

УДК 616.981.49; 616.36-002-036.12

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА И ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖИВОТНЫХ С ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Сабирова Р.А., Кульманова М.У., Ганиев А.К., Икромов У.И., Сайдалиходжаева О.З.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, e-mail: sabirovara@yandex.ru

Для оценки состояния эндотелиальной функции изучена система оксида азота в слизистой оболочке желудка и тонкого кишечника в динамике развития сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гепатита. При развитии сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гелиотринового гепатита установлено, что с увеличением срока наблюдения происходит прогрессирующее увеличение в слизистой оболочке желудка и кишечника уровня NO, снижение активности eNOS, экспрессия iNOS и NO²⁻. Выявленная различная направленность в изменении уровня NO в слизистой оболочке желудка и кишечника, можно полагать, была продиктована различным механизмом воздействия на NOS факторов среды. Установлен потенцирующий эффект действия токсинов сальмонеллезной инфекции и эндотоксинов образующихся в печени при хроническом гелиотриновом гепатите, на угнетение активности в слизистой оболочке желудка и кишечника eNOS, инициацией iNOS, образования ONO²⁻ важного цитотоксического/цитостатического соединения усиливающего пролиферативные и проапоптотические процессы, как следствие, высокого уровня деградации и десквамации интестинального эпителия слизистой оболочки желудка и кишечника.

Ключевые слова: оксид азота, экспериментальная сальмонеллезная инфекция, хронический гепатит, слизистая, желудок, кишечник

STATE OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE MUCOSA OF THE STOMACH AND SMALL INTESTINE IN SALMONELLA INFECTION IN ANIMALS WITH PATHOPHYSIOLOGICAL MODEL FOR CHRONIC HEPATITIS

Sabirova R.A., Kulmanova M.U., Ganiev A.K., Ikromov U.I., Saydalikhodzhaeva O.Z.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, e-mail: sabirovara@yandex.ru

For the assessment of endothelial function was studied system of nitric oxide in the gastric mucosa of the small intestine and in the dynamics of Salmonella infection on a background of chronic hepatitis. With the development of Salmonella infection with chronic geliotrin hepatitis found that with the increase of the observation period occurs a progressive increase in the mucosa of the stomach and intestines level NO, decreased activity eNOS, iNOS expression and NO²⁻. Identification of different orientation in the change in the level of NO in the mucosa of the stomach and intestines, it is believed, was motivated with a different mechanism of action on NOS environmental factors. Set potentiating effect of the toxins of Salmonella infection and endotoxin in the liver which forming in chronic geliotrin hepatitis on suppression of the activity in the mucosa of the stomach and intestine eNOS activity, initiation of iNOS, forming ONO²⁻, important cytotoxic/cytostatic compound, increase the proliferative and apoptotic processes, as a result, a high level of degradation and desquamation of the intestinal epithelium of the mucous membrane of the stomach and intestines.

Keywords: nitric oxide, experimental Salmonella infection, chronic hepatitis, mucosa, stomach, intestines

Республика Узбекистан относится к регионам Центральной Азии, где широко распространены хронические гепатиты вирусной этиологии [2, 3, 9]. В последние годы широкое распространение получили хронические гепатиты и цирроз смешанной этиологии [7, 17]. Присоединение инфекции другой этиологии приводит к ускорению декомпенсации функции печени и может привести к смерти больного [20, 23]. Вместе с тем на фоне хронических гепатитов (ХГ) присоединение вторичной инфекции специфической этиологии может усугубляться синдромом субклеточного роста бактерий, изменяется их спектр и активность со сдвигом в сторону их агрессивности; тяжело поддаются общепринятому лечению [4, 21]. Особое место в этой проблеме от-

водится риску развития инфекционных осложнений у больных ХГ, сочетанной с сальмонеллезной инфекцией [5,18], которая является одной из самых распространенных инфекций не только на территории Узбекистана, но и во всех регионах мира [5, 11].

В настоящее время NO рассматривают как сигнальную молекулу пищеварительной системы, так как он стимулирует расслабление гладких мышц пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря, сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (Одди) [19, 22]. В физиологических условиях эндогенный NO – один из медиаторов внешней секреции поджелудочной железы, секреции секреторными и слизеобразующими клетками слизистой оболочки (СО) желудка и кишечника, устойчиво-

сти и неспецифической и специфической защиты СО от действия внутренних и внешних агрессивных факторов среды [13, 14]. Можно полагать, что с нарушениями в активности NOS усиливаются процессы проникновения через СО желудка и кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень экотоксинов и тем самым усиливается нагрузка на детоксикационную активность гепатоцитов, что еще в большей степени осложняет тяжесть развития патологического процесса, увеличивает попадание в общую циркуляцию и в ткани СО желудка и кишечника при сальмонеллезе эндотоксинов. Вместе с тем в литературе есть разные сведения о состоянии NOS в СО желудка и кишечника, ее роли в патогенезе при сочетанном действии ХГ и сальмонеллезной инфекции, что определяет актуальность проблемы и необходимость проведения исследований в этом направлении.

Цель работы – оценить уровень NO, активность эндотелиальной и индуцибельной NOS (e NOS и iNOS), концентрацию пероксинитрита (ONO^{2-}) в динамике развития патологического процесса в слизистой оболочке желудка и тонкого кишечника при сальмонеллезной интоксикации у животных с патофизиологической моделью хронического гепатита.

Материал и методы исследования

В работе использовано 120 белых беспородных крыс-самцов массой 100–120 гр. Животные были распределены на 4 группы: 1-я группа – животные с острым экспериментальным сальмонеллезом; 2 – хроническим гелиотриновым гепатитом; 3 – на фоне хронического гелиотринового гепатита вызвана острая сальмонеллезная инфекция, 4 – контрольная группа. Для воспроизведения модели сальмонеллезной инфекции животным внутрижелудочно однократно вводили штамм *S.typhi murium* из расчета 1 млрд микробных тел на 100 г массы животных. Животных под рауш наркомом забивали методом мгновенной декапитации на 1, 4, 7, 10-е сутки после их заражения.

Хронический гелиотриновый гепатит (ХГГ) воспроизводили пероральным введением раствора гелиотрина, подкисленного соляной кислотой (рН 7,0) из расчета 50 мг/кг (5 мг гелиотрина на 100 г) массы тела один раз в неделю на протяжении 42 дней по методике Н.Х. Абдуллаева и соавт. [1]. Летальность составила 8%. Животных забивали на 60, 90 и 120 дни от начала эксперимента. Согласно данным предыдущих исследований [10] более выраженные признаки хронического гепатита были обнаружены на 90-й день эксперимента, на основании этого заражение сальмонеллезной инфекцией проводили в этот период развития патологического процесса в печени.

Состояние NOS в надсодочной жидкости гомогенатов слизистой желудка и кишечника оценивали по концентрации основных стабильных метаболитов NO^x нитратов и нитритов (NO^{2-} и NO^{3-}) по методу П.П. Голикова [6], активности NO-синтаз

(NOS): эндотелиальной (eNOS) – по В.В. Сумбаеву и И.М. Ясинской [16] и индуцибельной (iNOS) А.С. Комарина и Р.К. Азимова, [8], а также уровень пероксинитрита (ONO^{2-}) определяли по методу А.С. Комарина и Р.К. Азимова [15].

Опыты проводили в соответствии с международными нормами, принятыми при работе с экспериментальными животными.

Результаты исследования обработали с помощью прикладных программ Statistica 6, Biostat. Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (m). Для сравнения выборок применяли t-критерий Стьюдента. Уровень значимости считали достоверным при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе животных с ХГГ отмечается с увеличением срока наблюдения в СО желудка и кишечника динамическое снижение концентрации основных стабильных метаболитов NO. Уменьшение концентрации NO, можно полагать, было связано ее снижением в тканях СО желудка и кишечника активности eNOS. Среди причин низкой активности eNOS в СО желудка и кишечника при ХГГ важным фактором, по-видимому, выступает экспрессия ONO_2^- как следствие инициации активности iNOS. При активации iNOS образуются высокие концентрации NO, которые в условиях патологии клетки вступают в реакции с супероксидным кислородом (O^{2-}) с образованием ONO_2^- [8]. Следовательно, полученные результаты показали, что при ХГГ в тканях СО желудка и кишечника наблюдается выраженная дисфункция эндотелия (ДЭ), характерной особенностью которой является снижение уровня NO. Учитывая, что 90-е сутки ХГГ проявляется выраженными нарушениями функции эндотелия в СО желудка и кишечника и в дальнейшем отмечается прогрессирование ДЭ, нами выбран именно этот срок как отправная точка для исследований сочетанной патологии ХГГ + сальмонеллезная инфекция. Необходимо подчеркнуть, что развитие сальмонеллезной интоксикации в отличие от ХГГ проявляется статистически значимым повышением в СО желудка и кишечника NO по сравнению с группой животных после 90-х суток опыта и контролем (таблица). Другие показатели NOS – eNOS, iNOS и ONO_2^- имели ту же направленность в СО желудка и кишечника, что и при ХГГ. При развитии сальмонеллезной инфекции на фоне ХГГ отмечается, что с увеличением срока наблюдения отмечается прогрессирующее увеличение в СО желудка и кишечника уровня NO, снижение активности eNOS, экспрессия iNOS и NO_2^- . Выявленная различная направленность в изменении

уровня NO в СО желудка и кишечника, можно полагать, была продиктована различным механизмом воздействия на NOS факторов среды. По-видимому, при ХГГ активность eNOS снижается вследствие действия на ткани СО желудка и кишечника эндотоксинов, поступающих в центральный кровоток из печени, одновременно инициируют iNOS и образование ONO²⁻, которые приводят к угнетению eNOS. Вместе с тем при сальмонеллезной интоксикации на активность eNOS в тканях СО желудка и кишечника одновременно воздействуют эндотоксины и патогенная флора сальмонеллезной инфекции как внешний агрессивный фактор и образующие эндотоксины – липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий, проникающие через СО желудка

и кишечника в местную систему кровообращения, через воротную вену в печень, а затем в общий кровоток, вызывающий поражение всего организма, в том числе в сосуды микроциркуляции интестинальных ворсин СО желудка и кишечника [12]. В наших исследованиях это проявляется потенцирующим эффектом действия токсинов, сальмонеллезной инфекции и эндотоксинов образующихся в печени при ХГГ на угнетение активности в СО желудка и кишечника активности eNOS, инициацией iNOS, образования ONO²⁻ важного цитотоксического/цитостатического соединения, усиливающего пролиферативные и проапоптотические процессы [24], как следствие, высокого уровня деградации и десквамации интестинального эпителия СО желудка и кишечника.

Показатели NOS в СО желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции у животных с ХГГ, М ± m

Показатель	Контрольная группа	ХГГ, сут.			Сальмонеллез, сут.				ХГГ + сальмонеллез, сут.				
		60	90	120	1	4	7	10	1	4	7	10	
NO, мкмоль/л													
В СО желудка	2,3±0,1	2,1±0,05	1,8±0,03*	1,7±0,03*	2,8±0,09* ^Δ	3,1±0,13* ^Δ	3,9±0,17* ^Δ	4,6±0,16* ^Δ	3,4±0,15* ^Δ	5,9±0,129* ^Δ	7,7±0,29* ^Δ	10,4±0,36* ^Δ	
В СО кишечника	10,6±0,47	9,2±0,27	7,9±0,17*	7,2±0,15*	15,1±0,44* ^Δ	20,4±0,84* ^Δ	23,5±0,87* ^Δ	30,8±1,36* ^Δ	18,6±0,67* ^Δ	26,5±1,19* ^Δ	34,1±1,09* ^Δ	40,3±1,41* ^Δ	
eNOS, мкмоль/мин/л													
В СО желудка	6,2±0,29	5,8±0,17	4,9±0,16*	4,4±0,09*	4,2±0,22* ^Δ	3,4±0,20* ^Δ	2,6±0,17* ^Δ	2,2±0,18* ^Δ	3,3±0,14* ^Δ	2,2±0,15* ^Δ	2,0±0,15* ^Δ	1,7±0,11* ^Δ	
В СО кишечника	9,3±0,44	8,3±0,30	6,7±0,22*	6,3±0,17*	6,1±0,19* ^Δ	5,3±0,25* ^Δ	4,8±0,24* ^Δ	4,0±0,15* ^Δ	5,2±0,25* ^Δ	4,4±0,21* ^Δ	3,6±0,13* ^Δ	2,9±0,12* ^Δ	
iNOS, мкмоль/мин/л													
В СО желудка	0,10±0,005	0,11±0,005	0,16±0,020*	0,19±0,032*	0,15±0,004* ^Δ	0,18±0,006* ^Δ	0,23±0,008* ^Δ	0,27±0,011* ^Δ	0,18±0,005* ^Δ	0,27±0,012* ^Δ	0,36±0,010* ^Δ	0,43±0,014* ^Δ	
В СО кишечника	0,15±0,006	0,17±0,011	0,25±0,016*	0,31±0,024*	0,31±0,009* ^Δ	0,45±0,015* ^Δ	0,66±0,018* ^Δ	0,72±0,024* ^Δ	0,53±0,021* ^Δ	0,87±0,030* ^Δ	1,03±0,040* ^Δ	1,65±0,073* ^Δ	
ONO ²⁻ , мкмоль/л:													
В СО желудка	0,04±0,002	0,05±0,007	0,10±0,011*	0,15±0,018*	0,18±0,006* ^Δ	0,25±0,007* ^Δ	0,47±0,017* ^Δ	0,68±0,029* ^Δ	0,42±0,015* ^Δ	0,63±0,017* ^Δ	0,98±0,04* ^Δ	1,50±0,044* ^Δ	
В СО кишечника	0,13±0,006	0,14±0,010	0,23±0,016*	0,28±0,012*	0,52±0,021* ^Δ	0,77±0,026* ^Δ	1,12±0,046* ^Δ	1,72±0,060* ^Δ	0,83±0,031* ^Δ	1,21±0,039* ^Δ	1,58±0,062* ^Δ	2,13±0,095* ^Δ	

Примечания: * – P < 0,05 по отношению к контролю;

^Δ – P < 0,05 по отношению к гр. 90 сут ХГГ;

[°] – P < 0,05 по отношению к гр. сальманеллезом.

Таким образом, в результате исследований установлено, что в механизме синдрома эндогенной интоксикации, высокой пролиферации эпителия в СО желудка и кишечника лежат процессы ДЭ, что еще в большей степени способствует агрессивности желудочно-кишечной микрофлоры, вызванной сальмонеллезной инфекцией и ее транслокации, которые еще в большей степени усиливаются на фоне ХГГ.

Выводы

1. Инфекционный процесс при сальмонеллезной инфекции в СО желудка и кишеч-

ника потенцируется фактором развитием ХГГ, что подтверждается более выраженным угнетением активности eNOS, экспрессией iNOS, ONO²⁻ и NO по сравнению с аналогичными показателями, когда патологический процесс развивается в этих органах отдельно.

2. Динамика изучаемых показателей ДЭ в СО желудка и кишечника имеет односторонненность при сочетанной патологии и не зависит от этиологических факторов, вызванных ХГГ, сальмонеллезной инфекции и/или при смешанной патологии.

Работа выполнена по фундаментальному гранту ФДСС 12-14 «Роль факторов

апоптоза в патогенезе защитного барьера слизистой оболочки желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции и хронических гепатитах (экспериментальные исследования)» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Список литературы

1. Абдуллаев Н.Х., Клейнер С.И., Рузибакиев Р.М. Влияние различных пестицидов на функциональное состояние печени в зависимости от длительности их воздействия // Мед. журн. Узбекистана. – 1985. – № 7. – С. 45–47.
2. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М.: Изд. «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 286 с.
3. Алимова Л.А., Нигматов Н.Н. Значение токсико-инфекционных заболеваний кишечника в развитии гепатитов и циррозов // Детская гастроэнтерология: современное состояние и перспективы: тезисы научно-практической конференции. – Ташкент, 2003. – С. 76.
4. Гарбузенко Д.В. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложнений портальной гипертензии при циррозе печени // Клин. мед. – 2007. – № 8. – С. 15–19.
5. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина // Узбекский журн.: Инфекция, фармакология и иммунология. – 2012. – Т.2, № 3. – С. 581–596.
6. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Пат. физ. и эксп. тер. – 2000. – № 2. – С. 6–9.
7. Исаева Н.В., Павроз К.А., Гальбрайх Р.Б., Трыслобова М.А. Риск возникновения циррозов печени и наступления летальных исходов при вирусных гепатитах смешанной этиологии // Эпид. и инфекц. болезни. – 2013. – № 4. – С. 50–52.
8. Комарин А.С., Азимов Р.К., Патофизиология обмена монооксида азота. Методические рекомендации. – Ташкент, 2005. – 29 с.
9. Косаговская И.И., Волчкова Е.В. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов С парентеральным путем передачи // Эпид. и инфекц. болезни. – 2013. – № 1. – С. 28–39.
10. Кульманова М.У., Сабирова Р.А., Милушева Р.Ю. и др. Изменение состава слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при хроническом гелиотриновом гепатите и его коррекции хитозаном // Мед. журн. Узбекистана. – 2008. – № 5. – С. 84–87.
11. Левенцова А.Е., Макаров В.К. Сывороточные фосфолипиды в дифференциальной диагностике острого алкогольного и сальмонеллезного гастроэнтеритов // Клин. мед. – 2013. – № 4. – С. 56–58.
12. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Теребилина Н.Н. и др. Механизмы антиэндоксиновой защиты печени // Пат. физ. и эксп. тер. – 2012. – С. 62–69.
13. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх. – 2005. – № 1. – С. 82–87.
14. Пшенникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации // Пат. физиол. и эксп. тер. – 2011. – № 4. – С. 7–16.
15. Стародубцева М.Н. Пероксинитрит в физиологии и патологии клеток крови. – М.: Медицина, 2011. – 200 с.
16. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс // Совр. пробл. токсикол. – 2000. – № 3. – С. 3–7.
17. Ширяева А.П., Байдюк Е.В., Аркадьева А.В. и др. Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом // Цитология. – 2007. – Т. 49. – № 2. – С. 125–132.

18. Almeda J., galhenage S., Yu J. et.al. Gut flora and bacterial trauglocation. – 2006. – Vol. 12(10). – P. 1493–1502.
19. Glemens M.G. Nitric Oxide in Liver Injury // Hepatology. – 1999. – № 1. – P. 1–5.
20. Langridge G.C., Naris S., Wain J. Nontyphoidal salmonella serovars cause different degress of invasive disease globally // J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 199(4). – P. 602–603.
21. Lata J., Zurankova J., Hugova E. et.al. Variccal bleeding in portal hypertension: bacterial infection and comparison of efficacy of intravenous and per oral application of antibiotics – a randomized trial // Eur/J/Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 17(10). – P. 1105–1110.
22. Leung Tung-Ming, Tipoe G.L., Liong E.C. et.al. Эндотелиальная синтаза оксида азота как важный фактор при экспериментальном фиброзе печени // Сучасна гастроэнтерология. – 2010. – № 51(55). – С. 109–119.
23. Linderoth G., Jepsen P., Schonheyder H.C. et al. Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: A population-based cohort study // Alcoholism Clin. Exp. Res. – 2006. – Vol. 30 (4). – P. 636–641.
24. Shibata T., Nagata K., Kovayaghi Y. Apoptotic neutrophils and nitric oxide regulate cytokine production by iFN γ -stimulated macrophages // Cytokine. – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 191–195.

References

1. Abdullaev N.H., Kleiner S.I., Ruzibakiev R.M. Influence of various pesticides on the functional state of the liver, depending on the duration of their exposure // Med. Jour. Of Uzbekistan. 1985. no. 7. pp. 45–47.
2. Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis B and D. M. Ed. «GEOTAR Media», 2010. pp. 286.
3. Alimova L.A., Nigmatov N.N. Meaning of toxic-infectious diseases of intestinal in the development of hepatitis and cirrhosis / Abstracts of scientific-practical conference Pediatric Gastroenterology: Current Status and Prospects. Tashkent, 10 October 2003, pp.76.
4. Garbuzenko D.V. The role of intestinal microflora in the development of complications of portal hypertension in liver cirrhosis // Clin.med. 2007. no. 8. pp. 15–19.
5. Garib F.Y., Rizopulu A.P. Interaction of pathogenic bacteria with the with the innate immune host reaction // Uzbek journal: Infection, pharmacology and immunity. 2012. Vol. 2, no. 3. pp. 581–596.
6. Golikov P.P., Nikolaeva N.Y., Gavrilenko I.A. etcl. Nitric oxide and lipid peroxidation as factors of endogenous intoxication in case of emergency // Pat. Physiology and exp. ter. 2000. no. 2. pp. 6–9.
7. Isaeva N.V., Pavroz K.A., Galbraikh R.B., Tryasolobova M.A. The risk of liver cirrhosis and the onset of deaths in viral hepatitis of mixed etiology // Epid. and infect.deasease-2013. no. 4. pp. 50–52.
8. Komarin A.S., Asimov R.K., Pathophysiology of exchange of nitrogen monoxide. Methodical recommendations. Tashkent. 2005 pp. 29.
9. Kosagovskaya I.I., Voltchkova E.V. Medical and social aspects of viral hepatitis C with parenteral transmission by epidemiological // and infect.deseases. 2013. no. 1. pp. 28–39.
10. Kulmanova M.U., Sabirov R.A., Milusheva R.Y. etc. Changes in the composition of the mucous membrane of the gastrointestinal tract in chronic geliotrin hepatitis and its correction by chitosan // Med. Journal of Uzbekistan. 2008. no. 5. pp. 84–87.
11. Leventsova A.E., Makarov V.K. Serum phospholipids in the differential diagnosis of acute alcohol and Salmonella gastroenteritis // Clin. med. 2013. no. 4. pp. 56–58.
12. Panchenok L.F., Pirojkov S.V., Terebilina N.N. etc. Mechanisms of antiendotoxin protect of the liver // Pat.phys. and exp.ter. 2012. pp. 62–69.

13. Pokrovsky V.I., Vinogradov N.A. Nitric oxide and its physiological and pathophysiological properties // *Ter.arh.* 2005. no. 1. pp. 82–87.
14. Pshennikova M.G. The role of the genetic characteristics of the organism in the resistance to the damaging effects and the protective effect of adaptation // *Pat.phys and eksp. ter.* 2011. no. 4. pp. 7–16.
15. Starodubtseva M.N. Peroxynitrite in the physiology and pathology of blood cells. M.: Medicine, 2011. pp. 200.
16. Sumbaev V.V., Yasinskaya I.M. Effect of DDT on the activity of nitric oxide synthase in the liver, lung and brain of rats // *Modern. prob. Of Toxicology.* 2000. no. 3. pp. 3–7.
17. Shiryayeva A.P., Baydyuk E.V., Arkadieva A.V. etc. State of mitochondrial respiratory chain of liver of rats with experimental toxic hepatitis // *Citology.* 2007 Vol. 49. no. 2. pp. 125–132.
18. Almeda J., galhenage S., Yu J. et.al. Gut flora and lacterial trauglocation.-2006.-Vol. 12(10). pp. 1493–1502.
19. Glemens M.G. Nitric Oxide in Liver Injury // *Hepatol-ogy.* 1999. no. 1. pp. 1–5.
20. Langridge G.C., Naris S., Wain J. Nontyphoidal salmonella serovars cause different degress of invasive disease globally // *J. Infect. Dis.* 2009. Vol. 199(4). pp. 602–603.
21. Lata J., Zurankova J., Hugova E. et.al. Variccal bleeding in portal hypertension: bacterial infection and comparison of efficacy of intravenous and per oral application of antibiotics a randomized trial // *Eur/J/Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 17(10). pp. 1105–1110.
22. Leung Tung-Ming, Tipoe G.L., Liang E.C. et.al. Jendotelial'naja sintaza oksida azota kak vazhnyj faktor pri jeksperimental'nom fibroze pecheni // *Suchasna gastrojenterologija.* 2010. no. 51(55). pp. 109–119.
23. Linderoth G., Jepsen P., Schonheyder H.C. et al. Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: A population-based cohort study // *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 2006. Vol. 30 (4) pp. 636–641.
24. Shibata T., Nagata K., Kovayaghi Y. Apoptic neutrophils and nitric oxide regulate cytokine production by iFN γ -stimulated macrophages // *Cytokine.* 2011. Vol. 53, no. 2. pp. 191–195.

Рецензенты:

Юлдашев Н.М., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологической, био-неорганической и биоорганической химии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент;

Саидов А.Б., д.м.н., директор НИИ гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.