

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.В. Осиков, Е.А. Макарова

Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

Моделирование острой печеночной недостаточности является актуальной проблемой современной медицинской науки в связи с необходимостью совершенствования методов диагностики и лечения этого синдрома. В работе представлен критический анализ имеющихся в литературе данных о моделировании острой печеночной недостаточности с использованием химических агентов и хирургических подходов. Авторами представлена модификация и апробация парацетамоловой модели острой печеночной недостаточности как наиболее клинически значимой и востребованной. Модификация модели острой печеночной недостаточности включала использование определенной концентрации раствора парацетамола в пропиленгликоле для парентерального введения с оценкой показателей на 3 сутки эксперимента.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, парацетамол, пропиленгликоль, экспериментальная модель, выживаемость.

Острая печеночная недостаточность (ОПечН) – это клиничко-лабораторный синдром, возникающий в ответ на тяжелое повреждение клеток печени, характеризующийся тяжелым нарушением функций печени и проявляющийся в том числе быстрым нарастанием интоксикации и энцефалопатии. На протяжении последних пятидесяти лет во всем мире наблюдается рост числа заболеваний, в основе развития которых лежит ОПечН. Летальность при ОПечН остается высокой, несмотря на очевидный прогресс в разработке методов диагностики и лечения. Основные направления в лечении ОПечН – дезинтоксикационная терапия и замещение функций печени. В последнее время в гепатологии бурно развивались следующие способы лечения: трансплантация печени, пересадка гепатоцитов, биоискусственные системы поддержки. Из этих методов реальное клиническое применение пока получила только трансплантация печени, имеющая такие известные ограничения, как необходимость в иммуносупрессивной терапии, недостаток донорских органов, сложность операции. В связи с этим возникает необходимость расширения представлений о патогенезе ОПечН для разработки новых подходов к диагностике и лечению этой патологии, что требует создания экспериментальной модели, максимально приближенной к клиническим условиям.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 35 белых беспородных крысах массой 200–220 г. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755) и «Европейской конвенцией

о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1980 г. Животные получали типовой рацион вивария в соответствии с нормами, утвержденными приказом Министра здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г. № 163 и Приказом Минздрава СССР от 10.10.1983 № 1179 (пункт 4.1). Для моделирования ОПечН использовали парацетамол производства Zhejiang Kangle Pharmaceutical Co., Ltd (Китай) и пропиленгликоль USP (Германия). Для обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ «Statistica 6.0 for Windows».

Результаты исследования. Моделирование ОПечН имеет более чем 100-летнюю историю. За этот период было создано большое количество моделей, которые отличались друг от друга способами индукции ОПечН, используемыми в эксперименте с животными – это привело к необходимости унифицировать требования, предъявляемые к моделям. В связи с этим в 1991 году Terblanche J. и Nickman R. были сформулированы основные требования к модели ОПечН [27], которыми на сегодняшний день руководствуются во всем мире. Они включают 6 пунктов.

1. Вызванная недостаточность должна быть потенциально обратимой.

2. Поражение печени должно быть воспроизводимым.

3. Поражение печени должно быть избирательным и приводить к смерти в сроки, сравнимые с наблюдаемыми в клинике (здесь важно отметить, что смерть должна наступать именно от повреждения печени, а не от побочных эффектов метода).

4. Время смерти должно быть достаточным

для обеспечения «терапевтического окна» – границ временного периода, внутри которого с наибольшей эффективностью могут проводиться лечебные мероприятия.

5. Подопытные животные должны быть достаточно крупными, чтобы можно было применить методы лечения, используемые у человека.

6. Повреждающий фактор должен быть минимально опасен для персонала, участвующего в эксперименте.

При выборе экспериментального животного необходимо учитывать следующие принципы: метаболические и физиологические особенности должны быть максимально близки к человеку, желательна схожесть реакций на хирургическое или токсическое воздействие, должны быть учтены этические моменты работы с животными, при использовании фармакологических препаратов необходимо проводить перерасчет доз для животных и человека. Модель ОПечН должна отвечать клиническим и биохимическим критериям и иметь четкий прогноз [21]. Ни одна из применяемых моделей в настоящее время не отвечает всем предъявляемым требованиям.

В экспериментальной практике наиболее часто используются модели, относящиеся к двум группам: оперативные вмешательства (хирургические способы) и введение химических веществ. Среди хирургических способов моделирования ОПечН можно выделить три основные группы: гепатэктомия, деваскуляризация и комбинированные методы. Гепатэктомия является клиническим эквивалентом массивных резекций печени (например, по поводу опухоли). Впервые моделирование печеночной недостаточности путем гепатэктомии предложил Mann F.C. в 1921 году [16]. Резекция 95 % ткани печени у крыс с оставлением только половины хвостатой доли является адекватной моделью ОПечН, при этом смертность составила 86 %. При удалении 90 % печени погибали только 23 % крыс [10]. В экспериментах на свиньях достаточно удаление 70 % массы печени вместе с одновременным наложением портокавального анастомоза [5]. Тотальная гепатэктомия является эквивалентом тяжелого травматического повреждения печени или острого отторжения трансплантата [28]. Существуют и другие модификации методики, например частичная гепатэктомия в сочетании с индуцированным некрозом оставшейся части печени [3]. Наиболее часто частичная гепатэктомия используется для испытания различных экстракорпоральных методов и трансплантации гепатоцитов [7]. Достоинствами такой модели являются безопасность для персонала, 100 % воспроизводимость и «чистота» эксперимента, главным недостатком – отсутствие в кровотоке токсических продуктов и медиаторов воспаления печеночного происхождения, которые выделяются при некрозе ткани и играют роль в патогенезе ОПечН. Деваскуляризация печени технически может быть вы-

полнена путем наложения портокавального анастомоза с последующей перевязкой печеночной артерии, обычно дополняемой перевязкой желчного протока и мелких сосудов печени [29]. Потенциальная обратимость поражения печени зависит от длительности перевязки сосудов. Главным достоинством деваскуляризационных методик является их максимальное соответствие ишемическим поражениям печени. Общими недостатками всех хирургических способов являются необратимость и, соответственно, невозможность долгосрочного наблюдения.

Применение различных химических агентов позволяет эффективно воспроизвести большинство признаков ОПечН, таких как гипогликемия, энцефалопатия, повышенный уровень трансаминаз в крови. В некоторых случаях может потребоваться неоднократное или длительное введение химического агента. Одной из наиболее распространенных моделей является D-галактозаминовая. D-галактозамин является аминосахаром, который метаболизируется теми же ферментными системами печени, что и галактоза. Это приводит к расходованию внутриклеточных запасов уридина, нарушению метаболизма РНК и некрозу гепатоцитов [4, 13, 26]. До настоящего момента обсуждается вопрос, является ли это повреждение следствием действия галактозамина или опосредовано через действие эндотоксинов или активацию купферовских клеток. Есть мнения, что D-галактозамин сам по себе не вызывает поражение, а лишь сенсibiliзирует гепатоциты к токсическому действию липополисахаридов или цитокинов, таких как фактор некроза опухолей (TNF). Средняя дозировка D-галактозамина при внутрибрюшинном способе введения составляет 1 г/кг [20].

У крыс также применяется вариант методики, заключающийся в совместном введении D-галактозамина и липополисахарида в следующих дозировках: 700 мг/кг D-галактозамина, 10 мкг/кг липополисахарида внутрибрюшинно [14]. Достаточно широко используется тиоацетамидная модель. Амид тиоуксусной кислоты метаболизируется главным образом в монооксигеназной системе микросом печени с образованием сульфена тиоацетамида, который непосредственно оказывает повреждающее действие [2]. В механизме повреждения играют роль свободнорадикальные процессы, так как тяжесть поражения уменьшается при воздействии антиоксидантов [9]. Тиоацетамид, как правило, вводится внутрибрюшинно в физиологическом растворе, а дозировка составляет 300 мг/кг [1, 25]. Основным недостатком данной модели является относительная труднодоступность действующего вещества, его высокая токсичность и канцерогенные свойства. Четыреххлористый углерод (ЧХУ) широко используется в экспериментальной гепатологии для моделирования цирроза печени. Применяемая дозировка для воспроизведения ОПечН составляет около 1 мл/кг в пересчете

на чистое вещество, в виде масляного раствора, внутрибрюшинно. ЧХУ метаболизируется в системе цитохрома P-450 в эндоплазматическом ретикулеуме с образованием главного токсического метаболита – трихлорметильного радикала. Отмечают, что поражение печени локализуется преимущественно в центральной зоне печеночных ацинусов, отсутствуют признаки массивного некроза печени. Кроме того, ЧХУ не полностью метаболизируется в печени и поражает другие органы [27]. Применение ЧХУ для воспроизведения ОПечН весьма ограничено, ввиду плохой воспроизводимости поражения, что связано с индивидуальной вариабельностью в активности цитохрома P-450 [23]. В литературе удалось обнаружить сведения о моделировании ОПечН с помощью хлороформа [1]. Хлороформ используют внутрибрюшинно в виде масляного раствора, в дозе 0,3 мл/кг в пересчете на чистое вещество. Полагают, что токсическим метаболитом, непосредственно повреждающим ткань печени, является фосген. Метаболизм хлороформа происходит в системе цитохрома P-450 с образованием токсического метаболита – фосгена, непосредственно повреждающего ткань печени. Отмечают, что в гепатоцитах происходят выраженные изменения митохондрий за счет образования аддукта из молекулы фосгена и двух молекул фосфатидилэтаноламина [8].

Азоксиметан – впервые предложен для моделирования ОПечН в 1999 году Matkowsuj K.A. и соавторами [17]. Применяемая дозировка составляет 100 мг/кг, внутрибрюшинно в физиологическом растворе. Азоксиметан вызывает центрилобулярные некрозы гепатоцитов, вероятно обусловленные поражением митохондрий. Авторы рассматривают его как «идеальное» вещество для моделирования ОПечН, так как модель обладает хорошей воспроизводимостью и большим «терапевтическим окном» с момента индукции. Однако применение азоксиметана для моделирования ОПечН весьма ограничено, ввиду его опасности для персонала – доказана канцерогенность вещества. Конкавалин А по своему механизму действия отличается от всех вышеописанных агентов. При его введении мышам в дозе 0,5 мг наблюдается выраженная лимфоидная инфильтрация ткани печени, а также увеличение концентрации цитокинов, таких как интерлейкина-1 (IL-1), IL-2, IL-6, TNF. Данное поражение является опосредованным Т-клетками и имеет явный иммунный механизм [19].

Ацетаминофен (парацетамол) является наиболее распространенным гепатотоксическим агентом. Это самый распространенный представитель группы нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов и в то же время наиболее часто применяемый с целью суицида препарат в Великобритании, а также основной этиологический фактор ОПечН в США, Великобритании и Европе. Более 50 % случаев ОПечН в США вызваны случайной или преднамеренной передозиров-

кой парацетамола [15]. В других странах, в том числе в РФ, в структуре ОПечН острая передозировка парацетамолом составляет 5–6 % [22]. Основные токсические свойства парацетамола следующие: дозозависимая токсичность; усиление действия при голодании и употреблении алкоголя и потенцирование индукторами цитохрома P-450.

Введение парацетамола в организм приводит к гибели гепатоцитов путем апоптоза и некроза. Гепатотропность препарата связана с его метаболизмом в печени. Метаболизм парацетамола при его употреблении в терапевтических дозировках осуществляется путем глюкуронирования и сульфирования, а образующиеся продукты выводятся с мочой. При использовании высоких доз препарата происходит насыщение указанных механизмов и парацетамол начинает метаболизироваться в системе цитохрома P-450 с образованием токсического метаболита – N-ацетил-пара-бензохинонимина (NAPQI), который и оказывает непосредственные повреждающие эффекты на гепатоциты: нарушение тока кальция в митохондриях, образование гидроксильных радикалов, образование нитритов и нитратов – что приводит к активации апоптоза. NAPQI, в свою очередь, подвергается детоксикации в системе глутатиона, которая также имеет ограниченную мощность. Кроме того, с помощью блокаторов системы глутатиона токсический эффект парацетамола может быть усилен. Известно, что при «естественном» течении интоксикации повреждающее действие начинает проявляться при снижении уровня глутатиона (GSH) до 20 % от исходного значения [18]. Применение бутионин-сульфоксимины в дозе 2 ммоль/кг за 2 часа до введения парацетамола резко усиливает повреждающий эффект [12]. Бутионин-сульфоксимин является необратимым ингибитором глутатионсинтазы. Результатом действия NAPQI является центрилобулярный некроз гепатоцитов [24].

Парацетамоловая модель имеет важную особенность – введение препарата сопровождается развитием у животных гемической гипоксии, которая связана с развитием анемии и снижением транспортной функции гемоглобина [6]. Непосредственно перед гибелью экспериментальных животных наблюдается снижение гематокрита на 25 % от исходного уровня и более. Авторы рассматривают снижение гематокрита как следствие желудочно-кишечного кровотечения. При этом точный механизм развития анемии при введении парацетамола не совсем ясен. Кроме того, интоксикация парацетамолом сопровождается развитием метгемоглобинемии. Механизмы ее развития и реальный уровень метгемоглобина, однако, четко не описаны. В целом, метгемоглобинемия не является препятствием для применения модели.

В литературе не удалось обнаружить однозначную дозу парацетамола, приводящую к развитию ОПечН. Разноречивые сведения, представленные в литературе, вероятно, связаны с исполь-

зованием различных способов введения препарата. Как и многие лекарственные средства, парацетамол может быть введен в организм двумя основными способами: энтерально и парентерально. Достоинством энтерального пути введения (перорального, внутривенного) является соответствие клинической ситуации (отравление парацетамолом вызывается, как правило, употреблением его в таблетированной форме) и сохранение эффекта первого прохождения через печень. К недостаткам можно отнести техническую сложность, связанную с необходимостью применения зонда, невозможность контроля количества восавшегося препарата, а также плохую растворимость парацетамола в воде.

При парентеральном способе введения (подкожный, внутривенный, внутривенный) достигаются точность дозирования и техническое удобство, отсутствие связи с рационом экспериментальных животных, а недостатком является отсутствие эффекта прохождения через печень. Например, Francavilla A. и соавторы использовали для подкожного введения раствор в диметилсульфоксиде, с концентрацией 600 мг/мл в суммарной дозе 1150 мг/кг, что позволяет ограничиться минимальным количеством растворителя [6]. Достоинством такой модели является малый объем вводимого растворителя и точность дозирования. Смерть животных наступала через 72 часа, при этом обнаруживались выраженные признаки некроза гепатоцитов в отсутствие повреждения почек и других органов. Chanda S. и Mehendale H.M. указывают на примененную дозу 800 мг/кг при внутривенном введении на физиологическом растворе [1]. В то же время известно, что парацетамол обладает низкой растворимостью в воде (1:70). Однако растворимость парацетамола в полярных органических растворителях позволяет подобрать состав с высоким содержанием действующего вещества, который при этом не будет содержать других токсичных продуктов. В соответствии с данными Jocuван A. и соавторов, максимальная растворимость парацетамола достигается при содержании пропиленгликоля 80 объемных процентов и составляет 0,8 моль/л или 0,12 г/мл [11]. Соответственно, вводимый объем растворителя при использовании такого метода велик и требует обязательного проведения контрольного эксперимента, несмотря на низкую токсичность пропиленгликоля. В целом, достоинствами парацетамоловой модели ОПечН являются несомненная клиническая значимость, воспроизводимость, низкие затраты, безопасность для персонала, а также дозависимый эффект.

В нашем исследовании для моделирования ОПечН была выбрана парацетамоловая модель с парентеральным путём введения, ввиду перечисленных выше достоинств. В качестве растворителя был выбран пропиленгликоль в связи с его низкой токсичностью, отсутствием раздражающих эффек-

тов и высокой растворяющей способностью по отношению к парацетамолу. Рабочий раствор парацетамола готовили путём добавления сухого порошка к 80 % (об.) раствору пропиленгликоля в дистиллированной воде с последующим перемешиванием и нагреванием состава до 40 °С, что осуществлялось с использованием магнитной мешалки. Следует заметить, что перемешивание, к примеру, стеклянной палочкой в этом случае неэффективно, поскольку не достигается однородность раствора. Максимальная растворимость парацетамола составила 0,13 г/мл, что согласуется с данными литературы [11]. Полученный раствор был стабилен после охлаждения, его однородность сохранялась – не происходило выпадение осадка. Введение раствора препарата осуществлялось внутривенно с использованием стандартного стерильного шприца емкостью 5 см³.

На следующем этапе была выбрана доза препарата, введение которой приводило к развитию ОПечН, удовлетворяющей основным требованиям. Для этого экспериментальным животным вводили раствор парацетамола в объеме 2 мл в следующих дозах: 0,8, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6 г/кг. Контрольная группа крыс получала эквивалентный объем раствора пропиленгликоля. Эффективность модифицированной нами модели ОПечН исследовали по выживаемости животных. Выживаемость оценивалась через 72 часа с момента введения, так как на этот срок наблюдается наибольшая тяжесть морфологических и клинических проявлений ОПечН [6]. Наблюдение вели до 5 суток с момента индукции ОПечН. Результаты представлены в таблице.

Таким образом, при использовании дозировок парацетамола свыше 1,2 г/кг массы медиана выживаемости животных равнялась нулю или 0,5 суткам, то есть гибель всех крыс наступала в течение первых 12 часов, и отсутствовало достаточное «терапевтическое окно», которое позволило бы применить корректирующие мероприятия. При использовании 0,8 г парацетамола на 1 кг массы тела гибели крыс не наблюдалось, следовательно, данная доза не является достаточной для воспроизведения ОПечН. При использовании дозировки 1,1 г/кг часть крыс прожили более 5 суток (и не погибли в дальнейшем), а выживаемость достоверно ($p = 0,13$) не отличалась от контрольной группы. Таким образом, эта дозировка является максимальной, которую можно рекомендовать для моделирования ОПечН.

Выводы

1. Создание модели ОПечН, максимально приближенной к клиническим условиям и технически легко воспроизводимой, является актуальной проблемой современной медицинской науки.

2. Из всех существующих моделей ОПечН наиболее адекватной является парацетамоловая, как удовлетворяющая большинству выдвигаемых требований.

Выживаемость крыс при введении различных доз парацетамола
(количество животных)

Время	Контроль	Доза парацетамола, г/кг						
		0,8	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
0 часов	5	5	5	4	5	5	5	6
24 часа	5	5	5	2	0	3	1	0
48 часов	5	5	2	0	0	0	0	0
72 часа	5	5	2	0	0	0	0	0
96 часов	5	5	2	0	0	0	0	0
120 часов	5	5	2	0	0	0	0	0
Медиана выживаемости, сутки	5	5	1	0,5	0	0	0	0
p		1	0,13	0,01*	0,004*	0,007*	0,006*	0,002*

Примечание: p – показатель достоверности различий выживаемости между контрольной группой и животными, получившими парацетамол в различных дозировках, по критерию Гехана. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

3. Разработана модификация парацетамоловой модели ОПечН, включающая в себя: использование в качестве растворителя пропиленгликоля; применение 80 % (об.) раствора пропиленгликоля в дистиллированной воде; использование магнитной мешалки с подогревом для гомогенизации раствора парацетамола; использование парентерального пути введения раствора парацетамола для обеспечения максимальной точности дозирования препарата.

4. Среди исследуемого диапазона доз на основании выживаемости животных предпочтительна доза 1,1 г/кг как обеспечивающая терапевтическое окно в 72 часа.

Литература

1. Chanda, S. Nutritional impact on the final outcome of liver injury inflicted by model hepatotoxins: effect of glucose loading / S. Chanda, H.M. Mehendale // *FASEB J.* – 1995. – № 9. – P. 240–245.
2. Chieli, E. Role of the microsomal FAD-containing monooxygenase in the liver toxicity of thioacetamide S-oxide / E. Chieli, G. Malvaldi // *Toxicology.* – 1984. – V. 31, № 1. – P. 41–52.
3. Loss and recovery of liver regeneration in rats with fulminant hepatic failure / S. Eguchi, H. Lilja, W.R. Hewitt et al. // *J Surg Res.* – 1997. – V. 72, № 2. – P. 112–122.
4. Farber, J.L. Prevention of galactosamine-induced liver cell necrosis by uridine / J.L. Farber, G. Gill, Y. Konishi // *Am J Pathol.* – 1973. – № 72. – P. 53–62.
5. A new surgical model of acute liver failure in the pig: experimental procedure and analysis of liver recovery / F. Filipponi, L.P. Fabbri, M. Marsili et al. // *Eur Surg Res.* – 1991. – V. 23, № 1. – P. 58–64.
6. A dog model for acetaminophen-induced fulminant hepatic failure / A. Francavilla, L. Makowka, L. Polimeno et al. // *Gastroenterology.* – 1989. – V. 96, № 2, pt. 1. – P. 470–478.
7. Acute hepatic failure in swine: hepatectomy versus vascular occlusion / N.R. Fruhauf, K.J. Oldhafer, S. Westermann et al. // *J Invest Surg.* – 2004. – V. 17, № 3. – P. 163–171.
8. Liver mitochondria alterations in chloroform-treated Sprague-Dawley rats / C. Guastadisegni, M. Balduzzi, M.T. Mancuso et al. // *J Toxicol Environ Health A.* – 1999. – V. 57, № 6. – P. 415–429.
9. Protective effects of *Ginkgo biloba* on thioacetamide-induced fulminant hepatic failure in rats / M.M. Harputluogly, U. Demirel, H. Ciralik et al. // *Hum Exp Toxicol.* – 2006. – V. 25, № 12. – P. 705–713.
10. A rat model for acute hepatic failure / Y. He, J. Zhou, K.F. Dou et al. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2003. – V. 2, № 3. – P. 423–425.
11. Solubility prediction of paracetamol in water-ethanol-propylene glycol mixtures at 25 and 30 °C using practical approaches / A. Jouyban, O. Azarmir, S. Mirzaei et al. // *Chem Pharm Bull.* – 2008. – V. 56, № 4. – P. 602–606.
12. An improved model of acetaminophen-induced fulminant hepatic failure in dogs / J.H. Kelly, T. Kousayer, D.E. He et al. // *Hepatology.* – 1992. – № 15. – P. 329–335.
13. Experimental hepatitis induced by D-galactosamine / D. Keppler, R. Lesch, W. Reutter et al. // *Exp Mol Pathol.* – 1968. – № 9. – P. 279–290.
14. Anti-apoptotic and hepatoprotective effects of gomisins A on fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice / S.H. Kim, Y.S. Kim, S.S. Kang et al. // *J Pharmacol Sci.* – 2008. – V. 106, № 2. – P. 225–233.
15. Lee, W.M. Etiologies of acute liver failure / W.M. Lee // *Semin Liver Dis.* – 2008. – V. 28, № 2. – P. 142–152.
16. Mann, F.C. The effect of the total removal of the liver / F.C. Mann, T.B. Magath // *Tr Sec Path Physiol Am Med Assoc.* 1921. – P. 29–42.
17. Azoxymethane-induced fulminant hepatic failure in C57BL/6J mice: characterization of a new animal model / K.A. Matkowskyj, J.A. Marrero, R.E. Carroll

et al. // *Am J Physiol.* – 1999. – V. 277, № 2, pt. 1. – P. G455–G462.

18. Mitchell, J.R. Acetaminophen-induced necrosis. IV Protective role of glutathione / J.R. Mitchell, D. Jollow, W. Potter // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1973. – № 187. – P. 211–217.

19. T cell activation-associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6 / H. Mizuhara, E. O'Neill, N. Seki et al. // *J Exp Med.* – 1994. – № 179. – P. 1529–1537.

20. Salvage effect of of the vascular endothelial growth factor on chemically induced acute severe liver injury in rats / T. Namisaki, H. Yoshiji, H. Kojima et al. // *J Hepatol.* – 2006. – № 44. – P. 568–575.

21. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure / J.G. O'Grady, G.J. Alexander, K.M. Hayllar et al. // *Gastroenterology.* – 1989. – № 97. – P. 439–445.

22. Terbinafine-induced hepatic failure requiring liver transplantation / Z. Perveze, M.V. Johnson, R.A. Rubin et al. // *Liver Transpl.* – 2007. – V. 13, № 1. – P. 162–164.

23. Rahman, T.M. Animal models of acute liver failure / T.M. Rahman, H.J. Hodson // *Int J Exp Pathol.* – 2000. – № 81. – P. 145–157.

24. Sakai, H. Differential oxidase activity of hepatic and pulmonary microsomal cytochrome P-450 isozymes after treatment with cytochrome P-450 inducers / H. Sakai, S.S. Park, Y. Kikkawa // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1992. – № 187. – P. 1262–1269.

25. Curcumin ameliorates acute thioacetamide-induced hepatotoxicity / H. Shapiro, M. Ashkenazi, N. Weizman et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – V. 21, № 2. – P. 358–366.

26. Shinozuka, H. D-Galactisamine and acute liver cell injury / H. Shinozuka, J.L. Farber, Y. Konishi // *Fed Proc.* – 1973. – № 32. – P. 1516–1526.

27. Terblanche, J. Animal models of fulminant hepatic failure / J. Terblanche, R. Hickman // *Dig Dis Sci.* – 1991. – № 36. – P. 770–774.

28. Large animal models of fulminant hepatic failure in artificial and bioartificial liver support research / M.P. van de Kerkhove, R. Hoekstra, T.M. van Gulik et al. // *Biomaterials.* – 2004. – V. 25, № 9. – P. 1613–1625.

29. Ytrebo, L.M. An experimental large animal model for the assessment of bioartificial liver support systems in fulminant hepatic failure / L.M. Ytrebo, G.I. Nedredal, B. Langbakk et al. // *Scand J Gastroenterol.* – 2002. – V. 37, № 9. – P. 1077–1088.

Поступила в редакцию 11 января 2010 г.