

## ENZIMELE MICROSOMALE LA PACIENȚII CU HEPATITE CRONICE VIRALE B ȘI C

### MICROSOMAL ENZYMES IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

**Natalia TARAN**

*Laboratorul Gastroenterologie, „USMF Nicolae Testemițanu”*

#### Rezumat

Orice proces patologic implică decompensarea sistemelor de protecție și reglare a organismului, în rezultatul căruia are loc perturbarea metabolismului intracelular. Ficatul se consideră filtrul biologic în administrarea toxinelor exogene în circulația sanguină a organismului. Studiul a cuprins 105 pacienți cu hepatite cronice virale B și C. La pacienții respectivi s-au studiat markerii de detoxicare hepatică (citocromul P450, glutatation S-transferaza). Cu scop de evaluare a enzimelor microsomale pacienții au fost cercetați în dependență de activitatea procesului inflamator hepatic și faza infecției virale. Activitatea sistemului monooxigenazic este modificată în hepatitele cronice virale. Concomitent cu pătrunderea în organism a xenobioticelor, are loc inducția sistemelor monooxigenazice cu mărirea concentrației citocromului P450 în hepatocite și creșterea activității reacțiilor enzimatiche. În hepatitele cronice virale, independent de activitatea procesului inflamator hepatic și infecției virale, s-a stabilit o majorare a concentrației citocromului P450 și diminuare al nivelului GSTot față de indicii similari a persoanelor lotului martor. Studiul prezentat a constatat o diminuare al GSTot la toți pacienții examinați din cauza dereglărilor metabolice în ficat, legate de funcția de detoxificare a acestuia și perturbărilor sistemului antioxidant de protecție. Hepatitele cronice virale sunt caracterizate printr-o concentrație sporită a citocromului P450, fapt explicat printr-o reacție compensatorie la răspunsul acțiunii factorilor toxici și procesului inflamator persistent.

#### Summary

Every pathological process implies decompensation of protective and regulatory systems of the organism, in result takes place the perturbation of intracellular metabolism. Liver is considered the biological filter in the administration of exogenous toxins in sanguine circulation of the organism. The study included 105 patients with chronic viral hepatitis B and C. In the following patients were studied the markers of hepatic detoxification ( Cytochrome P450, glutathione S-transpherase ). Patients were researched in dependence on the activity of hepatic inflammatory process and viral infection phase with the aim of microsomal enzymes evaluation. The activity of the monooxygenazic system is modified in chronic viral hepatitis. Concomitantly with the penetration of xenobiotics in organism, takes place the induction of monooxygenazic systems with the increment of Cytochrome P450 concentration in hepatocyte and the increase of the activity of enzymatic reactions. In chronic viral hepatitis, irrespective of the activity of hepatic inflammatory process and viral infection, has been established an increase of Cytochrome P450 concentration and a decrease of the GSTot level in comparison with the similar signs of the healthy persons. The presented study showed a diminished concentration of GSTot in all examined patients due to the metabolic disorders in liver related to its detoxification function and perturbations of the antioxidant protective system. Chronic viral hepatitis is characterized by an increased Cytochrome P450 concentration, fact which is explained by the compensatory reaction to the answer of the toxic factors as well as persistent inflammatory process action.

#### Actualitatea temei

Mai multe studii clinice și experimentale au stabilit, că orice proces patologic poate implica decompensarea sistemelor de protecție și reglare a organismului, în rezultatul căruia are loc perturbarea metabolismului intracelular. Cauza de bază a dereglărilor funcționale și structurale a hepatocitelor constituie sindromul de endotoxemie, care se dezvoltă în rezultatul infecției bacteriene și virale. Rolul de bază în detoxicarea acestor procese aparține glutatationtransferazelor, și citocromului P450 [19]. În hepatitele virale are loc secreția sistematică al TNF- $\alpha$  cu mărirea nivelului lui. Sintetizându-se în cantități majorate în condițiile de inflamație și toxinemie, el provoacă moartea hepatocitelor și celulelor Kupfer, urmată de dezvoltarea „stresului oxidativ”, leziunea mitocondriilor, diminuarea cantității NADPH, glu-

tationului. Aceste schimbări induc eliberarea citocromului C cu activarea unor cascade de proteaze ce implică nemijlocit leziunea hepatocitelor. La lezarea hepatică induc diverse substanțe naturale, toxine de diversă etiologie, virusii, substanțele cancerigene și xenobioticele, care dereglează procesele de fosforilare oxidativă. În acest caz hepatocitele funcționează în condițiile concentrațiilor înalte de substanțe reactive și toxice [11]. Acești factori provoacă mărirea conținutului în organism a formelor active de oxigen, dereglează echilibrul sistemului antioxidant-prooxidant și activarea oxidării radicalilor liberi în rezultatul căreia are loc modificarea unor componente celulare separate cât și complexelor supramoleculare [10].

Metabolismul xenobiotic constă din doi pași majori în organismul uman. Primul pas prezintă bioactivarea sau bio-transformarea mediată prin faza I a enzimelor, precum sunt

monooxigenazele citocromului P450. A II implică conjugarea, detoxificarea primară mediată de faza a doua a enzimelor, incluzând glutatión S-transferazele, UDP-glucuronoziltransferazele și sulfotransferazele [11, 22, 24]. Monooxigenazele citocromului P450 participă în sinteza și metabolismul importanțelor clase de compuși fiziologici – hormonilor steroizi, acizilor biliari, vitaminelor, neurotransmiției, acizilor grași, prostaglandinelor, însă funcția lor fiziologică de bază constituie detoxicarea xenobioticelor prin intermediul hidroxilării [17, 20]. Primele structuri biochimice, ce reacționează la prezența sau lipsa oxigenului în celule este citocromoxidaza, citocromul P450, Hb și Mb. Anume aceste proteine pretind la rolul de sensori ce determină gradul de hipoxie sau aprovizionare celulară cu oxigen [12, 18, 24]. Una dintre particularitățile esențiale a enzimelor citocromului P450 constituie oxidarea unui număr enorm de substrate naturale și practic toate xenobioticele. Aceste enzime sunt divizate în două tipuri: constitutive și inductibile. Cea constitutivă se formează independent de condițiile în care se află celula, iar inductibilă, este frecvent sintetizată în cantități mai mici, atingând anumite niveluri în prezența substratelor endogene și exogene [19, 22].

Diverse procese fiziologice și patologice ale organismului influențează nivelul citocromului P450 hepatic. Deoarece reacțiile de oxidare microsomală cel mai activ decurg în ficat, se presupune că pentru organul dat microsomele servesc ca sursă de bază a metaboliților activi de oxigen. Producerea metaboliților activi de oxigen de către P450 activează procesele de peroxidare lipidică, care provoacă lezarea hepatocitelor [1, 7]. Capacitatea citocromului P450 de a genera metaboliți activi de oxigen permit de a considera această clasă de enzime în calitate de reglatori importanți a multor funcții celulare și procese patologice. Acțiunea distructivă și reglatorie a monooxigenazelor este importantă în diverse forme de hepatite și fibroza hepatică, procese inflamatorii, afecțiunile ischemice a cordului [3, 5].

Concentrațiile excesive ale compușilor de peroxidare exercită acțiune toxică asupra organismelor vii, de aceea pentru neutralizarea lor există un sistem antioxidant nespecific, prezentat prin enzime și antioxidanți de greutate moleculară mică. Un rol deosebit în protecția biomoleculilor de mecanismul lezional ale xenobioticelor aparține sistemului antioxidant al glutatiónului. Una din enzimele de bază al acestui sistem se consideră glutatión-S-transferaza (GST). Cea mai importantă funcție a GST o constituie protecția celulelor de xenobiotici și produșilor de peroxidare lipidică prin intermediul restabilirii, cuplării la substratul GSH [8, 13, 15, 18]. Anume această enzimă determină stabilitatea hepatocitelor către acțiunea radicalilor liberi, fiind importantă în neutralizarea moleculelor electofile instabile. GST microsomală are legături reciproce cu sistemul citocromului P450, ce contribuie la inactivarea mai rapidă a metaboliților activi, formați în metabolismul xenobioticelor [17]. Unii autori relatează că glutatiónul joacă un rol important în protecția antioxidantă a metabolismului nutrient și reglarea celulară, incluzând expresia genelor, ADN și sinteza proteinelor, proliferarea celulară și apoptoza, transducțiile, producerea citokinelor și răspunsul imun, glutatiónarea proteică. Deficiența glutatiónului contribuie la stresul oxidativ, care joacă un rol cheie în patogenia multor maladii (bolile ficatului, fibrozele chistice, diabetul zaharat, HIV, SIDA) [11, 13, 16]. Sistemul glutatióntransferazei se consideră un sistem antioxidant pri-

mordial, care împiedică formarea și acumularea în organism a formelor active de oxigen. Detoxicarea precedată de glutatión manifestă un rol important în asigurarea rezistenței celulelor către peroxidarea lipidică, a radicalilor liberi, alchilarea proteinelor și preîntâmpină lezarea ADN [2, 9, 11]. GSH-S-transferaza fiind prezentă intracelular, eliberarea ei în sânge survine în urma proceselor litice, nespecifice, ce apar în infecții, intoxicații, neoplazii. Pe lângă aceasta, familia enzimelor GST utilizează glutatiónul restabilit pentru regenerarea directă a lipoperoxizilor din membrane, micșorând consecințele stresului oxidativ, care se dezvoltă în inflamația acută [23].

### Scopul lucrării

Studierea enzimelor microsomale (citocromului P450 și glutatión-S-transferazei) la pacienții cu hepatite cronice virale B și C în dependență de activitatea procesului inflamator hepatic și a infecției virale.

### Material și metode

Materialul clinic a fost selectat în baza secției de hepatologie a Spitalului Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova. Lotul de studiu a fost constituit din 105 pacienți cu patologie hepatică cronică din diferite localități ale republicii. Repartizarea bolnavilor în loturi a fost efectuată în conformitate cu următoarele principii: în funcție de etiologia hepatitei cronice; în funcție de gradul activității procesului patologic hepatic, bolnavii au fost divizați: grad minimal și grad moderat-maximal. Din considerentele numărului mic de bolnavi cu activitate maximală pentru a spori veridicitatea analizelor statistice, loturile de pacienți cu activitate moderată și maximală au fost reunite formând lotul de pacienți cu activitate moderat-maximală. HCV B a fost depistată la 57 (32,0±6,2 %, p<0,001) pacienți, înregistrându-se mai frecvent la bărbați 56,14±8,8 %, p<0,001 (32). La pacienții cu hepatita cronică virală B vârsta medie a constituit 42,3±3,52 ani. Grupul de pacienți cu HCV C I-au constituit 48 pacienți (26,82±6,4%), mai frecvent această maladie depistându-se la persoanele de gen feminin 56,25 ±9,5 % (27). Lotul martor a fost alcătuit din 29 persoane practic sănătoase - 58,62 % (17) femei și 41,38 % (12) bărbați cu vârsta cuprinsă între 18 și 42 ani, vârsta medie 30,97±5,65 ani, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice și gastrointestinale, bolilor sistemului cardiovascular și țesutului conjunctiv, a dereglărilor autoimune și endocrine. Diagnosticul a fost stabilit respectiv sindroamelor hepatice de bază cu efectuarea examenului ecografic, scintigrafiei hepatice. Marcherii virali au fost apreciați prin tehnica imunoenzimatică ELISA. Determinarea concentrației glutatión S-transferazei a fost efectuată conform test-sistemelor firmei AKSIS (Germania). Concentrația citocromului P450 a fost determinată prin metoda de apreciere al activității p-hidroxilazei după N. Orihovici (1993). Această metodă constă în determinarea vitezei hidroxilării anilinei apreciate după cantitatea de formare al p-aminofenolului. Ca lot martor au servit 29 persoane practic sănătoase.

### Rezultate și discuții

În dependență de activitatea procesului inflamator hepatic (conform sindromului citolitic- minim și maxim) pacienții respectivi au fost repartizați în loturi. La pacienții cu HCV B studiarea concentrației citocromului P450 (26,09±7,20mu/l) cu activitatea minimală a procesului inflamator hepatic (n=50)

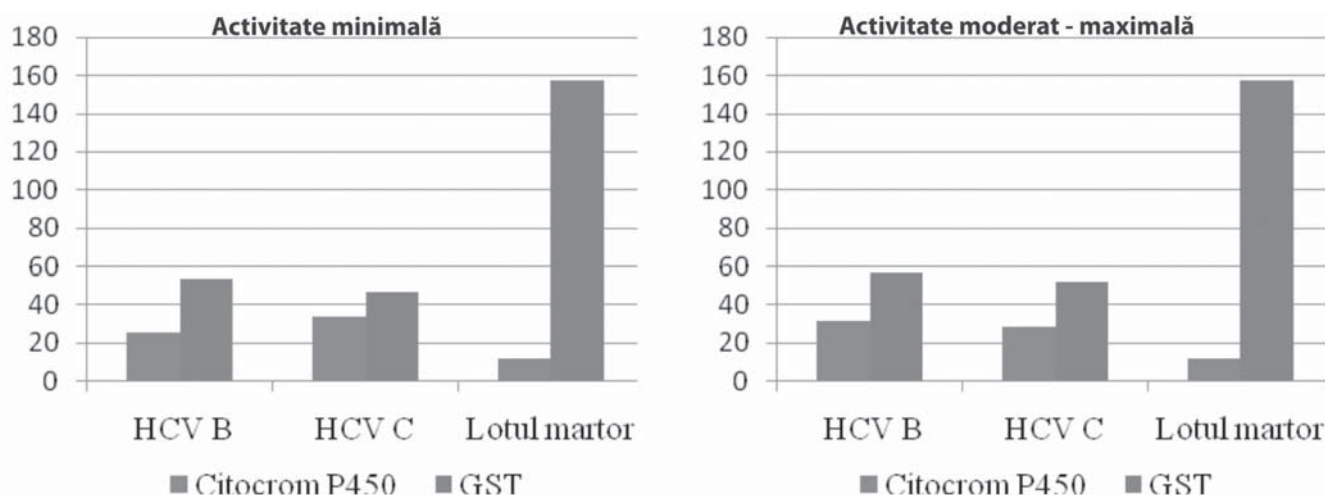


Figura 1. Enzimele microsomale la pacienții cu HCV în funcție de activitatea procesului inflamator hepatic

a relatat o majorare al acestuia față de indicele respectiv al persoanelor lotului martor -  $12,08 \pm 3,34$  mu/l ( $p < 0,01$ ). Nivelul GST tot ( $53,60 \pm 29,40$  mm/l) s-a constatat mai diminuat comparativ cu datele similare al persoanelor sănătoase -  $157,0 \pm 3,16$  mm/l ( $p < 0,001$ ). La persoanele cu activitatea moderat-maximală a procesului inflamator hepatic ( $n=7$ ) la fel s-a apreciat o concentrație mai exprimată al citocromului P450 ( $31,81 \pm 3,57$  mu/l) comparativ cu valorile similare a persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$ ). De asemenea s-a stabilit o diminuare al valorii GSTtot ( $56,55 \pm 28,84$  mm/l) versus indicilor respectivi la sănătoși ( $p < 0,01$ ) (fig.1). Cercetarea concentrației citocromului P450 la pacienții cu HCV C cu activitatea minimală a procesului inflamator hepatic ( $n=35$ ) ( $33,98 \pm 3,93$  mu/l) se caracterizează de asemenea printr-o majorare al acestuia față de datele similare a persoanelor lotului martor ( $p < 0,001$ ). Nivelul GSTtot ( $47,23 \pm 9,92$  mm/l) s-a constatat diminuat comparativ cu indicele respectiv al indivizilor sănătoși ( $p < 0,001$ ).

Studierea concentrației citocromului P450 ( $29,09 \pm 3,87$  mu/l) la pacienții cu activitatea moderat-maximală a procesului inflamator hepatic ( $n=13$ ) s-a stabilit la fel crescută comparativ cu datele similare al persoanelor sănătoase ( $p < 0,01$ ). Nivelul GSTtot ( $52,54 \pm 10,33$  mm/l) a fost mai diminuat versus indicilor respectivi al persoanelor lotului martor ( $p < 0,001$ ) (Fig. 1). La pacienții loturilor examinate s-au studiat valorile enzimelor microsomale în dependență de activitatea infecției virale. Lotul de pacienți cu HCV B se caracterizează printr-o concentrație

majorată al citocromului P450 atât la persoanele în faza de replicare virală ( $29,04 \pm 3,33$  mu/l) ( $n=9$ ) cât și la cei în faza integrativă a maladii ( $26,38 \pm 7,55$  mu/l) ( $n=48$ ) versus indicilor similari a persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ). La aceste persoane se atestă o concentrație diminuată al nivelului GSTtot atât în faza activă a infecției virale ( $45,61 \pm 11,45$  mm/l) cât și în perioada neactivă a bolii ( $55,53 \pm 15,23$  mm/l) față de valorile similare a persoanelor lotului martor ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) (fig.2). La bolnavii cu HCV C concentrația citocromului P450 s-a determinat de asemenea majorată atât în faza de reactivare a maladii ( $32,87 \pm 5,72$  mu/l) ( $n=27$ ) cât și în faza latentă a infecției virale ( $32,15 \pm 7,92$  mu/l) ( $n=21$ ) versus valorilor similare a persoanelor lotului martor ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ). Cercetarea nivelului GSTtot la persoanele respective s-a constatat diminuat atât în faza activă a bolii ( $48,47 \pm 19,35$  mm/l) cât și în perioada neactivă a maladii ( $49,17 \pm 11,22$  mm/l) comparativ cu datele analogice a persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) (Fig. 2).

Datele literaturii demonstrează, că activitatea sistemului monoxygenazic este modificată în ateroscleroză, hipertensiune arterială, hepatite, procese tumorale, stări alergice, infecții bacteriene. Majoritatea izoformelor citocromului sunt inductibile, adică cantitatea lor în celule se mărește considerabil la apariția substratului. În dependență de predominarea în celulă a uneia sau altele izoforme poate fi schimbată componența produșilor reacției, în special, raportul dintre activare și detoxicare [13, 22, 23, 24]. Concomitent cu pătrunderea în organism a

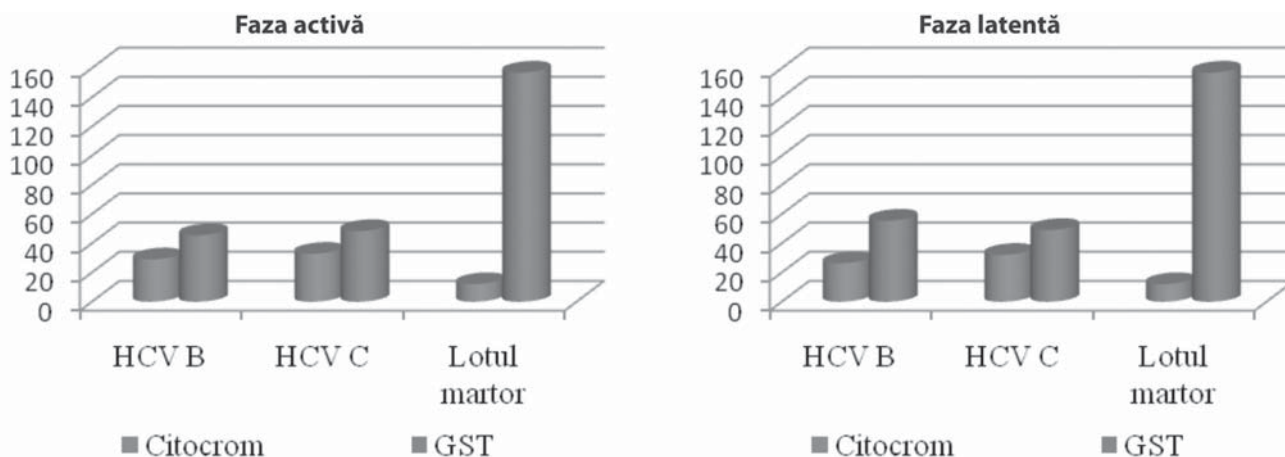


Figura 2. Enzimele microsomale la pacienții cu HCV în dependență de activitatea infecției virale

xenobioticelor, are loc inducția sistemelor monooxigenazice cu mărirea concentrației citocromului P450 în hepatocite și creșterea activității reacțiilor enzimatică [10]. Totodată, xenobioticele, nimerind în organismul uman, produc inducția sistemului microsomal monooxigenazic, ca rezultat are loc majorarea concentrației citocromului P450 în hepatocite cu mărirea activității reacțiilor enzimatică [4, 7]. Mărirea activității enzimelor de oxidare microsomală a fost demonstrată în patologia acută a ficatului, în hepatitele reactive [5, 16]. Unii autori menționează că în afecțiunile inflamatorii este dereglat echilibrul între procesele pro-o și antioxidative. Sistemul citocromului P450 manifestă un rol esențial în menținerea homeostazei chimice a mediului intern al organismului, luând parte în biotransformarea oxidativă a compușilor chimici, moleculelor bioregulatorii endogene – endobioticelor [1, 18]. Unii autori afirmă că adaptarea către hipoxie mărește activitatea sistemelor monooxigenazice, ce conțin citocrom P450 [1]. Acțiunea distructivă și reglatorie a reacțiilor monooxigenazice are o importanță deosebită în diverse forme de hepatită și fibroză hepatică, în procesele inflamatorii [10]. S-a demonstrat că în condițiile dezvoltării stresului oxidativ în timpul ischemiei-reperfuției și a proceselor inflamatorii producerea metabolitelor activi de oxigen de către monooxigenaze poate fi importantă în reglarea tonusului vascular, sinteza mediatorilor și reglatoilor proceselor biologice [1, 3]. În ultimii ani apar numeroase lucrări care demonstrează, că xenobioticele, inducând sistemul de citocrom P450, provoacă o hiperproducere a citokinelor pro-inflamatorii, măresc sensibilitatea la endotoxinele bacteriene, infecțiile virale, sensibilizează hepatocitele și alte celule către apoptoză [11, 17, 24]. Sursele din literatură menționează că producerea metabolitelor activi de oxigen de către citocromul P450 activează procesele de peroxidare lipidică, care provoacă lezarea hepatocitelor și evoluează spre ciroză [1, 7]. Unele surse bibliografice atestă faptul că mărirea concentrației de citocrom P450 la pacienții cu hepatită cronică virală poate fi interpretată ca o reacție compensatoare de adaptare ce răspunde la acțiunea combinată a virușilor și a factorilor de mediu. Sursele literare relatează că conținutul ridicat de enzime din sistemul citocrom P450 în rezultatul inducției cauzează producerea excesivă de metaboliți toxici [13, 22, 23, 24]. Generarea formelor active de oxigen de către citocromul P450 poate fi o cauză de lezare a hepatocitelor prin formarea radicalilor liberi și dezvoltării cirozei hepatice [1]. Leahovici și coautorii săi relevă că inducția enzimelor fazei II de detoxicare a xenobioticelor este deosebit de importantă în protecția organismului de acțiunea toxică și cancerogenă a compușilor electrofilii, formați în reacțiile monooxigenazice [20]. Datele literaturii studiate demonstrează că GST este una dintre cele mai importante componente în protecția antioxidantă ce reflectă starea organismului în condițiile poluării antropogene [17, 18]. Prin urmare, procesele inflamatorii provoacă dereglări în mecanismele de protecție a organismului, iar la rândul său acestea dereglează echilibrul

dintre procesele pro și antioxidante [17]. Sursele bibliografice relatează că aceste enzime sunt primele care acționează în protecția antioxidantă a organismului și în menținerea echilibrului oxido-reductor în celule. Intensificarea proceselor de oxidare a radicalilor liberi, pe de o parte, și diminuarea activității sistemului antioxidant, pe de altă parte, au o importanță esențială în formarea citolizei [22]. Unii autori relevă că activitatea GST este utilă pentru reflectarea mai precisă a leziunilor interstițiale ale ficatului față de aminotransferaze, în special la pacienții cu hepatite autoimune și hepatite cronice virale [4, 9, 11]. Surse bibliografice relatează, că în condițiile stresului oxidativ, în procesele inflamatorii, sub influența stresului, producerea de către monooxigenaze a metabolitelor activi de oxigen poate fi importantă în reglarea tonusului vascular, sinteza mediatorilor și reglatoilor proceselor biologice [3, 5]. În concluzie, menționăm că enzimele GST pot fi considerate drept marcher suplimentar al procesului inflamator hepatic de rând cu gradul de activitate a sindromului citolitic, posibil printr-o reflectare mai precisă a evoluției bolii hepatice deoarece această enzimă exprimă procesele detoxicatorii ce au loc în celule. Datele literaturii studiate confirmă acest fapt, relatând că studiul enzimelor GST poate fi util în prognozarea evoluției hepatitelor cronice, reflectând procesele de detoxificare în organism și de stabilitate celulară a membranelor. Unii autori menționează, că insuficiența de glutatone și dereglarea activității glutatone-S-transferazei micșorează rezistența ficatului la acțiunea de distrugere a radicalilor liberi și altor factori [8, 14, 12]. Poluarea mediului ambiant favorizează intensificarea proceselor de oxidare a radicalilor liberi. Datele din literatura studiată relatează că interacțiunea genelor virusului hepatic cu enzimele detoxicatorii contribuie la accentuarea efectului sinergistic al acestora, care împreună cu carcinogenii chimici favorizează dezvoltarea carcinomului hepatocelular [10, 12, 18]. Actualmente, în condițiile acțiunii agresive a xenobioticelor asupra organismului uman, această problemă capătă o actualitate deosebită și indiscutabil necesită o studiere mai aprofundată.

### Concluzii

1. În hepatitele cronice virale B și C s-a constatat o concentrație diminuată al GSTtot datorate dereglărilor metabolice în ficat legate de funcția de detoxificare a acestuia și perturbărilor sistemului antioxidant de protecție.

2. Hepatitele cronice virale sunt caracterizate printr-o concentrație sporită a citocromului P450, fapt explicat printr-o reacție compensatorie la răspunsul acțiunii factorilor toxici și procesului inflamator persistent.

3. În hepatitele cronice virale, independent de activitatea procesului inflamator hepatic (conform sindromului citolitic) și infecției virale, s-a stabilit o majorare al concentrației citocromului P450 și diminuare al nivelului GSTtot față de indicii similari a persoanelor lotului martor.

### Bibliografie

- CARO, A. A. Oxidative stress, toxicology, pharmacology of CYP1. Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol. 2004, Vol.44, p.27-42.
- CEPPA, P., BOTTA, F., CHIARONNELLO, B. et al. Utility of alfa-Glutathione S-transferase assessment in chronic hepatitis C patients vith near normal alanine aminotransferase levels. J.Clinical Biochemistry, 2000, Vol. 33, p. 297- 301.
- GOTTLIEB, R. A., Cytochrome P 450 : major player in reperfusion injury. Arch. Biochem. Biophys. 2003, Vol.420, p.6812-6817.

4. HENSON KRISTIN, L., STANFER GREGORY, EVAN, P. Induction of Glutathione S-transferase Activity and Protein Expression in Brown Bullhead Liver by Ethoxyquin. *J.Toxicological Sciences*, 2001, Vol.62, p.54-60.
  5. ISHIDA, Y., KONDO, T., OHSHIMA, T., FUJIWARA, H. A pivotal involvement of IFN- $\gamma$  in the pathogenesis of cetaminophen—induced acute liver. *FASEB J.*; 2002, Vol.16, p. 1227-1236.
  6. KEIGO MACHIDA, KEVIN, T.-H. CHENG, VICKY, M.-H. et al. Hepatitis C Virus Infection Activates the Immunologic (Type II) Isoform of Nitric Oxide Synthase and Thereby Enhances DNA Damage and Mutations of Cellular Genes. *Journal of Virology*, 2004, Vol.78, Nr 16, p.8835- 8843.
  7. KESSOVA, A. I., CEDERBAUM. CYP2E1: biochemistry, toxicology, regulation and function in ethanol-induced liver injury. *Curr.Mol Med.* 2003, Vol.3, p.509-518.
  8. KRISTIN, L., HENSON, GREGORY STANFER, EVAN, P. Induction of Glutathione S-transferase Activity and Protein Expression in Brown Bullhead Liver by Ethoxyquin. *J.Toxicological Sciences*; 2001, Vol. 62, p.54-60.
  9. MAZUR W., GONCIARZ M., KAJDY M., MAZUREC U. Blood serum glutathione alfa s-transferase activity during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Med.Sci.Monit*; 2003, Vol. 3, p.44-48.
  10. SACERDOTI, D., GATTA, A., MCGIFF, J. C. Role of cytochrome P450dependent arachidonic acid metabolites in liver physiology and pathophysiology. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2003, Vol. 72 (1-2), p. 51-71.
  11. SCHRODER, P, FICHER, C, DEBUS, R., et al. Reaction of detoxification mechanisms in suspension cultured spruce cells to heavy metals in pure mixture and in soil eluates. *GSF National Research Center for Environment and Health, Germany. Environ Sci Pollut.Res.Int.* 2003, Vol.10, p.225-234.
  12. SHEN LI JUAN, ZHANG HUA YAN, ZHANG ZONG, J. I., et al. Detection of HBV PCNA and GST pi in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases. *J. Gastroenterology.* 2003, Vol.9 (3), p. 459- 462.
  13. SHEWEITA, S. A., TILMISANY, A. K. Cancer and phase II drug – metabolizing enzymes. Department of bioscience Institute of Graduate Studies Research, Alexandria University, Egypt. *Curr. Drug. Metab.* 2003, Vol.4, p.45-58.
  14. SYMONS, A. M., CING, L. J. Inflammation, reactive oxigen species and cytochrome P450. *J. Inflammopharmacology.* 2003, Vol.11, p.75-86.
  15. THEO, P., MULDER, I., DANIEL, A. Variability of Glutathione S-transferase alfa in Human Liver and Plasma. *J.Clinical Chemistry.* 2000, Vol. 45, p.355- 359.
  16. БАБАК, О. Я., ЯРМЫШ, Н. В., ПАНЧЕНКО, Г. Ю. Механизмы гепатопротекторного и токсического влияния азота оксида. *Сучасна гастроентерологія.* 2006, №5 (31), стр 77-85.
  17. ГУЛЯЕВА, Л. Ф., ВАВИЛИН, В., В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Новосибирск. 2000, 84стр.
  18. ЗАЛЕВСКАЯ, И. Н., РУДНЕВА, И. И., Опорные конспекты лекций к спецкурсу Экоотоксикология, Биохимические механизмы действия токсических веществ на живые организмы. Симферополь: ТНУ. 2004, 28стр.
  19. ЛАРИОНОВА, В. Б., ГОРОЖАНСКАЯ, Э. Г., КОЛОМЕЙЦЕВ, О. А. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных. *Вестник интенсивной терапии, Москва.* 2004, № 3, стр.2-8.
  20. ЛЯХОВИЧ, В. В., ВАВИЛИН, В. А. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях. Научный центр клинической и экспериментальной медицины. СО РАМН. Новосибирск. Бюллетень СО РАМН. 2005, № 4 (118), стр. 7-12.
  21. МИРОНОВ, В. Ю., НИКИТИН, Е. В., ПЯСЕЦКИЙ, Б. Н., и др. Некоторые аспекты патогенеза и патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов. *Буковинский медицинский вестник.* 2006, Т.10, №4, стр.226-231.
  22. ПОЛУНИНА, Т. Е. Лекарственные поражения печени. *Лечащий врач.* 2005, №3, стр. 69-72.
  23. СЕВЕРИН, С. С. Биохимические основы патологических процессов. Москва. Медицина. 2000, 304 стр.
  24. СИБИРЯК, С. В. Цитокины как регуляторы цитохром P450- зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты. *Журнал Цитокины и воспаление.* 2003, Т, №2, стр.12-21.
-