

© П.Н. Савилов, 2017
УДК 616.36-002.-072.7-092.9

Савилов П.Н.

Влияние частичной гепатэктомии на аммиакдетоксикационную функцию печени при хроническом тетрахлорметановом гепатите

ТОГБУЗ «Тамбовская ЦРБ», 393524, Тамбовская обл., Россия, Пригородное, ул. Полевая, д. 4

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», 394000, г. Воронеж, Россия, ул. Студенческая, д. 10

Цель исследования — изучение влияния частичной гепатэктомии (ЧГЭ) на основные пути детоксикации аммиака в печени (синтез мочевины и глутамина) при хроническом тетрахлорметановом (CCl_4) гепатите. **Методика.** Опыты проведены на 165 беспородных белых крысах (самках) массой 180—220 г. Хронический CCl_4 -гепатит воспроизводили подкожной инъекцией 50% раствора CCl_4 на оливковом масле (0,1 мл/100 г массы тела, через сутки с 2 двухнедельными перерывами между 6—7 и 13—14 инъекциями). На 65-е (последние) сутки введения CCl_4 проводили ЧГЭ электроножом, удаляя часть левой доли печени (15—20% от массы органа). Печень животных исследовали на 3-и, 7-е и 14-е сут. после частичной гепатэктомии или лапаротомии («ложнооперированные» животные). В субклеточных фракциях печени исследовали активность фосфатзависимой глутаминазы (ФЗГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), глутминсинтетазы (ГС), аргиназы. В ткани печени исследовали содержание аммиака, глутамина, глутамата и мочевины. **Результаты.** Установлено, что на 65-е сут. развития CCl_4 -гепатита в ткани печени снижалась концентрация аммиака, глутамина, глутамата, мочевины, а также активность ГС, ГДГ и аргиназы. Активность ФЗГ оставалась в пределах нормы. Применение ЧГЭ на фоне хронического CCl_4 -гепатита оказывает кратковременное (на 3-и сут.) стимулирующее влияние на активность ФЗГ, ГС и отсроченное (на 14-е сут.) ингибирующее влияние на активность ГДГ. Это сопровождалось увеличением концентрации в печени аммиака в течение 14-и сут. послеоперационного периода на фоне сохранения сниженных концентраций в ней глутамина и глутамата. Стимулирующее влияние ЧГЭ на активность аргиназы сохраняется к 14-м сут. послеоперационного периода, однако концентрация мочевины в печени оставалась ниже нормы. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что применение частичной гепатэктомии на фоне хронического гепатита усиливает патогенное влияние CCl_4 на аммиакобезвреживающую функцию печени.

Ключевые слова: гепатит; резекция печени; детоксикация аммиака; глутамин; мочевина.

Для цитирования: Савилов П.Н. Влияние частичной гепатэктомии на аммиакдетоксикационную функцию печени при хроническом тетрахлорметановом гепатите *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(2): 61—66. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.61-66

Для корреспонденции: Савилов Павел Николаевич, доктор мед. наук, проф., врач анестезиолог-реаниматолог отделения «Операционный блок с палатой реаниматологии и интенсивной терапии» ТОГБУЗ «Тамбовская ЦРБ», e-mail: p_savilov@rambler.ru

Конфликт интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались

Благодарность. Считаю своим долгом выразить глубокую признательность моему учителю заслуженному деятелю науки РФСР, профессору Аполлиарию Николаевичу Леонову за возможность проведения, описанных в данной статье исследований в лаборатории его кафедры и ценные советы при обсуждении полученных результатов.

Поступила 04.05.2016

Savilov P.N.

Influence of partial hepatectomy on ammoniumdetoxications function of liver at chronic tetrachlorcarbon hepatitis

TRSIH «Tambovskaya CRH», Tambov region, v.P. Prigorodnoe, ul. Polevaya, 4 393524, Russia

SBEI HRE «Voronezh state medical University n. a. N.N. Burdenko», Voronezh, ul. Studencheskaya, 10, 39400, Russia

The purpose. To study the effect of partial hepatectomy (PH) on the main ways of ammonia detoxication in the liver (synthesis of urea and glutamine) in chronic tetrachlorcarbon (CCl_4) hepatitis. **Methods.** The experiments were performed on 165 white outbred rats (females) weighing 180—220 g. Chronic CCl_4 -hepatitis was reproduced by subcutaneous injection of 50% CCl_4 solution in olive oil (0.1 ml/100g of body weight, 65 days, through the day with two two-week breaks between 6—7 and 13—14 injections). PH conducted electrocautery, removing part of the left lobe of the liver (15—20% by

weight of the body) to 65th (and last) day of the introduction of the CCl_4 . Animals were studied after 65 days of development of CCl_4 -hepatitis on day 3, 7 and 14 days after laparotomy («falsely operated» animals) and partial hepatectomy. In subcellular fractions of the liver investigated the activity of phosphatdependent glutaminase (FDG), glutamatdehydrogenaze (GDG), glutaminsintetaze (GS), arginase. In the liver tissue investigated the content of ammonia, glutamine, glutamate and urea. **Results.** Found that on 65-th day of the development of CCl_4 in the liver decreases the concentration of ammonia, glutamine, glutamate, urea, and activity of GS, GDG and arginase. Activity FDG was not changed. The use of PH on the background of chronic CCl_4 -hepatitis has a short-term (3 days) a stimulating effect on the activity FDG, GS, postponed (14 days) the inhibitory effect on the activity of GDG. This was accompanied by an increase in the concentration in the liver of ammonia within 14 days of the postoperative period on the background of maintaining reduced concentrations of glutamine and glutamate it. The stimulatory effect of CHA on the activity of arginase is saved to the 14th day of the postoperative period, however, the concentration of urea in the liver remained below normal. **Conclusions.** The obtained results show that CGA on the background of chronic hepatitis increases the pathological impact of CCl_4 on amniocentesis liver function

Keywords: hepatitis, liver resection, detoxification of ammonia, glutamine, urea.

For citation: Savilov P.N. Influence of partial hepatectomie on ammoniumdetoxications function on liver at chronic tetraclorcarbon hepatitis. *Patologithcheskaya Physiologiya I Eksperimentalnaya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(2): 61—66. (in Russ.) DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.61-66

For correspondence: Pavel N. Savilov, Doctor of medical Sciences, Professor, anesthesiologist offices «Operating unit with the chamber of reanimatology and intensive therapy», Tambov Regional State Institution of Healthcare Tambovskaya CRH», 4, ul. Polevaya, v.P.Prigorodnoe, Tambov region, 393524, Russian Federation, e-mail: p_savilov@rambler.ru

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship

Information about authors:

Savilov P.N., <http://orcid.org/0000-0003-0506-8939>

Введение

Одним из хирургических способов лечения хронических гепатитов и циррозов печени является частичная гепатэктомия (ЧГЭ) [1, 2], которая, стимулируя митотическую активность гепатоцитов [3], тормозит патологическое коллагенообразование в поражённом органе, одновременно активируя резорбцию новообразованной соединительной ткани [4]. Однако частое прогрессирование в послеоперационном периоде печёночной недостаточности [2] препятствует широкому внедрению данного метода лечения в клиническую практику.

Известно, что ведущим звеном в патогенезе печёночной недостаточности является нарушение аммиакобезвреживающей функции гепатоцитов [5], нарушение которой установлено как после удаления части здоровой печени [6], так и при хроническом токсическом гепатите [7]. В последнем случае она не восстанавливается в течение 14 сут. после прекращения введения гепатоксина в организм [7]. Между тем, состояние основных путей детоксикации аммиака в печени (образование глутамина и синтез мочевины) после ЧГЭ на фоне хронического гепатита не исследовано.

Цель исследования — изучение влияния ЧГЭ на основные пути детоксикации аммиака в печени (образование глутамина и синтез мочевины) при экспериментальном хроническом гепатите.

Методика

Опыты проведены на 163 беспородных белых крысах (самках) массой 180—220 г, разводимых в виварии Воронежской государственной медицинской академии от потомства, привезённого из питомника лабораторных животных РАМН «Белый Мох» (Московская обл., Павло-Посадский район. г.Электророгорск). Все животные находились в одинаковых стационарных условиях содержания при температуре 17—24°C и относительной влажности 50—70%. Питание проводили 2 раза в сутки натуральным кормом в соответствии с нормами для лабораторных животных (Приказ МЗ СССР N 163 от 10.03.66 «О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов»). Состояние здоровья животных оценивали путём ежедневного наблюдения за пищевой и питьевой активностью, осмотра кожных покровов и слизистых. Для эксперимента отбирали животных, прошедших в условиях кафедрального вивария 10-суточный карантин. Хронический гепатит воспроизводили подкожным введением 50% раствора тетрахлорметана (CCl_4) на оливковом масле в дозе 0,1 мл/100 г массы тела в течение 65 сут. через день с 2 двухнедельными перерывами между 6—7-й и 13—14-й инъекциями. ЧГЭ осуществляли на 65-е сут. моделирования гепатита сразу после последней инъекции, удаляя электронжом часть левой

доли печени (15—20% от массы органа). Работа с экспериментальными животными проводилась с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР от 12.08.77 г. (N 755). Оперативные вмешательства (лапаротомия и частичная гепатэктомия) проводились под эфирным наркозом. Выведение животных из опыта осуществляли декапитацией под этиминаловым наркозом (40 мг этиминала—натрия/кг массы тела).

Животные были разделены на 8 серий. 1-я серия — интактные животные (норма); 2-я серия — животные, исследованные на 65-е сутки введения CCl_4 (конец затравки); 3-я, 4-я и 5-я серии — «ложнооперированные» животные с хроническим CCl_4 -гепатитом, исследованные соответственно на 3-и, 7-е и 14-е сутки отмены CCl_4 и лапаротомии. Эти серии служили контролем «чистого» эффекта влияния ЧГЭ на исследуемые показатели. 6-я, 7-я и 8-я серии — животные с хроническим CCl_4 -гепатитом, исследованные соответственно на 3-и, 7-е и 14-е сут. после ЧГЭ. Объектом исследования служила средняя (неоперируемая) доля печени. Для определения азотистых метаболитов печень предварительно перфузировали 0,145М раствором KCl , 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 и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин, полученный супернатант использовали для определения содержания аммиака, глутамина, глутамата и мочевины. Содержание аммиака в пробах определяли микродиффузионным методом [8], глутамина — методом кислотного гидролиза [9], глутамата — ферментативным методом с глутаматдегидрогеназой (ГДГ) [10], мочевины — диацетилмоноксимовым методом [11]. Для определения активности ферментов печень предварительно перфузировали через портальную вену охлажденным раствором KCl (0,125 N) и гомогенизировали в растворе сахарозы (0,25 M) в соотно-

шении 1:9 с добавлением ЭДТА в конечной концентрации 1мМ. Субклеточные фракции гепатоцитов выделяли методом дифференциального центрифугирования [12] на центрифуге вакуумной рефрижераторной «ЦВР-1» при $t = +2-(+5)^\circ\text{C}$. Для этого первоначально надосадочную жидкость центрифугировали 10 мин при 1000g. После этого вновь полученную надосадочную жидкость (5 мл) подвергали повторному центрифугированию в течение 10 мин при 16000g для получения осадка, содержащего митохондриальную фракцию гепатоцитов. Надосадочную жидкость (5 мл), полученную после второго центрифугирования, использовали для выделения микросомальной фракции, подвергая её центрифугированию в течение 120 мин при 45000g. Осадок, содержащий митохондриальную фракцию гепатоцитов, очищали от примесей двухкратным ресуспензированием в 5 мл 0,25 M раствора сахарозы ($\text{pH} = 7,4$) и центрифугировали при 22000g течение 10 мин.

В митохондриальной фракции определяли активность фосфатзависимой глутамины (ФЗГ) [13] и ГДГ [14], в микросомальной фракции — активность глутаминсинтетазы (ГС) [15], в цитозольной фракции гепатоцитов — активность аргиназы (цАЭ) [16]. Содержание белка в субклеточных фракциях определяли по методу Лоури [17]. Содержание метаболитов выражали в ммоль/кг влажной ткани, активность ферментов в нмоль/мг белка /с. Статистический анализ результатов исследований проведен с использованием t-критерия Стьюдента после проверки выборок на нормальное распределение и с учетом коэффициента Ньюмана—Кейлса для множественных сравнений [18].

Результаты и обсуждение

На момент оперативного воздействия (65-е сут. развития хронического CCl_4 -гепатита) в печени обнаружено снижение концентрации глутамина и мочевины, соответственно, на 49% и 37% (табл. 1) и угнетение активности ГС на 65%, аргиназы на 58%

Таблица 1

Содержание аммиака, глутамина, глутамата, мочевины (ммоль/кг влажной ткани) в печени после частичной гепатэктомии на фоне хронического CCl_4 -гепатита, (M \pm m)

Показатели	Норма (n = 10)	Конец затравки (n = 10)	Сутки после частичной гепатэктомии		
			3 (n = 10)	7 (n = 10)	14 (n = 10)
Аммиак	0,94 \pm 0,04	0,6 \pm 0,04*	1,55 \pm 0,13*#	1,73 \pm 0,12*#	1,82 \pm 0,18*#
Глутамин	3,56 \pm 0,16	1,83 \pm 0,1*	2,44 \pm 0,11*#	2,14 \pm 0,14*	1,99 \pm 0,23*
Глутамат	2,0 \pm 0,09	1,7 \pm 0,11*	1,5 \pm 0,15*	2,12 \pm 0,18#	1,55 \pm 0,13*
Мочевина	4,64 \pm 0,16	2,94 \pm 0,14*	3,8 \pm 0,3*#	3,52 \pm 0,2*	3,84 \pm 0,21*#

Примечание. * ($p < 0,05$) — статистическая значимость различий по сравнению с нормой; # — по сравнению с концом затравки (65-е сут. введения CCl_4); n — число животных в каждой серии опытов.

(табл. 2). Это указывает на нарушение к моменту оперативного вмешательства как обратимого (образование глутамина), так и необратимого (синтез мочевины) путей нейтрализации аммиака в гепатоцитах.

Несмотря на это, концентрация аммиака в печени на 65-е сут. развития СС14-гепатита не увеличивалась, а снижалась на 37% (табл. 3), хотя в данный период имело место развитие артериальной гипергаммониемии [19]. Одной из причин этого, следует рассматривать вазоконстрикцию артериальных капилляров и портальных венул, развивающуюся в ответ на введение СС14 [20]. Отмена гепатотоксина вызывала не только увеличение печёночного кровотока, но и накопление гепатоцитами аммиака [7].

Общеизвестно, что содержание аммиака в клетке определяется соотношением реакций образования и связывания. В гепатоцитах перипортальной зоны долики печени ведущей реакцией внутриклеточного амониогенеза является дезамидирование глутамината [21], поступающего из других органов. Данная реакция катализируется ФЗГ [22] и сопровождается образованием как аминокислоты, вовлекаемой в орнитинный цикл синтеза мочевины, так и глутамата. Обнаруженное на 65-е сут. развития СС14-гепатита снижение на 35% активности ФЗГ гепатоцитов (табл. 2) указывает на торможение дезамидирования гепатоцитами глутамината, объясняя один из механизмов снижения концентрации аммиака и глутамината в печени крыс в указанный период наблюдений (табл. 1).

В норме, образующийся в гепатоцитах при дезаминировании глутамината, глутаминат подвергается дезаминированию с участием ГДГ. Высвободившаяся при этом аминная группа также вовлекается в орнитинный цикл синтеза мочевины [23]. В наших исследованиях, активность ГДГ в печени на 65-е сут. развития СС14-гепатита снижалась на 56% (табл. 2), тогда как концентрация глутамината только на 15% (табл. 1). Это несоответствие объясняется с одной стороны нарушением вовлечения глутамината в образование глутамината, протекающего, как известно [21,

22], в гепатоцитах перивенулярной зоны печёночной долики. С другой стороны, стимуляцией его образования в реакциях переаминирования, активируемых при данной патологии в гепатоцитах.

Применение ЧГЭ на 65-е сут. развития СС14-гепатита стимулировало накопление аммиака в оставшейся после резекции части органа (рисунок). В результате его концентрация на 3-и, 7-е и 14-е сут. послеоперационного периода превышала норму, соответственно, на 65%, 84% и 94% (табл. 1).

Между тем, концентрация глутамината в печени после ЧГЭ статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя «ложнооперированных» животных (рисунок) и была ниже нормы на 3-и, 7-е и 14-е сут. послеоперационного периода соответственно на 31%, 40% и 44% (табл. 1).

Содержание глутамината в печени зависит от соотношения реакций его деамидирования и образования, катализируемых соответственно ФЗГ и ГС [21]. Как видно из рисунка А, на 3-и сут. после ЧГЭ имело место увеличение их активности соответственно на 56% и 116% по сравнению с контрольной серией «ложнооперированных» животных. В результате активность ГС статистически значимо не отличалась от нормы, активность ФЗГ превышала её на 73% (табл. 2). Если учесть, что максимальная митотическая активность гепатоцитов наблюдается в первые трое суток после ЧГЭ [3], то есть все основания говорить о связи репаративной активности паренхиматозных клеток печени и стимуляции активности ключевых ферментов глутаминового цикла. Неслучайно на 7-е и 14-е сут. послеоперационного периода, когда повышенная митотическая активность гепатоцитов нормализуется, стимулирующее влияние ЧГЭ на активность ФЗГ и ГС исчезает (рисунок Б, В). В результате активность ФЗГ возвращается к норме, тогда как активность ГС становится ниже нормы соответственно на 42% и 53% (табл. 2).

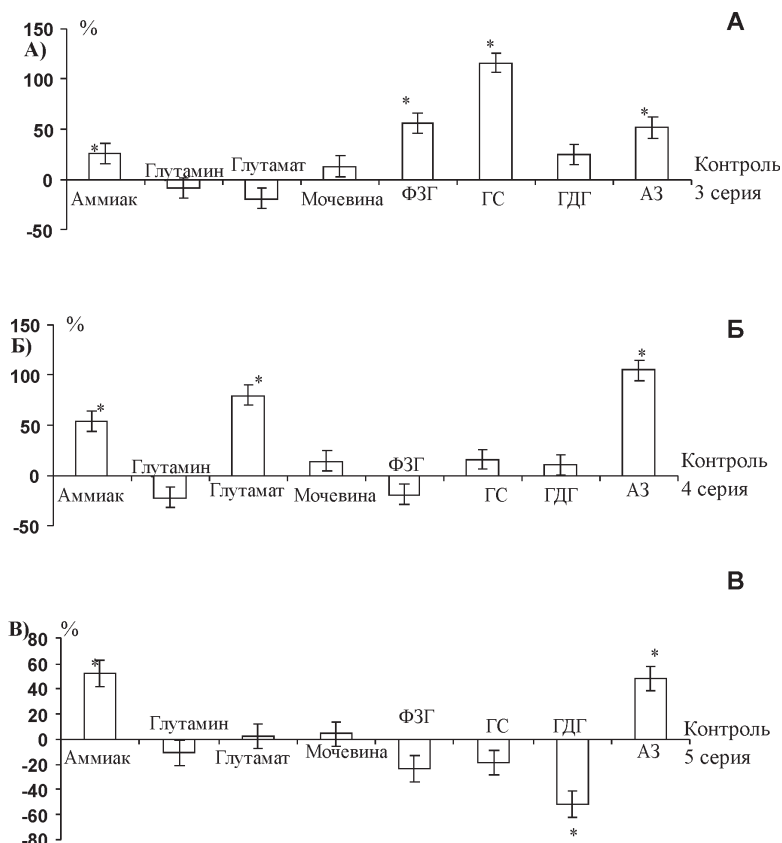
Таким образом, на протяжении всего исследуемого периода после ЧГЭ в оставшейся после резекции части печени имеет место преобладание дезамидирования глутамината.

Таблица 2

Активность фосфатзависимой глутаминатазы, глутаматдегидрогеназы, глутаминсинтетазы и аргиназы (нмоль/мг белка/с) в печени после частичной гепатэктомии на фоне хронического СС14-гепатита, (M ± m)

Показатели	Норма (n = 10)	Конец затравки (n = 10)	Сутки после частичной гепатэктомии		
			3 (n = 10)	7 (n = 10)	14 (n = 10)
Фосфатзависимая глутаминатаза	1,53 ± 0,08	1,29 ± 0,17	2,65 ± 0,14*#	1,61 ± 0,14#	1,79 ± 0,18#
Глутаматдегидрогеназа	2,54 ± 0,16	1,11 ± 0,11*	1,31 ± 0,25*	1,27 ± 0,15*	0,78 ± 0,09*
Глутаминсинтетаза	1,13 ± 0,09	0,4 ± 0,05*	0,90 ± 0,11#	0,86 ± 0,06*#	0,52 ± 0,1*
Аргиназа	116,6 ± 8,9	49,3 ± 6,4*	98,8 ± 9,27#	127,2 ± 12,6#	96,6 ± 7,63#

Примечание. * (p<0,05) — статистическая значимость различий по сравнению с нормой; # — по сравнению с концом затравки (65-е сут. введения СС14); n — число животных в каждой серии опытов.



Изменение содержания азотистых метаболитов и активности ферментов в печени животных с хроническим CCl_4 -гепатитом на 3-и (А), 7-е (Б) и 14-е (В) сутки после частичной гепатэктомии:

АЗ — аргиназа, ФЗГ — фосфатзависимая глутаминаза, ГДГ — глутаматдегидрогеназа, ГС — глутаминсинтетаза, * ($p < 0,05$) — статистически значимые различия по сравнению с соответствующим контролем; контроль — животные с хроническим CCl_4 -гепатитом, исследованные соответственно на 3-и (А), 7-е (Б) и 14-е (В) сутки после отмены токсина и лапаротомии.

тамина над его образованием. Если в ранние сроки после ЧГЭ это обусловлено преимущественной стимуляцией дезамидирования глутамин, то в поздние сроки — торможением его образования. Это не только объясняет причину прогрессирующего накопления аммиака поражённой CCl_4 печенью после её резекции (рисунок), но и сохранение в ней дефицита глутамин (табл. 1).

Преобладание в печени дезамидирования глутамин над его образованием должно содействовать накоплению в ней глутамата, что не было обнаружено. Напротив, на 3-и и 14-е сут. после ЧГЭ содержание глутамата было ниже нормы, соответственно, на 25% и 22% (табл. 3). Увеличение на 80% относительно контрольной серии «ложнооперированных» крыс содержания глутамата на 7-е сут. после ЧГЭ (рисунок Б) видимо связано с активацией в гепатоцитах механизмов, определяющих кратковременную ликвидацию дефицита данного метаболита в оставшейся после резекции части печени в указанный период наблюдений. Одним из ферментов, определяющих наряду с ФЗГ и ГС, содержание глутамата в гепатоцитах является ГДГ. Наши исследования выявили отсроченное инги-

бирующее влияние ЧГЭ на активность ГДГ гепатоцитов при хроническом CCl_4 -гепатите. В результате на 14-е сут. послеоперационного периода активность была на 52% ниже соответствующего показателя контрольной серии «ложнооперированных» животных (рисунок В). Относительно нормы активность ГДГ оставалась сниженной на 3-и, 7-е и 14-е сут. после ЧГЭ, соответственно, на 48%, 50% и 69% (табл. 2). Это указывает на сохранение в гепатоцитах оставшейся после резекции части печени сниженного метаболизма глутамата в ГДГ-реакции.

Как видно из рисунка у животных с хроническим CCl_4 -гепатитом ЧГЭ стимулировала активность цАЗ гепатоцитов, в результате чего на 3-и, 7-е и 14-е сут. она превышала конец заправки, соответственно, на 102%, 159% и 97%. Поскольку активность аргиназы находится в прямой зависимости от количества молекул фермента в клетке [24], то есть все основания говорить о стимуляции ЧГЭ её образования в печени, поражённой CCl_4 . Между тем, стимулирующее влияние ЧГЭ на активность цАЗ гепатоцитов не сопровождалось увеличением концентрации в печени

мочевины (рисунок), которая на 3-и, 7-е и 14-е сут. после ЧГЭ оставалась ниже нормы, соответственно, на 19%, 25% и 17% (табл. 3). И это несмотря на то, что её содержание в артериальной крови в указанные сроки исследования превышало норму [25]. Следовательно, стимулирующего влияния ЧГЭ на активность цАЗ в гепатоцитах, оказывается недостаточно для ликвидации нарушения синтеза гепатоцитами мочевины при хроническом СС1₄-гепатите. С одной стороны, этому будет содействовать дефицит АТФ в гепатоцитах при данной патологии [26], который отразится на первой реакции цикла орнитинового цикла (образование карбамоилфосфата) протекающей, как известно [27], с участием данного макроэрга. С другой стороны, не исключается сохранение в регенерирующей печени сниженной активности орнитинкарбамоилтрансферазы, обнаруженное при СС1₄-гепатите [28].

Таким образом, ЧГЭ на фоне хронического СС1₄-гепатита стимулирует внутриклеточный аммиогенез в гепатоцитах, активируя дезамидирование в них, поступающего с кровью глутамин, на фоне торможения образования глутамин самим гепатоцитами. ЧГЭ не только не устраняет дефицит глутамата в регенерирующей печени, но создаёт условия для отсроченного (на 14-е сутки) дальнейшего угнетения его метаболизма в ГДГ-реакции. Восстановление после ЧГЭ сниженной при СС1₄-гепатите активности аргиназы гепатоцитов не сопровождается нормализацией содержания мочевины в оставшейся после резекции части печени, что указывает на нарушения работы орнитинового цикла в гепатоцитах.

References

1. Pyshkin S.A., Malyshev Yu.I., Dimov P.G. Indications for surgical treatment of chronic hepatitis and liver cirrhosis *Klinicheskaya khirurgiya* 1986; 9: 29-32. (in Russian)
2. Kamatsu T., Koyanagi N., Matsumoto H. Lack of Branched-chain Amino Acid Solution on Postoperative Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis *Surgery* 1988; 104(3): 482-8.
3. Solopaev B.P. *Regeneration of normal and pathologically changed liver [Regeneratsiya normalnoy i patologicheskoy izmenyonnoy petcheni]*. Gorky: Verkhne-Voljskoye izdatelstvo, 1980. (in Russian)
4. Rivnyak V.I. Extracellular breakdown of collagen under the action of lysosomal enzymes during involution of liver cirrhosis *Bulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 1986; 12: 760-3. (in Russian)
5. Reshetnyak V.I. Liver cell failure. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2005; 1(3): 68-79. (in Russian)
6. Savilov P.N. Ammonia neutralization function hepatocytes after liver resection in experiment *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimentalnaya Terapiya*. 2002; 4: 11-3. (in Russian)
7. Savilov P.N. Ammonia neutralization function liver печени in chronic active hepatitis. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimentalnaya Terapiya* 2004; 1: 24-6. (in Russian)
8. Silakova A. I. Trubin, G. P., Yavlikova A.I. Micromethod determination of ammonia and glutamine in trichloroacetic tissue extracts. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*. 1962; 8(5): 538-44. (in Russian)
9. 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): 569-76.
10. Bernt E., Bergmeyer H.U. *L-glutamatbestimmung mit GDH und NAD*. In: *Methoden der enzym. Analyse*. H.U. Bergmeyer, eds. Weinheim/Bergs Verlag. Chemie. 1974; 2: 749-1752.
11. Richterrich D. *Clinical. Chemistry* N.Y.: Academia Press, 1962.
12. Jonson D., Lardy I. *Methods in Enzymology* N.Y.1972; 10: 94 -102.
13. Beaton J.R., Ozava G. Activity of liver glutaminase in vitamin B₆-deficient rats *J. Biol. Chem.* 1955; 214(2): 685-91.
14. Schmidt E., Schmidt F.W. Glutamate dehydrogenase. In: H.U. Bergmeyer eds. *Methoden der enzym. Analyse* Weinheim/Bergs Verlag. Chemie. 1983; 3: 216-27.
15. Pushkin V.A., Evstigneeva Z.G., Kretovich V.L. Determination of the glutaminsintetases activity in extracts from pea seeds on the formation of orthophosphate *Prikladnaya Biokhimiya I Mikrobiologiya* 1972; 3(1): 96-0. (in Russian)
16. Trapeznikova S.S., Navasardyan A.G., Davtyan M.A. Multiple forms of arginase of rat liver *Biokhimiya*.1982; 47(12): 2022-7. (in Russian)
17. Hartree E.F. Determination of protein a modification of the Lorry method that gives a linear photometric response *Anal. Biochem.*1972; 43(2): 422-7.
18. Glantz St.A. *Primer of Biostatistics* N.Y.: McGraw-Hill Inc, 1994
19. Savilov P.N., Molchanov D.V. Kinetics of nitrogen metabolites in the kidneys in chronic hepatitis tetrachloro-carbon *Patologicheskaya Fyziologiya I Eksperimentalnaya Terapiya*. 2014; 2: 56-60. (in Russian)
20. Zimann D.S. The hepatic and its response to hepatic injury a working hypothesis. *J. Biol. And Med.*1977; 50(24): 497-506.
21. Haussinger D. Hepatocyte heterogeneity in glutamine and ammonia metabolism and the role of an intercellular glutamine cycle during ureogenesis in perfused rat liver. *Eur. J. Biochem.* 1983; 133: 269-75.
22. Savilov P.N. Glutamine cycle of the liver after resection *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoj i farmatsevticheskoy Khimii*. 2010; 7: 53-8. (in Russian)
23. Haussinger D. Die hepatische Ammoniumionentgiftung *Forsch. Med.* 1985;103(45):1051/41 — 1051/43.
24. Normal and pathological Cytology of the liver parenchyma [Normalnaya i patologicheskaya tsitologiya parenkhimi petcheni] (ed by. E.M. Kheysin) Leneigrad: Nauka; 1989. (in Russian)
25. Molchanov D.V. The kinetics of urea in the kidney after liver resection and hyperbaric oxygenation on the background of chronic hepatitis. *Bulleteny giperbaricheskoy Biologii I Meditsini* 2006;14(1-4):11-20. (in Russian)
26. Krahenbuhe S., Reichen J. Adaptation of mitochondrial metabolism in liver cirrhosis. Different Strategies to Maintain a vital function. *Scand. J. Gastroenterol.* 1992; 27(3): 90-6.
27. Lehninger A.L. *Principles of Biochemistry*, N.Y.:Worts Publishers, Inc, 1982.
28. Nolicic V., Klac A., Grubac L., Aliksic N. Klinika vudnost aktivnosti ornitin karbamilsintetase u serum (SOCT) u djagnostici abolenje jerte is zuchin puteva *Acta Med. Jugosl.*1975; 29(5): 421-9.