

УДК 61:577.1

## **НАРУШЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ В МОНИТОРИНГЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО И ВНЕПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА: ПУТИ ИЗУЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ**

**Г.К. Рубцов<sup>1</sup>, Н.В. Безручко<sup>1</sup>, С.В. Емельянчик<sup>2</sup>,  
С.М. Зиматкин<sup>3</sup>, Г.П. Лапина<sup>4</sup>, С.С. Гамзин<sup>1</sup>, Е.М. Федина<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Пензенский государственный университет, Пенза

<sup>2</sup>Гродненский государственный университет им. Янки Купалы,  
Гродно, Беларусь

<sup>3</sup>Гродненский государственный медицинский университет,  
Гродно, Беларусь

<sup>4</sup>Тверской государственный университет, Тверь

Тесты нарушений окислительной модификации белков и липидов при холестазах позволяют оценить выраженность данного гепатологического синдрома. Перспективно применение модельных биологических систем *in vitro*, чувствительных к различным степеням внутрипеченочного и внепеченочного холестаза, для ранней оценки его проявлений однократно или в мониторинге. Это может внести существенный вклад в понимание молекулярных механизмов нарушений окислительной модификации белков и липидов, их патофизиологического значения при холестазах, что увеличит информативность и экспрессность оценки тяжести данного гепатологического синдрома.

**Ключевые слова:** *внутрипеченочный и внепеченочный холестаз, мониторинг, окислительная модификация белков и липидов.*

Холестаз является одним из основных гепатологических синдромов и представляет собой уменьшение поступления желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие патологического процесса на каком-либо участке от гепатоцита до фатерова соска. При холестазах наблюдается нарушение тока или образования желчи (Барабан и др., 2007; Emel'Yanchik, Zimatkin, 2014.)

Внутрипеченочный холестаз обусловлен нарушением желчевыводящей функции печеночных клеток с нарушением образования желчной мицеллы и поражением мельчайших желчных ходов, внепеченочный – может быть связан с механическим нарушением оттока по внепеченочным желчевыводящим путям.

Выраженность биохимических проявлений холестаза тесно связана со степенью эндотоксикоза организма, в развитии которого может быть существенна роль нарушений свободно-радикальных процессов, в том числе – окислительной модификации белков и липидов. Изучение молекулярных механизмов нарушений этих

процессов при внутрипеченочном и внепеченочном холестазах будет способствовать разработке фундаментальных представлений об их патофизиологической роли, выявлению соответствующих маркерных параметров.

Перспективно применение разработанного авторского метода оценки окислительной модификации белков и молекул средней массы (Рубцов и др., 2012) как маркерных тестов эндогенной интоксикации организма на экспериментальных моделях внутрипеченочного и внепеченочного холестаза, информативных для последующего применения в клинической биохимии эндотоксикоза. Подбор изучаемых тестов неслучаен и обусловлен следующим. Молекулы средней массы и окислительной модификации белков – одни из общепринятых маркеров эндогенной интоксикации, уровень окислительной модификации липидов также может отражать тяжесть эндотоксикоза (Никольская и др., 2013; Рубцов и др., 2013). Кроме того, изучение окислительной модификации белков и липидов методически более обоснованно проводить в совокупности (Губский и др., 2008).

Цель работы – методологически обосновать значимость оценки нарушений окислительной модификации белков и липидов в мониторинге внутрипеченочного и внепеченочного холестаза.

Основная задача – разработка биохимических тестов для оценки выраженности внутрипеченочного и внепеченочного холестаза по параметрам окислительной модификации белков и липидов, их апробирование на модельной биологической системе желточных липопротеидов (*in vitro*) в условиях спонтанного и инициированного ( $\text{Fe}^{2+}$ -индуцируемого,  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцируемого) свободно-радикального окисления. Данную задачу можно считать достаточно масштабной, так как ее решение имеет значение для широкого спектра направлений медико-биологических научных исследований, как фундаментального, так и прикладного характера (например, биохимии человека как фундаментальной дисциплины и клинической биохимии как прикладной дисциплины).

Научная новизна поставленной задачи обусловлена тем, что будет в комплексе проанализирована роль нарушений окислительной модификации белков и липидов в развитии внутрипеченочного и внепеченочного холестаза, маркерные параметры которых не были исследованы ранее на модельной биологической системе желточных липопротеидов (*in vitro*) в условиях спонтанного и инициированного ( $\text{Fe}^{2+}$ -индуцируемого,  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцируемого) свободно-радикального окисления.

*Экспериментальное изучение холестаза и модельные биологические системы.* Заболевания печени и желчевыводящих путей, сопровождаемые холестазом, в современном обществе становятся все

более распространенным явлением (Дудук, Зиматкин, 2011; Полунина, 2011, 2012; Кравцова и др., 2012; Пахомова, Кочетова, 2012; Брыкалина, 2013).

При этом все большую актуальность и практическую значимость для медицины приобретает проведение фундаментальных исследований на экспериментальных моделях холестаза, позволяющих изучить молекулярные механизмы возможных метаболических нарушений при данном гепатологическом синдроме для их более ранней диагностики, что обеспечит повышение эффективности лечения и снижение уровня заболеваемости в целом (Кушнарева, 2009; Kushnareva et al., 2009; Емельянчик и др., 2015; Рубцов и др., 2015).

Проблема ранней биохимической диагностики и коррекции молекулярных механизмов возможных нарушений внутрипеченочного и внепеченочного холестаза социально значима. Это связано с широкой распространенностью заболеваний желчевыводящих путей, в первую очередь среди работоспособного населения, а также в связи со снижением возрастной категории заболевающих данной патологией.

Для решения данной проблемы необходима система мер профилактического характера, базирующаяся на оценке и мониторинге маркерных метаболических проявлений формирующегося холестаза, на возможно более ранних стадиях. Базисом для этого может послужить проведение ряда экспериментальных исследований на моделях внутрипеченочного и внепеченочного холестаза, в том числе с изучением вклада в тяжесть его метаболических проявлений нарушений окислительной модификации белков и липидов, а также апробирование их маркерных тестов на модельных биологических системах (*in vitro*).

Маркерные тесты, чувствительные к тяжести заболевания, могут послужить основой диагностических комплексов холестаза, позволяющих выявлять его на самых ранних стадиях формирования и развития, как однократно, так и в мониторинге. Это будет способствовать реализации профилактических мер по предотвращению заболеваемости гепатобилиарной системы и в целом снижению потерь от данной социально значимой патологии.

Для экспериментальных исследований такого плана (*in vitro*) целесообразна разработка информативных модельных биологических систем, которые давали бы возможность протестировать чувствительность изучаемых метаболических тестов к различной степени выраженности холестаза и в перспективе – создать на их основе соответствующие диагностические комплексы.

Использование экспериментальных моделей внутрипеченочного и внепеченочного холестаза позволит также разработать и апробировать модельные биологические системы (*in vitro*) для оценки его степени на основе мониторинга предлагаемых биохимических тестов, на базе чего

возможно также подтверждение информативности и прогностической значимости изучаемых маркерных параметров рассматриваемых метаболических нарушений при холестазах.

*Перспективы применения модельных биологических систем для мониторинга холестаза по параметрам окислительной модификации белков и липидов.* В настоящее время накоплены многочисленные данные, касающиеся изучения механизмов пероксидного окисления липидов, его роли в нормальном функционировании клеток, в патогенезе различных заболеваний, в том числе при патологии гепатобилиарной системы. Однако активные формы кислорода могут вызывать окислительную деструкцию не только липидов, но и белков, что изучено в значительно меньшей степени.

Модельные биологические системы (*in vitro*) для оценки степени внутрипеченочного и внепеченочного холестаза на основе мониторинга уровня окислительной модификации белков и липидов, молекул средней массы отсутствуют. Известны фундаментальные разработки модельных биологических систем (*in vitro*) для оценки уровня окислительной модификации белков и молекул средней массы (Рубцов и др., 2014), но они не адаптированы для оценки степени холестаза различного характера (внутрипеченочного и внепеченочного).

Использование экспериментальных моделей внутрипеченочного и внепеченочного холестаза позволит разработать и апробировать модельные биологические системы (*in vitro*) для оценки его степени на основе мониторинга предлагаемых биохимических тестов, на базе чего возможно также подтверждение информативности и прогностической значимости изучаемых маркерных параметров рассматриваемых метаболических нарушений при холестазах.

Экспериментальные модельные биологические системы *in vitro* для оценки уровня окислительных процессов и возможных проявлений окислительного стресса при холестазах, а также прооксидантного или антиоксидантного действия вводимых в них веществ, позволяют выделить и обосновать критерии различной степени выраженности свободнорадикальной патологии. Одними из ранних и надежных индикаторов поражения тканей при свободнорадикальной патологии считаются параметры окислительной модификации белков (Ведунова и др., 2010; Litus et al., 2013; Боев и др., 2014; Литус и др., 2014). Однако не рассмотрены в совокупности изменения уровня окислительной модификации белков и липидов в данных модельных биологических системах в условиях холестаза.

Следует отметить, что практически значимо исследование не только спонтанного, но и металлкаatalизируемого окисления липидов и белков, в качестве которого может быть применено  $Fe^{2+}$ -индуцированное окисление,  $Cu^{2+}$ -индуцируемое окисление.

Металлкатализируемое окисление представляет собой местный специфический процесс, протекающий в нормально функционирующем организме, и его уровень является важным прогностическим показателем.

Исследование молекулярных механизмов нарушений окислительной модификации белков и липидов в условиях внутрипеченочного и внепеченочного холестаза имеет большое патофизиологическое значение – это фундаментальная научная проблема общебиологического и общемедицинского плана. Одним из путей решения данной проблемы может служить разработка и применение модельных биологических систем (*in vitro*) для оценки уровня окислительной модификации белков и липидов, адаптированных для оценки степени внутрипеченочного и внепеченочного холестаза. Научная значимость этого заключается в том, что будут выявлены маркерные тесты окислительной модификации белков и липидов в условиях холестаза, увеличивающие информативность и экспрессность оценки тяжести данного гепатологического синдрома различного генеза (внутрипеченочного и внепеченочного). В перспективе это позволит создать тест-системы диагностического характера для мониторинга выявленных метаболических сдвигов, их оценки и прогноза течения заболевания.

*Оценка нарушений окислительной модификации белков и липидов в мониторинге внутрипеченочного и внепеченочного холестаза.* Холестаз – недостаточность выделения желчи, обусловленная нарушением ее выработки печеночными клетками (гепатоцитами) или прекращением тока желчи по желчным протокам вплоть до дуоденального сосочка. Патофизиологические механизмы развития холестаза многофакторны и взаимосвязаны между собой (Полунина, 2012.)

Традиционно холестаз по механизму развития подразделяют на внутрипеченочный и внепеченочный. Современные представления о патогенезе данного синдрома основываются на морфологических исследованиях гепатобилиарного поражения. Основные клинические проявления холестаза, как внутрипеченочного, так и внепеченочного, связаны с задержкой субстанций, экскреция которых зависит от тока желчи. Повышенная концентрация желчи вызывает печеночные и системные поражения. При этом важнейшая роль принадлежит повреждающему действию токсичных желчных кислот, с токсическим влиянием которых связывают апоптоз («запрограммированную» гибель) гепатоцитов. Этот механизм характеризуется повышением внутриклеточной концентрации магния с последующей активацией магнийзависимых трипсиноподобных ядерных протеаз-эндоуклеаз и деградацией ДНК гепатоцита. Длительно сохраняющийся холестаз (в

течении месяцев или лет) приводит к развитию билиарного цирроза, портальной гипертензии, печеночной недостаточности. Возможно развитие желчнокаменной болезни (Коровина и др., 2005).

Нарушение оттока желчи приводит к ее застою в желчевыводящих путях (холестаза), прекращению ее поступления в 12-перстную кишку и накоплению компонентов желчи в крови. При этом в сыворотке крови повышается уровень билирубина, а также уровень холестерина и желчных кислот.

Полученные ранее данные указывают на важную роль желчи в обеспечении структурно-метаболического гомеостаза органов взрослого и, особенно, развивающегося организма. Установлено, что даже кратковременное прекращение печеночно-кишечной циркуляции желчи во время беременности вызывает нарушения антенатального (вплоть до гибели плодов и новорожденных) и постнатального развития потомства. Причем эти изменения носят долговременный характер и выражаются в нарушении морфогенеза внутренних органов потомства, что следует учитывать при оценке возможных последствий холестаза у взрослых людей и, особенно, беременных женщин (Зиматкин и др., 2008.)

Гастроэнтерологу часто приходится решать вопросы диагностики и дифференциальной диагностики холестаза (Широкова, 2008).

Холестаз развивается в результате нарушения образования и оттока желчи в кишечник и сопровождается накоплением ее компонентов в печени и крови. Многие из этих компонентов, например, желчь и билирубин, являясь гидрофобными соединениями, способны взаимодействовать с мембранами и белками. Значительный вклад в патогенез холестаза вносит подавление ферментативных антиоксидантных механизмов и накопление потенциальных прооксидантов: меди, билирубина и желчных кислот. Все это в комплексе приводит к интенсификации свободно-радикальных процессов и развитию окислительного стресса, одним из последствий которого является окислительное повреждение белков. Характерной особенностью холестаза является накопление в гепатоцитах ионов металлов переменной валентности, которые могут инициировать свободно-радикальные процессы, в конечном итоге приводящие к окислительному повреждению белков (Кузнецова, Семак, 2010).

Одним из наиболее распространенных методов оценки окислительной модификации белков является метод определения их карбонильных производных по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином, в процессе которой могут образовываться динитрофенилгидразоны альдегидной и кетонной природы (Копытова и др., 2009, 2014; Рецкий и др., 2010).

Альдегиддинитрофенилгидразоны являются более ранними маркерами окислительной деструкции белка, а кетондинитрофенилгидразоны – более поздними. Определение продуктов спонтанной окислительной модификации белков позволяет оценить способность организма обновлять свой белковый фонд, что характеризует окислительный потенциал организма. Стимулированная окислительная модификация белков характеризует степень резервно-адаптационных возможностей организма, насколько антиоксидантная система готова к возможным стрессовым повреждениям (Еременко, Малоштан, 2014).

Поэтому для изучения окислительной модификации белков при холестазе целесообразно исследовать не только спонтанное, но и металлкатализируемое окисление белков, с определением уровня альдегиддинитрофенилгидразонов и кетондинитрофенилгидразонов.

Металлкатализируемое окисление представляет собой местный специфический процесс, протекающий в нормально функционирующем организме, и его уровень является важным прогностическим показателем. Т.е. диагностическое значение имеет не только определение спонтанной окислительной модификации белков, которая указывает на количество модифицированных аминокислот, но и металлндуцированная деструкция белковых молекул.

Индуцированная окислительная модификация белков позволяет выявить как изменения аминокислот, входящих в состав полипептидной цепи, так и модификации, связанные с конформацией молекулы и состоянием белкового окружения (Ведунова и др., 2010).

Одним из вариантов металлкатализируемого окисления белков, часто используемых на практике, может служить железо-зависимая и медь-зависимая индукция окислительной модификации белков.

Возможна взаимосвязь между дефицитом ионов магния и развитием окислительного стресса.

Недостаток ионов  $Mg^{2+}$  в организме сопровождается повышением уровня маркеров окислительного стресса, в том числе продуктов окислительной модификации липидов, белков и ДНК. Параллельно наблюдается ослабление антиоксидантной защиты организма. Показано, что развитие и поддержание окислительного стресса при недостаточности  $Mg^{2+}$  связано с различными механизмами. В развитие окислительного стресса могут быть вовлечены как системные реакции типа гиперактивации воспаления и дисфункции эндотелия сосудов, так и изменения на клеточном уровне, включая дисфункцию митохондрий и образование избытка жирных кислот. Таким образом, обосновано наличие определенной зависимости между недостаточностью магния в организме и развитием окислительного стресса (Спасов и др., 2012).

Дефицит магния может играть существенную роль и в патогенезе холестаза, способствуя развитию окислительного стресса. Необходимо изучить возможное влияние данного фактора на выраженность внутрипеченочного и внепеченочного холестаза.

Кроме того, одним из общепринятых маркеров холестаза является активность щелочной фосфатазы, которая в некоторых случаях может быть нормальной или даже низкой. Это может быть обусловлено, в том числе дефицитом магния, одним из кофакторов данного фермента.

Молекулярные процессы, происходящие в организме при окислительном стрессе, тесно взаимосвязаны с реакциями карбонильного стресса. В комплексе они способны вызывать структурные и функциональные изменения биомолекул. Основным результатом карбонильного стресса – гликирование и гликоокисление белков под действием активных карбонильных соединений, в том числе малонового диальдегида (Шумаев, 2010).

Процессы окислительной модификации белков тесно взаимосвязаны с перекисным окислением липидов. В связи с этим целесообразен сравнительный анализ динамики тестов окислительной модификации белков и липидов в комплексе при холестазе.

В мировой и отечественной литературе отсутствуют фундаментальные научные исследования, в которых бы молекулярные механизмы нарушений окислительной модификации белков и липидов, их патофизиологическое значение при внутрипеченочном и внепеченочном холестазе изучались с учетом возможного влияния дефицита магния на развитие данного гепатологического синдрома.

Не рассмотрена в комплексе железо-зависимая и медь-зависимая индукция окислительной модификации белков и липидов при холестазе, в мозге и других биологических тканях, а также крови. Все эти аспекты при изучении их в комплексе позволят предложить способ оценки выраженности внутрипеченочного и внепеченочного холестаза по параметрам окислительной модификации белков и липидов, апробировав предлагаемые методы биохимических исследований на модельных биологических системах.

Изучение патофизиологической роли нарушений окислительной модификации белков и липидов в комплексе в развитии внутрипеченочного и внепеченочного холестаза, а также сравнительный анализ динамики маркерных тестов позволят разработать модельные биологические системы *in vitro* для оценки уровня окислительных процессов и возможных проявлений окислительного стресса для оценки степени данного гепатологического синдрома. Эти модельные биологические системы, чувствительные к различным степеням внутрипеченочного и внепеченочного холестаза, охарактеризованные на основе тестов окислительной модификации белков и липидов, молекул



средней массы, позволят протестировать и подтвердить прогностическую ценность изучаемых биохимических параметров для ранней оценки проявлений холестаза однократно или в мониторинге.

Сопоставление изменений окислительной модификации белков и липидов при холестазе в условиях спонтанного и инициированного окисления на предложенных модельных биологических системах, разработка информативных критериев их подбора – одни из ключевых направлений исследований рассматриваемой проблемы. Они могут внести существенный вклад в понимание молекулярных механизмов нарушений окислительной модификации белков и липидов, их патофизиологического значения при внутрипеченочном и внепеченочном холестазе, позволят разработать и обосновать систему мониторинга этих тестов в условиях холестаза, что увеличит информативность и экспрессность оценки тяжести данного гепатологического синдрома.

В перспективе это позволит предложить способ оценки выраженности внутрипеченочного и внепеченочного холестаза по параметрам окислительной модификации белков и липидов. Он может послужить основой системы мониторинга свободно-радикального окисления при холестазе, что важно для дифференциальной диагностики внутрипеченочного и внепеченочного холестаза, в которой критериями нарушений окислительной модификации белков и липидов могут служить их уровни в условиях спонтанного и инициированного окисления.

### **Список литературы**

- Барабан О.В., Емельянчик С.В., Зиматкин С.М.* 2007. Структурно-метаболические нарушения в гистаминергических нейронах гипоталамуса крыс при 20-суточном подпеченочном холестазе и их коррекция урсофальком // Журн. ГрГМУ. № 1. С. 103-106.
- Боев К.В., Василенко Д.В., Маслов А.И.* 2014. Свободно-радикальное окисление белков: методологические аспекты количественной оценки окислительной модификации по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином // Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн. № 1 (2). URL: <http://universum.com/ru/nature/archive/search-2/item/8392>
- Брыкалина Ю.В.* 2013. Оценка результатов хирургического лечения и качества жизни больных желчекаменной болезнью с синдромом внепеченочного безжелтушногхолестаза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж. 24 с.
- Ведунова М.В., Сазанов А.И., Конторщикова К.Н.* 2010. Влияние низких терапевтических доз озона на уровень окислительной модификации белков // Вестн. Нижегородского ун-та им. Н.И. Лобачевского. № 2. С. 504-507.
- Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л., Коваленко С.И., Павлов С.В., Ганчева О.В., Марченко А.Н.* 2008. Токсикологические последствия

- окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Журн. АМН Украины. № 7. С. 49-54.
- Еременко Р.Ф., Малоштан Л.Н.* 2014. Оценка влияния корректора белкового обмена экстракта из травы люцерны посевной на процессы окисления белков// Сетевое научное издание Новосибирского государственного медицинского университета. № 2. URL: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1351](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1351)
- Зиматкин С.М., Мацюк Я.Р., Кизюкевич Л.С., Можейко Л.А., Михальчук Е.Ч., Барабан О.В., Емельянчик С.В.* 2008. Структурно-метаболические последствия холестаза для взрослого и развивающегося организма // Журн. ГрГМУ. № 4. С. 7-9.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е.* 2005. Синдром холестаза у детей // Вопросы современной педиатрии. Т. 4, № 3. С. 39-43.
- Кузнецова Е.И., Семак И.В.* 2010. Влияние мелатонина на окислительную модификацию белков при экспериментальном холестазе // Труды БГУ. Т. 5, ч. 1. С. 127-134.
- Полунина Т.Е.* 2011. Стратегия диагностики холестаза // Гастроэнтерология. № 2. С. 22-25.
- Рубцов Г.К., Безручко Н.В.* 2014. Модельная биологическая система желточных липопротеидов: параметры инициированной окислительной модификации белков в пуле молекул средней массы // Вестн. ТвГУ. Сер.: Биология и экология. № 2. С. 30-37.
- Рубцов Г.К., Безручко Н.В., Генгин М.Т., Васильков В.Г., Борисова Е.Ю., Анопин К.Д., Васильева А.Д., Садовникова Д.Г., Козлова Г.А., Кручинина А.Д., Гамзин С.С.* 2014. Способ определения окислительной модификации белков в пуле веществ средней молекулярной массы в сыворотке крови, плазме, эритроцитах и в моче. Патент на изобретение № 2525437.
- Спасов А.А., Желтова А.А., Харитонова М.В.* 2012. Магний и окислительный стресс// Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. Т. 98, № 7. С. 915-923.
- Широкова Е.Н.* 2008. Современные подходы к диагностике и лечению холестаза // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. № 4. С. 33-39.
- Шумаев К.Б.* 2010. Роль динитрозильных комплексов железа в защите биомолекул и клеточных структур от окислительного, нитрозильного и карбонильного стрессов: автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. М. 50 с.
- Emel'yanchik S.V., Zimatkin S.M.* 2014. Structural and histochemical changes in Purcinje cells in the rat cerebellum in cholestasis // Neuroscience and Behavioral Physiology. V. 44, № 4. P. 467-471.

**VIOLATIONS IN OXIDATIVE MODIFICATIONS OF PROTEINS  
AND LIPIDS IN THE MONITORING OF THE INTRA- AND  
EXTRAHEPATIC CHOLESTASIS: WAYS OF STUDY AND  
DIAGNOSTICS**

**G.K. Rubsov<sup>1</sup>, N.V. Besruchko<sup>1</sup>, S.V. Emelyanchik<sup>2</sup>,  
S.M. Zimatkin<sup>3</sup>, G.P. Lapina<sup>4</sup>, S.S. Gamzin<sup>1</sup>, E.M. Phedina<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Penza State University, Penza

<sup>2</sup>Ya. Kupala Grodno State University, Grodno, Belarus

<sup>3</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>4</sup>Tver State University, Tver

Test on the violation of the oxidative modifications of the proteins and lipids under the cholestasis can help to estimate the degree of the hepato-pathological syndrom. The use of the model biological systems *in vitro*, susceptible to various degrees of the intra- and extrahepatic cholestasis is perspective for the early diagnostics and monitoring. This can contribute to the understanding of the molecular mechanisms of the violation of the oxidative modifications of the proteins and lipids, their pathophysiological role in cholestasis. This will increase the informativeness and expressiveness in the evaluation of the hepato-pathological syndrome.

**Keywords:** *intrahepatic and extrahepatic cholestasis, monitoring, oxidative modification of proteins and lipids.*

*Об авторах:*

РУБЦОВ Георгий Константинович – ассистент кафедры общей биологии и биохимии, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», 440026, Пенза, ул. Красная, д. 40, e-mail: gkr1974@rambler.ru

БЕЗРУЧКО Наталья Валериановна – доктор биологических наук, профессор кафедры общей биологии и биохимии, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет» 440026, Пенза, ул. Красная, д. 40, e-mail: bnv1976@rambler.ru

ЕМЕЛЬЯНЧИК Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой зоологии и физиологии человека и животных, Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, 230023, Республика Беларусь, Гродно, ул. Ожешко, д. 22, e-mail: semel@grsu.by

ЗИМАТКИН Сергей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80, e-mail: zimatkin@mail.ru

ЛАПИНА Галина Петровна – доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой физико-химической экспрети́зы биоорганических соединений, ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», 170100, Тверь, ул. Желябова, д. 33, e-mail: Galina.Lapina@tversu.ru

ГАМЗИН Сергей Сергеевич – ассистент кафедры общей биологии и биохимии, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», 440026, Пенза, ул. Красная, д. 40, e-mail: s.s.gamzin@yandex.ru

ФЕДИНА Екатерина Михайловна – кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80, e-mail: phedina.katerina@mail.ru

Рубцов Г.К. О нарушениях окислительной модификации белков и липидов в мониторинге внутрипеченочного и внепеченочного холестаза: пути изучения и диагностики / Г.К. Рубцов, Н.В. Безручко, С.В. Емельянчик, С.М. Зиматкин, Г.П. Лапина, С.С. Гамзин, Е.М. Федина // Вестн. ТвГУ. Сер.: Биология и экология. 2015. № 2. С. 36-47.