

П.Н. Савилов^{1,2}, Д.В. Молчанов²

Кинетика азотистых метаболитов в почках при хроническом тетрахлорметановом гепатите

¹ — ФГБОУ ВПО Тамбовский государственный технический университет, 392000, Тамбов, ул. Мичуринская, 112

² — ФГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 1

В опытах на 203 белых крысах (самках) исследовали кинетику аммиака, глутамина и мочевины в почках к концу моделирования хронического тетрахлорметанового (CCl_4) гепатита и в течение 14-е сут. после прекращения введения CCl_4 . Хронический CCl_4 -гепатит воспроизводили подкожным введением 50% раствора CCl_4 на оливковом масле 0,1 мл/100 г массы тела через день в течение 65 сут. с двумя двухнедельными перерывами между 6—7 и 13—14 инъекциями. Установлено, что на 65-е сут. введения CCl_4 формируется артериальная гипераммониемия, которая сохраняется на протяжении 14 сут. после отмены токсина. Это сопровождается повышенной экскрецией аммиака с мочой и увеличением его концентрации в крови почечных вен, которые не препятствуют его накоплению почечной ткани. При хроническом CCl_4 -гепатите имеют место изменения концентрации глутамина в артериальной крови по типу гипо- и гиперглутаминемии. CCl_4 стимулирует накопление глутамина почками в конце затравки и в ранние сроки восстановительного периода. Отмена токсина активизирует процессы, стабилизирующие концентрацию глутамина в почках в пределах нормы, изменяя инкрецию глутамина из почек в кровотоки. Длительное действие CCl_4 приводит к увеличению концентрации мочевины в артериальной крови и повышению ее экскреции с мочой. Одновременно с этим активируется почками реабсорбция мочевины, что способствует увеличению ее концентрации в крови почечных вен.

Ключевые слова: гепатит, почки, азот, моча, метаболизм

P.N. Savilov^{1,2}, D.V. Molchanov²

Kinetics of nitrogenous metabolites in the kidney during chronic tetrachloromethane hepatitis

¹ — Tambov State Technical University

² — Voronezh State Medical Academy b.n.o. N.N. Burdenko

The kinetics of ammonia, glutamine, and urea in the kidney has been studied in experiments on 203 white rats (females) at the end of chronic tetrachloromethane (CCl_4) exposure (65 days) and within 14 days after cessation of CCl_4 . It was found that on the 65th day of CCl_4 administration the arterial hyperammonemia is formed, which lasts for 14 days after the abolition of the toxin. This is accompanied by an increased excretion of ammonia in the urine and an increase in its concentration in the blood of renal veins, which does not prevent its accumulation in renal tissue. In chronic CCl_4 -hepatitis model are the changes of glutamine concentration in arterial blood are developing by type of hypo- and hyperglutaminemia. CCl_4 stimulates accumulation of glutamine by the kidneys at the end of exposure and at early stage of the recovery period. Toxin cessation activates processes which are stabilizing the normal concentration of glutamine in the kidney by changing glutamine increment from kidney to renal blood flow. Long-lasting CCl_4 exposure increases the concentration of urea in the arterial blood and its urinary excretion. Simultaneously urea reabsorption is activated in the kidneys, which contributes to an increase in its concentration in the blood of the renal veins.

Key words: hepatitis, kidney, nitrogen, urine, metabolism

Предыдущими исследованиями было показано, что в условиях хронического гепатита имеет место нарушение аммиакобезвреживающей функции печени [7], приводящее к развитию эндогенной интоксикации [8, 11]. В ответ на нарушение обезвреживания аммиака в гепатоцитах активируются внепечёночные

реакции его связывания, в частности, образование глутамина в кишечнике [9] и мышцах [18]. Поступая в почки, глутамин дезамидируется с образованием аммиака, который секретируется в почечные канальцы [16]. Однако кинетика глутамина, равно как и аммиака, в почках при хроническом гепатите, в настоящее время остаётся не известной. Отсутствуют данные и о кинетике мочевины в почках при хроническом гепатите, хотя показано нарушение её образования в печени при данной патологии [4, 7].

Для корреспонденции: Савилов Павел Николаевич, д.м.н., доцент кафедры «Природопользование и защита окружающей среды» ТГТУ, e-mail: p_savilov@rambler.ru

Цель исследования — изучение кинетики аммиака, глутамина и мочевины в почках при хроническом токсическом гепатите.

Методика

Опыты проведены на 203 беспородных белых крысах (самках) массой 180—220 г. Хронический гепатит воспроизводили в течение 65 сут. подкожным введением 50% раствора тетрахлорметана (CCl₄) на оливковом масле в дозе 0,1 мл/100 г массы тела, через день с двумя двухнедельными перерывами между 6—7 и 13—14 инъекциями. Животных исследовали на 65-е (последние) сутки введения, а также на 3-и, 7-е и 14-е сут. после его отмены. Объектом исследования служили почки, артериальная кровь (АК, аорта), кровь почечной вены (КПВ) и моча. Забой животных проводился на фоне этиминалового наркоза (40 мг/кг массы). Перфузию осуществляли после лапаротомии через брюшной отдел аорты в месте отхождения почечной артерии. Для определения азотистых метаболитов почки предварительно перфузировали охлажденным 0,145М раствором КСI в почечную ткань, затем замораживали в жидком азоте и растирали до порошка, который использовали для приготовления 10% гомогената в 60% растворе трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Гомогенат экстрагировали на холоду в течение 30 мин, после чего центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 мин. Полученный супернатант использовали для определения аммиака, глутамина и мочевины. Кровь для исследования брали предварительно гепаринизированными инсулиновыми шприцами в следующей последовательности КПВ = >АК. Объектом исследования служила депротенинированная плазма. Содержание аммиака в ткани почек и моче определяли микродиффузионным методом [10], а в крови фенилгипохлоритным методом [15]. Содержание глутамин в почках и крови определяли методом кислотного гидролиза [14]. Содержание мочевины в почках, крови и моче определяли диацетилмоноксимовым методом [17]. Пробу мочи для определения аммиака разводили в 200 раз, мочевины — в 100 раз, что учитывали при расчёте показателей. Содержание метаболитов в почках выражали в ммоль/кг влажной ткани, в крови и моче в ммоль/л. Рассчитывали артериовенозную разницу по аммиаку (АВРам), глутамину (АВРгн) и мочеине (АВРм) и выражали в ммоль/л. Результаты обработаны статистически с учётом параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования суммированы в табл. 1 и 2. Исследования показали, что у здоровых крыс содержание аммиака в КПВ достоверно превышало аналогичный показатель в АК, благодаря чему почечная АВРам становилась отрицательной величиной (табл. 1). Это полно-

стью согласуется с данными о частичной реабсорбции аммиака в кровь через базальную мембрану, что обнаружено в дистальных отделах почечных канальцев и детерминирует преобладание его концентрации в крови почечных вен над таковой в артериальной крови [1]. Положительные почечные АВРгн и АВРм, выявленные у интактных животных, согласуются с представлениями о способности почек принимать участие как в метаболизме поступающего к ним с кровью глутамин, так и экскреции из организма мочевины [1].

На 65-е сут. развития CCl₄-гепатита у животных отмечено увеличение концентрации аммиака в АК на 96%, свидетельствуя о формировании артериальной гипераммониемии. Это согласуется с результатами других исследователей, выявивших увеличение концентрации аммиака в крови при хронизации воспалительного процесса в печени [2, 18]. Вместе с тем, обнаруженное при этом формирование положительной почечной АВРам, указывает на торможение реабсорбции аммиака в дистальных отделах почечных канальцев. С другой стороны, это свидетельствует об увеличении поглощения аммиака почками из артериальной крови в условиях артериальной гипераммониемии. Последнее следует рассматривать как одну из защитно-приспособительных реакций организма, запускаемых в условиях эндогенной аммиачной интоксикации и направленной на очищение крови от избытка аммиака путём его повышенной фильтрации в почечных клубочках. Неслучайно на 65-е сутки развития CCl₄-гепатита концентрация аммиака в моче увеличивалась на 35% (рисунок). Однако этого оказалось недостаточным, чтобы предотвратить увеличение концентрации аммиака в КПВ, которая в конце затравки превышала норму на 27% (табл. 1). В качестве одной из причин этого следует рассматривать гипоперфузию коркового слоя почек, развивающуюся при хроническом диффузном поражении печени в результате вазоконстрикции приносящих артериол [12]. В условиях артериальной гипераммониемии это приводит к сбросу части, богатой аммиаком, артериальной крови в почечные вены, минуя клубочки. В свою очередь, развитие артериальной гипераммониемии содействует накоплению аммиака почечной тканью, в результате чего его концентрация в ней на 65-е сутки введения токсина превышала норму на 57% (табл. 2).

Известно, что накопление аммиака в нефроцитах оказывает тормозящее влияние на активность почечных глутаминаз [16], катализирующих дезамидирование глутамин. Это отчасти объясняет, обнаруженное на 65-е сут. введения CCl₄, увеличение (на 43%) его концентрации в почечной ткани (табл. 2), несмотря на формирование в указанный период артериальной гипоглутаминемии (табл. 1). Другой причиной накопления глутамин почками в конце затравки следует считать стимуляцию его образования нефроцитами. Этому будет способствовать как наличие в них глутаминсинтетазы, так и то, что при её наличии на-

копление аммиака в клетке стимулирует внутриклеточное образование глутамина [3]. Можно полагать, что образующийся нефроцитами в данных условиях глутамин активно инкретируется в почечный кровоток. На это указывает сохранение в пределах нормы его концентрация в КПВ в условиях артериальной гипоглутаминемии. Последнее объясняет обнаруженное на 65-е сутки развития CCl_4 -гепатита снижение почечной АВР_{гн} (табл. 1).

Известно, что длительное действие CCl_4 на организм нарушает мочевиносинтетическую функцию печени [4, 7]. Однако в наших исследованиях концентрация мочевины в АК на 65-е сутки моделирования хронического CCl_4 -гепатита превышала норму на 109%. Одной из причин этого следует рассматривать повышенное поступление мочевины из почек в кровоток, на что указывает формирование к концу затравки отрицательной АВР_м (табл. 1). Если учесть, что увеличение концентрации мочевины в моче при этом составило только 70% (рис.), а прирост её концентрации в КПВ — 199%, то можно говорить об усилении её реабсорбции в почках на 65-е сут. развития CCl_4 -гепатита.

Прекращение введения CCl_4 не устраняет артериальную гипераммониемию в течение 14 сут. восстановительного периода, положительная почечная АВР_м сохранялась до 7-х сут., становясь недостоверной к 14-м суткам восстановительного периода. Если учесть, что в последнем случае это сопровождалось снижением степени артериальной гипераммониемии и нормализацией содержания аммиака в КПВ, то можно говорить о существовании определённой зависимости активации поглощения почками аммиака из АК от «порога» повышения его концентрации в ней.

Если в норме содержание аммиака в моче определяется количеством аммиака секретируемого нефроцитами по отношению к той части, которая реабсорбировалась из почечных канальцев в кровь [1], то в условиях артериальной гипераммониемии на неё будет ещё влиять количество аммиака, профильтрованного в почечных клубочках. Сопоставление степени прироста содержания аммиака в АК и моче, позволяет говорить о том, что в условиях артериальной гипераммониемии в почках сохраняются процессы как секреции аммиака нефроцитами, так и его

Таблица 1

Содержание (ммоль/л) аммиака, глутамина и мочевины в крови крыс с хроническим CCl_4 -гепатитом ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Норма (n = 10)	Конец затравки CCl_4 (n = 10)	Сутки после отмены CCl_4		
			3 (n = 10)	7 (n = 10)	14 (n = 10)
Аммиак					
АК	0,091 ± 0,004	0,178 ± 0,008 *	0,150 ± 0,007 **	0,165 ± 0,001 *	0,132 ± 0,009 *
КПВ	0,110 ± 0,005	0,140 ± 0,007 *	0,138 ± 0,01 *	0,130 ± 0,009 *	0,126 ± 0,008
АВР	-0,019 ± 0,006	0,038 ± 0,008	0,012 ± 0,006 #	0,025 ± 0,007	Н.д.
Глутамин					
АК	0,705 ± 0,021	0,585 ± 0,023 *	0,660 ± 0,021 #	0,800 ± 0,022 *\$	0,785 ± 0,044
КПВ	0,464 ± 0,019	0,474 ± 0,021	0,475 ± 0,021	0,595 ± 0,019 *\$	0,405 ± 0,02 \$*
АВР	0,241 ± 0,021	0,111 ± 0,018 *	0,185 ± 0,019 **	0,205 ± 0,014 \$	0,380 ± 0,03 *&
Мочевина					
АК	3,4 ± 0,12	7,11 ± 0,36 *	6,17 ± 0,31 #	4,17 ± 0,18 *\$	5,4 ± 0,22 *&#
КПВ	2,63 ± 0,19	7,86 ± 0,35 *	6,42 ± 0,23 **	3,9 ± 0,11 *\$	6,1 ± 0,19 *&#
АВР	0,77 ± 0,08	-0,75 ± 0,011	Н.д.	Н.д.	-0,71 ± 0,08

Примечание. АК — артериальная кровь; КПВ — кровь почечной вены; АВР — артериовенозная разница; Н.д. — недостоверное различие; * ($p < 0,05$) — достоверность различий по сравнению с нормой; # ($p < 0,05$) — достоверность различий по сравнению с концом затравки; \$ ($p < 0,05$) — по сравнению с 3-ми сут. послеоперационного периода; & ($p < 0,05$) — по сравнению с 7-ми сут. послеоперационного периода

Таблица 2

Содержание аммиака, глутамина и мочевины (ммоль/кг влажной ткани) в почках крыс с хроническим CCl_4 -гепатитом ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Норма (n = 15)	Конец затравки CCl_4 (n = 10)	Сутки после отмены CCl_4 и лапаротомии		
			3 (n = 10)	7 (n = 10)	14 (n = 10)
Аммиак	1,95 ± 0,11	3,07 ± 0,36 *	2,69 ± 0,26 *	2,04 ± 0,19 #	3,48 ± 0,3 *&
Глутамин	2,41 ± 0,18	3,45 ± 0,21 *	3,73 ± 0,36 *	2,27 ± 0,16 #	3,03 ± 0,37 &
Мочевина	11,2 ± 1,01	9,79 ± 0,59	13,4 ± 0,47 #	12,0 ± 0,96	14,1 ± 1,3 #

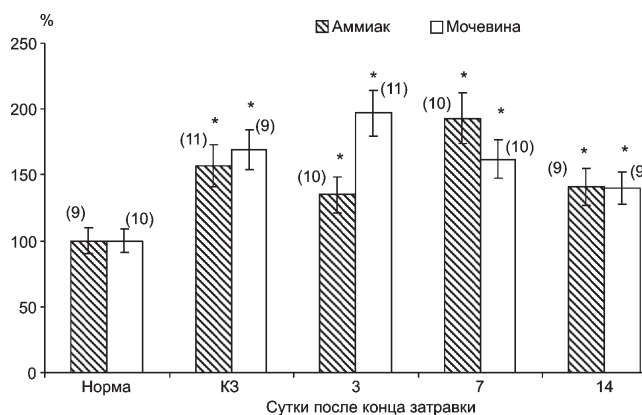
Примечание. * ($p < 0,05$) — достоверность различий по сравнению с нормой; # ($p < 0,05$) — достоверность различий по сравнению с концом затравки; \$ ($p < 0,05$) — по сравнению с 3-ми сутками послеоперационного периода; & ($p < 0,05$) — по сравнению с 7-ми сутками послеоперационного периода; N — число животных по сериям опытов

реабсорбции. При этом, если на 3-и и 14-е сут. после отмены CCl_4 имеет место повышение реабсорбции аммиака из почечных канальцев, то на 7-е сут. восстановительного периода — её торможение. В последнем случае можно говорить о кратковременном усилении повышенной ранее экскреции ионов аммония с мочой. В результате их концентрация в моче на 7-е сут. превышала норму на 93%, тогда как на 3-и и 14-е сут. после отмены токсина, соответственно на 34% и 40%. Повышенную экскрецию аммония с мочой можно рассматривать и как одну из причин кратковременной нормализации содержания аммиака в почках на 7-е сутки после отмены CCl_4 .

Скорость секреции аммиака нефроцитами в почечные канальцы находится в прямой зависимости от состояния дезамидирования в них глутамина, поступающего с артериальной кровью [12, 15]. Прекращение введения CCl_4 нормализовало содержание глутамина в АК уже на 3-и сут. после отмены, а на 7-е сут. отмечалось кратковременное развитие артериальной гиперглутаминемии (табл. 1). Несмотря на это, повышенная концентрация глутамина в почках сохранялась только на 3-и сут. восстановительного периода, тогда как на 7-е и 14-е сут. она была в пределах нормы. Вместе с тем в КПВ на 7-е сут. после отмены CCl_4 концентрация глутамина превышала норму на 28%, тогда как на 14-е становилась на 23% ниже неё. При этом почечная АПР_{гн} к указанному сроку увеличивалась на 58% (табл. 1). Анализ полученных результатов позволяет говорить о том, что торможение дезамидирования «артериального» глутамина в почках, развивающееся к концу затравки CCl_4 , сменяется к 7-м сут. восстановительного периода стимуляцией данной реакции, что объясняет нормализацию содержания глутамина в почечной ткани в условиях артериальной гиперглутаминемии. Но при этом в указанный период сохраняется и повышенное образование глутамина самими нефроцитами с его инкрецией в кровяной ток. Неслучайно прирост содержания глутамина в КПВ на 7-е сут. после отмены CCl_4 составил 28%, тогда как в АК только 14%. Обнаруженное в эксперименте, увеличение к 14-м сут. восстановительного периода почечной АПР_{гн} при снижении концентрации глутамина в КПВ (табл. 1) позволяет говорить об активации к указанному сроку поглощения глутамина почками из АК с его дальнейшим дезамидированием и секрецией освободившегося при этом аммиака в почечные канальцы. Неслучайно к этому сроку сохранялась повышенная концентрация ионов аммония в моче (рисунок). В свою очередь, отсутствие снижения концентрации глутамина в почечной ткани на 14-е сут. после отмены CCl_4 наводит на мысль о сохранении к указанному сроку повышенного образования нефроцитами глутамина и его частичной задержки в почках из-за снижения инкреции из них в кровяной ток. Вероятно, таким путём предотвращается развитие в почках дефицита глутамина в условиях его активного дезамидиро-

вания. Увеличение в указанный период наблюдений потребления глутамина почками животных с хроническим CCl_4 -гепатитом может быть следствием дефицита в них глутатиона, в образовании которого принимает участие глутамин [19]. Данное предположение согласуется с данными экспериментальных исследований, выявивших увеличение поглощения почечной тканью глутамина и повышенное образование нефроцитами аммиака при стимуляции потребления этими же клетками глутатиона [20].

Прекращение действия на организм CCl_4 не приводит к нормализации содержания мочевины как в АК и КПВ (табл. 1), так и в моче (рисунок) к 14-м сут. восстановительного периода. Между тем несоответствие степени прироста концентрации мочевины в моче аналогичным изменениям её концентрации в АК и КПВ, выявленным после отмены CCl_4 , позволяет говорить об изменении скорости её реабсорбции в почечных канальцах. В частности, кратковременное торможение данного процесса на 7-е сут. и его усиление на 14-е сут. после конца затравки. На последнее указывает формирование отрицательной почечной АПР_м и снижение степени прироста концентрации мочевины в моче (на 40%) по сравнению с 3-ми и 7-ми сутками восстановительного периода, когда её превышение нормы составило соответственно 97% и 62%. Можно полагать, что стимуляция реабсорбции мочевины в почках, как в конце затравки, так и на 14-е сут. после неё, направлена на задержку метаболита в организме как эндогенного антиоксиданта. В настоящее время установлена роль мочевины не только как стабилизатора лизосомальных мембран [18], блокатора радикалообразования в организме [5], но и регулятора активности некоторых ферментов метаболизма аммиака [21]. Следует отметить, что истощение антиоксидантной системы организма при CCl_4 -гепатите является установленным фактом [6]. Что касается анализа изменений концентрации мочевины в почечной ткани, то её существенное увеличение в восстановительном периоде по сравне-



Динамика содержания аммиака и мочевины в моче крыс с хроническим CCl_4 -гепатитом. К3 — конец затравки (65-е сутки введения CCl_4); * ($p < 0,05$) — достоверность различий по сравнению с нормой; в скобках — число животных по сериям опытов.

нию с концом затравки является косвенным признаком длительного влияния малых доз CCl_4 на процессы, регулирующие обмен мочевины в почках между почечными канальцами, нефроцитами и сосудистым руслом.

Таким образом, длительное действие на организм CCl_4 приводит к формированию артериальной гипераммониемии, которая сохраняется на протяжении 14-е сут. после отмены токсина. Развивающиеся на этом фоне повышенная экскреция аммиака с мочой и увеличение его концентрации в оттекающей от почек крови не препятствуют его накоплению почечной тканью, которое сохраняется к 14-м сут. восстановительного периода. Вызывая транзиторные изменения концентрации глутамин в артериальной крови, проявляющиеся развитием гипо- и гиперглутаминемии, CCl_4 запускает механизмы, способствующие накоплению глутамин почками в конце затравки и в ранние сроки восстановительного периода. В свою очередь, отмена токсина активизирует процессы, стабилизирующие концентрацию глутамин в почках в пределах нормы, даже в условиях его активного потребления ими из крови. Одним из этих процессов является изменение инкреции глутамин из почек в кровоток. Вызывая увеличение экскреции мочевины с мочой, как ответную реакцию организма на повышение концентрации метаболита в артериальной крови, длительное действие CCl_4 одновременно активизирует процессы реабсорбции мочевины в почках, содействуя тем самым её ретенции в больном организме.

Список литературы

1. *Вандер А.* Физиология почек / Пер. с англ. — СПб.: Питер, 2000.
2. *Венгеровский А.И., Головина Е.Л., Чучалин В.С., Саратиков А.С.* Влияние энтеросорбентов на метаболические эффекты гепаотпротектора лохеина при экспериментальном токсическом гепатите // *Вопр. биол. мед. и фарм. химии.* — 2000. — 4. — С. 40—43.
3. *Козлов Е.А., Коваленко Н.А.* Глутаминазы. Успехи биологической химии. — М. 1972. — XIII. — С. 49—79.
4. *Ласкаржевская М.А.* Кровоток, напряжение кислорода и реакции обмена низкомолекулярных азотистых веществ печени при её токсическом поражении: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н.: Казанск. институт усов. врачей. — Казань, 1983. — 12 с.
5. *Лукаш А.И., Внуков В.В., Шерстнёва И.Я.* Увеличение содержания гемоглобина и железа в сыворотке крови крыс как результат снижения устойчивости мембран эритроцитов и защитное действие мочевины // *Космическая биология и авиакосмическая медицина.* — 1979. — 2. — С. 47—51.
6. *Медведев Б.Н., Малоштан Л.Н., Яценко Е.Ю.* Изучение антиоксидантной и мембраностабилизирующей

активности адиахрома // *Український біофармацевтичний журнал.* — 2010. — Т. 11 (6). — С. 46—50.

7. *Савилов П.Н.* Состояние аммиакобезвреживающей функции печени при хроническом активном гепатите // *Патол. физиол. и Экспер. терапия.* — 2004. — 1. — С. 24—26.

8. *Савилов П.Н., Молчанов Д.В.* Кинетика аммиака в организме при хроническом гепатите частичной гепатэктомии и гипербарической оксигенации // *Журнал теоретической и практической медицины.* Воронеж. — 2010. — 8 (2). — С. 211—216.

9. *Савилов П.Н.* Метаболизм азота при резекции печени и гипербарической оксигенации (экспериментальное исследование) // *Общая реаниматология.* — 2007. — 3 (1). — С. 37—41.

10. *Силакова А.И., Трубин Г.П., Явлюкова А.И.* Микрометод определения аммиака и глутамин в тканевых трихлоруксусных экстрактах // *Вопросы медицинской химии.* — 1962. — 8 (5). — С. 538—544.

11. *Тягелыльд Л.Д.* Изменение степени амидирования и некоторых физико-химических свойств белков мозга при нарушении связывания аммиака // *Вопр. мед. химии.* — 1962. — 8 (3). — С. 264—271.

12. *Филатов В.И.* Функциональное состояние почек при хронических заболеваниях печени и печёночных путей по данным радиоизотопных исследований: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н.: Моск. НИИ рентгено-радиологический ин-т. — М., 1974. — 19 с.

13. *Чихачёв А.С.* Действие гипербарической оксигенации (ГБО) на проницаемость мембран лизосом мозга и защитный эффект мочевины // *Новое в диагностике, лечении и профилактике заболеваний: Сб. науч. трудов.* — Ростов-н/Дону, 1974. — С. 53—54.

14. *Harris M.* Studies regenerating a glutamine-like substance in blood and spinal fluid, including a method for its quantitative determination // *J.Clin. Invest.* — 1943. — 22 (4). — P. 569—576.

15. *Keller H., Muller-Beisenritz M., Neumann E.* Eine Methode zur Ammoniakbestimmung in Capillarblut // *Klin. Wsch.* — 1967. — Bd.15. — S.314—9.

16. *Parry D.M., Grossman J.T.* Glutamine metabolism in the kidney during induction of and recovery from metabolic acidosis in the rat // *Biochem. J.* — 1978. — 178 (2). — P. 387—396.

17. *Richterrich D.* *Clinical Chemistry.* — N.Y.: Academic Press, 1962.

18. *Schricker A., Albuszies G., Weidenbach H., Beck K.H., Ensinger H., Geisser W., Adler G., Georgieff M.* Harnstoff- und Glukoseproduktion der Leber beim Patienten mit alkoholinduzierter Zirrhose // *Detsch. Med. Wschr.* — 1997. — 122 (4). — S.75—9.

19. *Welbourn T.C.* Hepatic Glutaminase Flux Regulation of glutamine Homeostasis // *Biol. Chem. Hopp-Seyler.* — 1984. — 367 (64). — P. 301—315.

20. *Welbourn T.C.* Ammonia production and glutamine in corporation in the functioning rat kidney // *Can. J. Biochem.* — 1980. — 79 (3). — P. 233—237.

21. *Yancey P.H., Somero G.H.* Methylamine osmoregulatory solubles of elasmobranch fishes counteract urea inhibition of enzymes // *J. Exp. Zool.* — 1980. — 213 (2). — P. 205—213.

Поступила 26.04.13

Сведения об авторах:

Молчанов Дмитрий Владимирович — к.м.н., зав. отделением анестезиологии реаниматологии «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России