в 2,5 раза снижалось количество нейтрофилов ($p < 0,0001$) и в 1,8 раза увеличивалось количество двуядерных гепатоцитов ($p < 0,04$). Имело место снижение в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой количества синусоидных капилляров ($p < 0,0001$).

Введение животным препарата «Цитофлавин» на 3-и сутки после операции сопровождалось достоверным снижением в 3,3 раза по сравнению с контрольной группой коли-

чества нейтрофилов ($p < 0,0001$) и в 1,8 раза количества гепатоцитов в состоянии некроза ($p < 0,0001$). При этом количество гепатоцитов с дистрофическими изменениями было в 1,4 раза выше ($p < 0,0001$). О нарастании процессов регенерации в паренхиме печени свидетельствовало увеличение в 2,8 раза количества двуядерных гепатоцитов. Количество синусоидных капилляров снижалось в 1,8 раза и достоверно отличалось от такового показателя 3-х суток контрольной группы ($p < 0,0001$).

На 5-е сутки послеоперационного периода в паренхиме печени животных контрольной группы сохранялись признаки активного воспалительного процесса, о чем свидетельствовало наличие значительного количества нейтрофилов. По сравнению с 3-ми сутками количество синусоидных капилляров снижалось в 1,3 раза ($p < 0,04$), но не имело достоверных отличий от 1-х суток. Полнокровие сосудов печени объясняется, надо полагать, нарушениями внутриорганного кровотока с развитием наряду с воспалительной гиперемией сосудов застойных явлений на фоне прогрессирующего эндотоксикоза. Количество двуядерных гепатоцитов сохранялось на уровне аналогичного показателя 3-х суток. Вместе с тем, отмечалось уменьшение количества гепатоцитов с явлениями некроза, но сохранением высоких показателей дистрофически измененных клеток.

На 5-е сутки после операции у животных, получавших препарат «Неотон», наблюдалась положительная динамика увеличения количества двуядерных гепатоцитов ($p < 0,0001$). При этом не имело достоверно значимых отличий от контрольной группы количество клеток с явлениями некроза и некробиоза, количество нейтрофилов и синусоидных капилляров.

Использование в послеоперационном периоде препарата «Цитофлавин» на 5-ые сутки сопровождалось достоверно значимым в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой снижением количества некротически измененных гепатоцитов ($p < 0,0001$), в 2,5 раза количества нейтрофилов ($p < 0,0001$) и в 1,5 раза количества синусоидных капилляров ($p < 0,0001$). Количество двуядерных гепатоцитов увеличивалось в 3,5 раза ($p < 0,0001$). Данные изменения указывают на положительное влияние препарата на структурно-функциональную организацию паренхимы печени.

Обсуждение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о развитии в ткани печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните дегенеративных изменений значительной части паренхимы. Возможно, массовый некроз гепатоцитов, который развивается уже через 6 часов после инициации перитонита и сохраняется на 1-е сутки после операции, обусловлен, главным образом, не только действием бактериальных токсинов, но и нарушением микроциркуляции внутри дольки с последующим развитием гипоксии и оксидативного стресса. В свою очередь, изменение внутриорганный кровотока является отражением воспалительного процесса, направленного на устранение повреждающего агента и восстановление структуры и функции.

Применение в послеоперационном периоде препаратов, содержащих янтарную кислоту и креатинфосфат, снижает выраженность деструктивных изменений в клетках печени и препятствует развитию у животных необратимых процессов с утратой функциональной активности печеночной паренхимы.

Действие препарата Неотон, вероятно, связано с тем, что входящий в его состав креатинфосфат является «топливным» резервом для поврежденных митохондрий печени, лимитировано реализует функцию поддержания работы клеток печени, снабжая ее энергетическим субстратом, но не оказывает значительного влияния на процессы регенерации.

Использование препарата, содержащего янтарную кислоту, способствует более быстрому включению регенераторных процессов с восстановлением структурно-функциональных свойств паренхимы печени.

Заключение

1. Инициация экспериментального гнойного перитонита уже через 6 часов приводит к морфофункциональным изменениям в печени с развитием дистрофических изменений, некрозом гепатоцитов, нарушением кровообращения, воспалительной инфильтрацией паренхимы.

2. Применение препаратов «Цитофлавин», содержащего янтарную кислоту, и «Неотон», содержащего креатинфосфат, при экспериментальном гнойном перитоните сопровождается

снижением выраженности деструктивных изменений в паренхиме печени, нарастанием процессов адаптации и регенерации.

3. Использование препарата, содержащего янтарную кислоту, сопровождается более выраженным по сравнению с препаратом креатинфосфата положительным влиянием на восстановление структурной целостности паренхимы печени, что указывает на его значительное воздействие на процессы метаболизма.

Литература

1. Иванов, Ю. В. Проблема перитонита на современном этапе развития медицины / Ю. В. Иванов, Н. П. Истомина, Н. А. Соловьев // *Клин. практика.* – 2011. – № 3. – С. 71–78.
2. Перитонит : практ. рук. / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова. – М. : Литтерра, 2006. – 208 с.
3. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей культуры гепатоцитов, выделенных из нормальной и патологически измененной печени крыс / Е. В. Байдок [и др.] // *Цитология.* – 2009. – Т. 51, № 10. – С. 797–805.
4. Некоторые аспекты патогенеза полиорганной недостаточности при острой кишечной непроходимости / С. Н. Переходов [и др.] // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* – 2010. – № 6. – С. 70–72.
5. Антопольская, Е. В. Морфометрические показатели состояния ткани печени при полиорганной недостаточности на фоне острой патологии органов брюшной полости / Е. В. Антопольская, И. А. Швейнов // *Курс. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* – 2009. – № 4. – С. 76–80.
6. Компенсаторно-приспособительные реакции ткани печени в условиях эксперимента и патологии / В. К. Верин [и др.] // *Вопросы морфологии XXI века : к 80-летию со дня рождения проф. Алексея Андреевича Клишова : сб. науч. тр.* – 2013. – Вып. 2. – С. 79–82.
7. Функциональное состояние печени при синдроме полиорганной недостаточности у больных острой тонкокишечной непроходимостью / В. Е. Милуков [и др.] // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 264–270.
8. Особенности регуляторных механизмов компенсации диффузного поражения печени при токсическом воздействии четыреххлористого углерода и полигексаметиленгуанидингидрохлорида / С. Ю. Медведева [и др.] // *Клин. токсикология.* – 2014. – Т. 15. – С. 366–380.
9. Burnstock, G. Purinergic signalling in the liver in health and disease / G. Burnstock, B. Vaughn, S. C. Robson // *Purinergic signal.* – 2014 Mar. – Vol. 10, N 1. – P. 51–70.
10. Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo / R. P. da Silva [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009 Feb. – Vol. 296, N 2. – P. 256–261.
11. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на структурные изменения в печени при остром эксперимен-

тальном холецистите / С. В. Якубовский [и др.] // Архив патологии. – 2012. – № 6. – С. 28–32.

12. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine / T. Wallimann [et al.] // *Amino Acids*. – 2011 May. – Vol. 40, N 5. – P. 1271–1296.
13. Developmental changes in the expression of creatine

synthesizing enzymes and creatine transporter in a precocial rodent, the spiny mouse / Z. Ireland [et al.] // *BMC Dev. Biol.* – 2009 Jul. – Vol. 9. – P. 39.

14. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.

Поступила 16.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Ivanov YuV, Istomin NP, Solovyev NA. Problema peritonita na sovremennom etape razvitiia meditsiny [A peritonitis problem at the present stage of development of medicine]. *Klin Praktika*. 2011;(3):71-8.
2. Savelyev VS, Gelfand BR, Filimonov MI, red. Peritonit [Peritonitis]: prakt ruk. Moscow, RF: Litterra; 2006. 208 p.
3. Baydyuk EV, Shiryayeva AP, Bezborodkina NN, Sakuta GA. Sravnitel'nyi analiz morfofunktsional'nykh pokazatelei kul'tury hepatotsitov, vydelennykh iz normal'noi i patologicheskii izmenennoi pecheni krysa [The comparative analysis the morfofunktsional'nykh of indicators of culture of the hepatocytes allocated from normal and pathologically the changed liver of rats]. *Tsitologiya*. 2009;51(10):797-805.
4. Perekhodov SN, Milyukov VE, Telepanov DN, Guryev GS. Nekotorye aspekty patogeneza poliorgannoi nedostatochnosti pri ostroi kishhechnoi neprokhodimosti [Some aspects of a pathogenesis of a multiorgan failure at an acute intestinal obstruction]. *Khirurgiya. Zhurn Im NI Pirogova*. 2010;(6):70-2.
5. Antopolskaya EV, Shveynev IA. Morfometricheskie pokazateli sostoiianiia tkani pecheni pri poliorgannoi nedostatochnosti na fone ostroi patologii organov briushnoi polosti [Morphometric indicators of a condition of a tissue of a liver at a multiorgan failure against acute pathology of abdominal organs]. *Kurs Nauch-prakt Vestn «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2009(4):76-80.
6. Verin VK, Verenikina BI, Volkova RI, Filimonova GF, Merabishvili EN, Ivanov VV, Kim AG, Safronova GM. Kompensatorno-prisposobitel'nye reaktsii tkanei pecheni v usloviakh eksperimenta i patologii [Compensatory and adaptive reactions of tissues of a liver in experimental conditions and pathology]. *V: Voprosy morfologii XXI veka: k 80-letiiu so dnia rozhdeniia prof Alekseia Andreevicha Klishova: sb nauch tr*. 2013. Vyp 2. P. 79-82.
7. Milyukov VE, Dolgov EN, Bogdanov AV, Murshudova KhM, Nguen KK. Funktsional'noe sostoianie pecheni pri sindrome poliorgannoi nedostatochnosti u bol'nykh ostroi tonkokishechnoi neprokhodimost'iu [A functional condition of a liver at a syndrome of a multiorgan failure at patients with an acute enteric obstruction]. *Vestn Esperim i Klin Khirurgii*. 2013;6(2):264-70.
8. Medvedeva SYu, Sentsov VG, Gette IF, Danilova IG. Osobennosti reguliatorynykh mekhanizmov kompensatsii diffuznogo porazheniia pecheni pri toksicheskom vozdeistvii chetyrekhkhlorigo ugleroda i poligeksa metilenguanidingidrokhloriga [Features of regulatory mechanisms of compensation of a diffuse lesion of a liver at toxic influence of four-chloride Carboneum and a poligeksametilenguanidingidrokhloriga]. *Klin Toksikologiya*. 2014;15:366-80.
9. Burnstock G, Vaughn B, Robson SC. Purinergic signalling in the liver in health and disease. *Purinergic Signal*. 2014 Mar;10(1):51-70.
10. da Silva RP, Nissim I, Brosnan ME, Brosnan JT. Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Feb;296(2):E256-61.
11. Yakubovskiy SV, Anishenko SL, Emelyanova AA, Chayka LL. Vliianie suksinatsoederzhashchikh preparatov na strukturnye izmeneniia v pecheni pri ostrom eksperimental'nom kholetsistite [Influence the suksinatsoederzhashchikh of preparations on structural changes in a liver at an acute experimental cholecystitis]. *Arkhiv Patologii*. 2012;(6):28–32.
12. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*. 2011 May;40(5):1271-96.
13. Ireland Z, Russell AP, Wallimann T, Walker DW, Snow R. Developmental changes in the expression of creatine synthesizing enzymes and creatine transporter in a precocial rodent, the spiny mouse. *BMC Dev Biol*. 2009 Jul;9:39.
14. Avtandilov GG. Meditsinskaia morfometriia [Medical morphometry]: rukovodstvo. Moscow, RF: Meditsina; 1990. 384 p.

Received 16.11.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Яроцкая Н.Н. – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, корп. 3, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», научно-исследовательская лаборатория. Тел. моб: +375 (29) 714-18-76, e-mail: yardip@yandex.ru – Яроцкая Наталья Николаевна.