

Энергетический статус ткани печени при механической желтухе (экспериментальное исследование)

Л. В. Платонова.
Н. И. Шоно.
Г. Г. Ахаладзе.
Э. И. Гальперин
Отдел хирургии
печени (зав. —
проф. Э.И.
Гальперин)
Московской
медицинской
академии им.
И.М. Сеченова

Исследование проводили на крысах линии Вистар. Механическую желтуху ($n = 29$) создавали перевязкой общего желчного протока, декомпрессию желчных путей ($n = 20$) — снятием лигатуры. Контрольную группу составили 20 ложнопериорированных животных. В ткани печени крыс с механической желтухой и контрольных животных определяли содержание адениновых нуклеотидов, энергетический потенциал и активность ключевых ферментов основных путей утилизации глюкозы. Показано, что энергетическое состояние ткани печени зависит от продолжительности механической желтухи. С увеличением времени (6-12 суток) перевязки желчного протока наблюдалось снижение энергетического потенциала ткани печени, сочетающееся с повышением летальности животных. При 12-суточной механической желтухе уровень аденозинтрифосфата в ткани печени составлял 46% от нормы и достигал уровня, который достоверно не изменялся при более длительной (12 суток) перевязке протока. Время восстановления энергетического статуса при декомпрессии желчных путей находилось в прямой зависимости от степени энергетического дефицита ткани печени при механической желтухе. При 6-суточной желтухе восстановление уровня адениновых нуклеотидов наблюдалось на 6-е сутки декомпрессии. После 12-суточной механической желтухи и 3 суток декомпрессии энергетический статус продолжал снижаться, его рост наблюдался через 6 суток и полное восстановление — через 18 суток декомпрессии желчных путей. Показано снижение активности пентозомонофосфатного пути и цикла Кребса и активация гликолиза при разной продолжительности механической желтухе. При декомпрессии желчных путей после 6-суточной механической желтухи наблюдали быстрое (на 3-й сутки) восстановление цикла Кребса и пентозомонофосфатного пути и снижение активности гликолиза до нормальных величин. После 12-суточной механической желтухи отмечено дальнейшее снижение активности цикла Кребса в первые 3 суток декомпрессии с последующим его восстановлением (на 18 сутки) до исходного уровня и быстрое восстановление активности пентозомонофосфатного пути и гликолиза на 3 сутки декомпрессии. Показано наличие корреляции между энергетическим потенциалом и активностью цикла Кребса ($r = 0.902$) и пентозомонофосфатного пути ($r = 0.676$). Эти результаты позволяют заключить, что энергетический дефицит при механической желтухе вызван низким уровнем активности цикла Кребса и пентозомонофосфатного пути. Активация гликолиза при желтухе играет компенсаторную роль для обеспечения синтеза энергоемких нуклеотидов.

Liver Energy State in Obstructive Jandice (Experimental Study)

L. V. Platonova
N. I. Shono.
G. G. Akhaladze.
E. I. Galpenn
Liver Surgery
Department (Chief-
Prof. E.I. Galperin)
I.M. Sechenov
Moscow Medical
Academy

Hepatic energy state was studied in Wistar rats. In obstructive jaundice group ($n = 45$) common bile was divided, transected. Distal end of the duct was ligated and proximal one — canulated with thin end-soldered tube, placed subcutaneously. Decompression was provided cutting the soldered end of the tube ($n = 24$). The control group consisted of 20 Sham-operated animals. Content of adenine nucleotides, energy potential, activity of glucose consumption main pathway key enzymes was defined in the liver tissue. Dependence of the hepatic energy state from the jaundice duration was noted. Elevating terms of obstructive jaundice (from 3 to 12 days) fall of liver energy potential was accompanied with growth of mortality rate. On 12 day of bile duct obstruction ADP content was equal to 46% of its normal level, which did not change significantly during further duration of jaundice (till 15 days). Terms of the liver energy state recovery was in direct accordance of energy deficiency in the liver of jaundiced animals. After 6 days of jaundice decompression led to the adenine nucleotides level recovery to its normal level in 6 days of decompression. In 12 days jaundice group after 3 days of decompression the hepatic energy state continued to fall, began to recover on the 6th day and reached its normal level on the 18th day. Decrease of glucose consumption main pathway key enzymes activity depended on jaundice duration.

Pentosemonophosphate pathway, glycolyse and Crebbs cycle activity were noted to be depressed in dependence of the bile duct obstruction duration. After decompression (bile duct 6 days obstruction) Crebbs cycle and pentosemonophosphate pathway activity restoration and fall of glycolyse activity to its normal level happened faster (in 3 days). In 12 days bile duct obstruction group further decrease of the Crebbs cycle activity was shown on 3 days of decompression with consequent recovery of its normal level during 18 days. It was accompanied with glycolyse and pentosemonophosphate pathway activity fast recovery (in 3 days after decompression). Direct correlation was noted between

hepatic energy potential, Crebbs cycle and pentosomonophosphate pathway activity ($r=0.676$). These results allowed us to conclude, that energy deficiency in obstructive jandice is caused by the low level of Crebbs cycle and pentosomonophosphate pathway activity. Activation of glycolyze in this case plays compensate role to meet the energyconsuptive nucleotide synthesis requirements

Аббревиатура: АТФ — аденозитрифосфат, АДФ - аденозиндифосфат, АМФ - аденозинмонофосфат, ГК-гексокиназа, ФФК-фисфофруктокиназа, ГФД - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ЦДГ - изоцитратдегидрогеназа.

Ранее нами изучено энергетическое состояние ткани печени крысы после 60 и 80% резекции печени [2] и ее ишемическом повреждении [3, 4]. Показано снижение энергетического статуса в ткани печени в течение 12 ч после 60 и 80% резекции печени. В последующие двое суток после 60% резекции наблюдали постепенное восстановление энергетического состояния ткани печени, что сопровождалось продукцией гепатотропного фактора роста — одного из важнейших факторов, регулирующих регенерацию печени после частичной гепатэктомии, и высокой степенью выживаемости животных. После 80% резекции восстановления энергетического состояния не было, продукции гепатотропного фактора роста не наблюдали и большинство животных погибало [2]. На модели ишемии 40% ткани печени показано, что с увеличением времени ишемии снижался энергетический потенциал ишемизированной ткани. Время восстановления энергетического потенциала ткани печени при реперфузии находилось в прямой зависимости от степени ее энергетического дефицита.

При механической желтухе имеется нарушение основных метаболических путей, в том числе обеспечивающих клетку энергией [8]. В печени при механической желтухе выявлен низкий уровень АТФ - универсального источника энергии в клетке [7]. Многие обменные процессы, обеспечивающие нормальную работу печени и возможность пролиферации, являются энергозависимыми. Для восстановления функции гепатоцитов необходима нормализация энергетического статуса.

Декомпрессия желчных путей не всегда приводит к восстановлению функции печени. Мы показали, что пролиферация печени после резекции наступает лишь при достижении определенного энергетического состояния ткани печени, при котором начинает секретироваться фактор роста гепатоцитов, необходимый для регенерации. Поэтому изучение энергетического статуса ткани печени позволит выявить зависимость глубины метаболических изменений от длительности и выраженности желтухи. Вопрос о том, в какие сроки после декомпрессии полностью восстанавливается функция печени, является актуальным в клинической практике.

Целью данного исследования являлось изучение энергетического состояния ткани печени после разной по продолжительности механической желтухи и разных сроков декомпрессии желчных путей.

Материал и методы

Эксперименты проводили на самках крыс линии Вистар весом 150—200 г натошак. Модель механической желтухи создавали перевязкой (на разные временные сроки) внепанкреатического участка общего желчного протока с предварительным введением в него полиэтиленового катетера с запаянным концом [5]. В разные сроки проводили наружное дренирование (декомпрессию) желчных путей, отсекая кончик катетера, введенного в общий желчный проток. Затем в разные периоды у животных канюлировали воротную вену и промывали через нее печень охлажденным физиологическим раствором. Крыс декапитировали, печень иссекали и гомогенизировали для дальнейших исследований.

Для исследования адениновых нуклеотидов 1 г размятой ткани печени гомогенизировали в 3 мл охлажденной 5% перхлорной кислоты с 1 мМ додецилсульфатом натрия на холоду. Гомогенат центрифугировали при 10000 g в течение 15 мин при 4°C. В полученном супернатанте определяли АТФ, ДДФ, АМФ по стандартной методике энзиматически на спектрофотометре СФ-46 при 340 нм [11]. Содержание адениновых нуклеотидов выражали в мкмоль/г влажной ткани печени. Уровень энергетического потенциала вычислены по формуле Аткинсона $(АТФ + 1/2АДА)/(АТА + АДФ + АМФ)$ [10].

Для определения активности ГК (КФ 2.7.1.10 и ФФК (КФ 2.7.1.110 — ключевых ферментов гликолиза. ГДФ (КФ I.I.I .49) - ключевого фермента пентозомонофосфатного пути в ЦДГ (КФ 1.1.1.41) - одного из основных ферментов цикла Кребса,

ткань печени гомогенизировали в охлажденном физиологическом растворе. Гомогенат центрифугировали при 10000 g в течение 15 мин при 4°C. В полученном супернатанте определяли активность ферментов кинетически по стандартной методике [6, 12]. Изменения оптической плотности фиксировали при 340 нм. Активность ферментов выражали в мкмоль/мин - г влажной ткани печени.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью метода Стьюдента и коэффициента корреляции [9].

Результаты

Механическая желтуха

На рис. 1 показано влияние разной по продолжительности механической желтухи на энергетическое состояние ткани печени. Уровень АТФ и энергетический потенциал достоверно не изменялись ($p > 0.05$) в течение 3 суток после перевязки общего желчного протока. Перевязка протока в течение 6, 9 и 12 суток приводила к достоверному ($p < 0.05$) снижению уровня АТФ и энергетического потенциала в печени по сравнению с контрольным уровнем, 15-суточная механическая желтуха сопровождалась незначительным ($p > 0.05$) снижением этих показателей по сравнению с их уровнем на 12 суток. Уровень АДФ на 3, 6 и 9 суток достоверно не изменялся, а на 12 и 15-е сутки был достоверно ($p < 0.05$) ниже контрольного уровня. Уровень АМФ на 3-й сутки достоверно не отличался от нормы, а на 6, 9, 12 и 15-е сутки был выше ($p < 0.05$) нормального уровня.

Исследована активность ключевых ферментов основных путей обмена глюкозы, обеспечивающих клетку энергией (рис. 2). На 3-й сутки после перевязки общего желчного протока активность ГК достоверно не отличалась ($p > 0.05$) от контрольного уровня, на 6-е сутки наблюдали достоверное ($p < 0.05$) увеличение данного показателя и

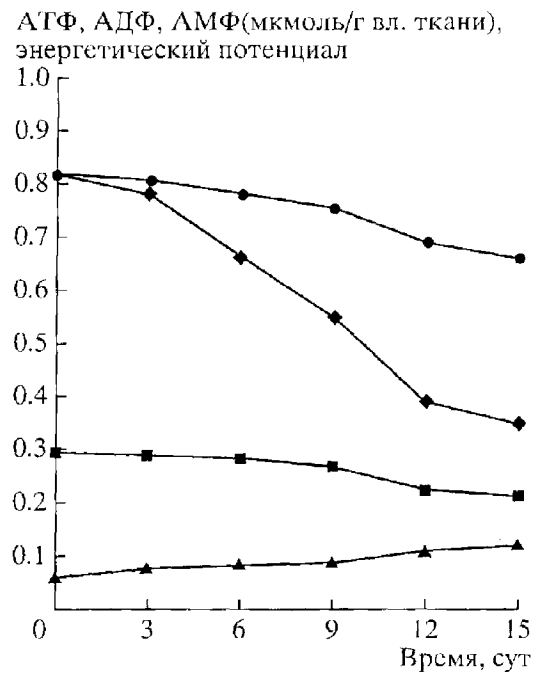


Рис. 1. Адениновые нуклеотиды (◆ АТФ, ■ АДФ, ▲ АМФ) и энергетический потенциал (●) ткани печени крыс при механической желтухе. По оси абсцисс: время, сутки; По оси ординат: АТФ, АДФ, АМФ, ТН (мкмоль/г вл. ткани), энергетический потенциал.

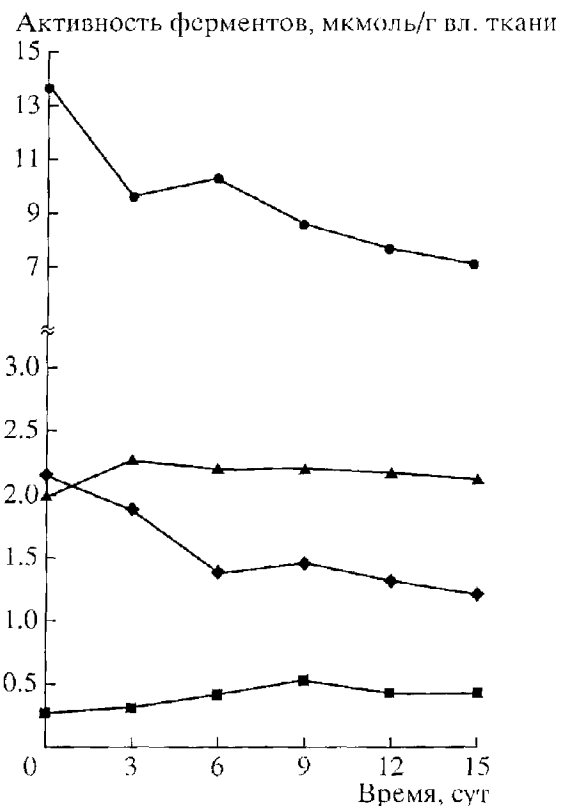


Рис. 2. Изменение активности ГК (■), ФФК (▲), ГДФ (◆) и ЦДГ (●) в ткани печени крыс при механической желтухе. По оси абсцисс: время, сутки; По оси ординат: активность ферментов, мкмоль/г вл. ткани.

на 9-е сутки активность фермента была максимальной. В последующие сроки — на 12 и 15-е сутки после перевязки - активность ГК несколько снижалась, но была выше контрольного уровня ($p < 0.05$). Активность второго исследуемого фермента гликолиза ФФК достоверно не менялась ($p > 0.05$) в течение всех сроков механической желтухи. Активность ГФД достоверно ($p < 0.05$) снижалась на 6-е сутки и на 9-15 сутки оставалась неизменной. Наблюдали достоверное ($p < 0.05$) снижение активности ЦДГ в течение всех сроков после перевязки желчного протока по сравнению с контролем. Таким образом, достоверные изменения активности ГК, ГФД и ЦДГ наблюдались на 3-п-6-е сутки механической желтухи, на 6-15 сутки - активность этих ферментов не изменялась.

Декомпрессия желчных путей

Влияние декомпрессии (восстановление желчеоттока) на энергетический статус ткани печени изучали после 6- и 12-суточной механической желтухи (табл. 1).

6-Суточная механическая желтуха. Через 3 суток декомпрессии наблюдали увеличение (по сравнению с уровнями при 6-суточной желтухе) уровней АТФ, АДФ и энергетического потенциала по сравнению с контрольным уровнем. Уровень АМФ был незначительно ($p > 0.05$) выше исходного значения. Через 6 и 12 суток после декомпрессии эти показатели практически достигали нормы ($p > 0.05$).

12-Суточная механическая желтуха. Через 3 суток после декомпрессии наблюдалось дальнейшее снижение ($p < 0.05$) энергетического статуса. Через 6 суток после декомпрессии начиналось восстановление энергетического статуса: уровни АТФ, АДФ и энергетического потенциала повышались ($p < 0.05$), а уровень АМФ снижался ($p < 0.05$). Через 18 суток после начала декомпрессии уровни АТФ, АДФ, АМФ и энергетического потенциала приближались к контрольному значению ($p > 0.05$).

При декомпрессии желчных путей наблюдали восстановление активности ферментов углеводного обмена (табл. 2).

6-Суточная механическая желтуха. Активность ГК снизилась и на 3 сутки после декомпрессии не отличалась от контроля ($p > 0.05$). Активность ФФК не изменялась в течение всех сроков декомпрессии ($p > 0.05$). Активность ГФД повысилась и на 3-й сутки декомпрессии достоверно не отличалась от контрольного уровня ($p > 0.05$). При исследовании активности ЦДГ показано незначительное увеличение активности фермента на 3- и 6-е сутки декомпрессии ($p < 0.05$) и полное его восстановление до контрольного уровня на 12-е сутки.

12-Суточная механическая желтуха. Активность ГК уже на 3-й сутки после декомпрессии не отличалась от контроля ($p > 0.05$), а активность ФФК не изменялась, оставаясь на контрольном уровне ($p > 0.05$). Активность ГФД полностью восстанавливалась на более поздние сроки декомпрессии (6 сутки) по сравнению 6-суточной механической желтухой и последующей декомпрессией (3-й сутки). Наблюдали достоверное ($p < 0.05$) снижение активности ЦДГ через 3 суток после декомпрессии по сравнению с данным показателем при 12-суточной механической желтухе (30% от исходного уровня). На 6 сутки декомпрессии отмечено увеличение активности ЦДГ, а на 18 сутки - активность этого фермента достигала исходного уровня.

В табл. 3 приведены данные о выживаемости крыс при разной по продолжительности механической желтухе. Выживаемость животных снижалась с увеличением времени перевязки желчного протока. При 3- и 6-суточной механической желтухе выжили все животные. При 9-, 12- и 15-суточной желтухе выжили 83, 78 и 75% животных, соответственно.

Таблица 1. Содержание адениновых нуклеотидов и энергетический потенциал в ткани крыс после декомпрессии и механической желтухи							
Продолжительность механической желтухи (сутки)	Продолжительность декомпрессии, (сутки)	n	Адениновые нуклеотиды(мкмоль/г вл. ткани)			Энергетический потенциал	
			АТФ	АДФ	АМФ		
6	0	5	0.661 ± 0.043*	0.283 ± 0.013	0.082 ± 0.004*	0.781 ± 0.008*	
	3	3	0.715 ± 0.014*	0.297 ± 0.009	0.072 ± 0.005	0.797 ± 0.006*	
	6	3	0.772 ± 0.025	0.300 ± 0.009	0.064 ± 0.008	0.811 ± 0.007	
	12	3	0.792 ± 0.023	0.306 ± 0.013	0.058 ± 0.005	0.846 ± 0.030	
12	0	7	0.390 ± 0.018*	0.225 ± 0.008*	0.110 ± 0.007*	0.689 ± 0.014*	
	3	3	0.266 ± 0.015*	0.188 ± 0.007*	0.135 ± 0.005*	0.611 ± 0.013*	
	6	3	0.442 ± 0.027*	0.238 ± 0.009*	0.118 ± 0.004*	0.703 ± 0.012*	
	18	2	0.782 ± 0.016	0.288 ± 0.013	0.068 ± 0.002	0.806 ± 0.001	
контроль		20	0.817 ± 0.042	0.294 ± 0.021	0.060 ± 0.006	0.819 ± 0.004	

* p < 0.05.

Таблица 2. Активность ключевых ферментов обмена глюкозы в ткани печени после декомпрессии и механической желтухи							
Продолжительность механической желтухи, (сутки)	Продолжительность декомпрессии, (сутки)	n	Активность ферментов (мкмоль/мин × г вл. ткани)				
			ГК	ФФК	ГФД	ЦДГ	
6	0	5	0.407 ± 0.039*	2.20 ± 0.04	1.38 ± 0.18*	9.61 ± 0.31	
	3	3	0.295 ± 0.020	2.12 ± 0.12	1.89 ± 0.17	10.08 ± 0.21*	
	6	3	0.279 ± 0.018	1.99 ± 0.16	1.99 ± 0.11	10.92 ± 0.75*	
	12	3	0.276 ± 0.021	2.08 ± 0.08	2.10 ± 0.20	13.41 ± 1.08	
12	0	7	0.421 ± 0.146*	2.17 ± 0.07	1.31 ± 0.29*	7.64 ± 1.83*	
	3	2	0.325 ± 0.030	2.01 ± 0.16	1.65 ± 0.17*	4.16 ± 0.24*	
	6	2	0.299 ± 0.072	2.07 ± 0.23	1.91 ± 0.25	6.82 ± 1.15*	
	18	2	0.302 ± 0.012	1.91 ± 0.14	2.02 ± 0.10	13.02 ± 1.25	
контроль		0	20	0.272 ± 0.010	1.99 ± 0.27	2.15 ± 0.12	13.67 ± 0.95

* - p < 0.05.

Обсуждение

Энергетический статус ткани печени оценивали по уровню АТФ, АДФ, АМФ и энергетическому потенциалу, который является интегральным показателем АТФ-синтезирующей и АТФ-утилизирующей способностей клетки [10]. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном снижении энергетического статуса ткани печени крыс при 6-12 суточной механической желтухе по сравнению с контрольными животными. При этом уровень энергетического потенциала на 12-е сутки механической желтухи достоверно ниже, чем на 6-е сутки.

Восстановление желчеоттока (декомпрессия) сопровождается нормализацией показателей энергетического статуса в печени крыс. После декомпрессии наблюдается следующая зависимость: с увеличением продолжительности механической желтухи возрастает время, необходимое для восстановления энергетического статуса ткани печени. Наблюдаемое снижение энергетического статуса через 3 суток после декомпрессии после 12-суточной механической желтухи, вероятно, является результатом низкой активности основных путей обмена глюкозы (в этом

период времени), обеспечивающих клетки печени при механической желтухе. Показано, что механическая желтуха, вызванная перевязкой общего желчного протока у кролика, сопровождалась достоверным снижением энергетического статуса ткани печени уже через сутки после наложения лигатуры, а декомпрессия желчного протока приводила к нормализации энергетического потенциала через 2 суток [14].

Данные по изучению активности ключевых ферментов основных путей обмена глюкозы свидетельствуют об угнетении пентозомонофосфатного пути и цикла Кребса при разной по продолжительности механической желтухе. При этом наблюдается активация гликолитического пути обмена глюкозы. Достоверные изменения активности ГК, ГФД и ЦДГ наблюдается на 3—6-е сутки механической желтухи, на 6—15-е сутки — активность этих ферментов не изменяется.

Обнаружена высокая степень обратной корреляции между активностью ГК и ГФД 9к ($r = -0.802$) и активностью ГК и ЦДГ ($r = -0.769$), что свидетельствует о компенсаторной роли гликолиза при угнетении пентозомонофосфатного пути и цикла Кребса в различные сроки механической желтухи. В литературе нами не обнаружено данных по изучению активности ключевых ферментов углеводного обмена при механической желтухе. Имеются данные об увеличении содержания молочной кислоты, что является косвенным свидетельством активации гликолиза, в ткани печени крыс на 3 сутки после перевязки общего желчного протока [13].

При декомпрессии желчных путей показано восстановление активности ключевых ферментов обмена глюкозы. Обнаружено быстрое восстановление активности цикла Кребса и пентозомонофосфатного пути при декомпрессии после 6-суточной механической желтухи, при этом наблюдали быстрое снижение активности гликолиза до нормальных величин. Важно отметить, что после 12-суточной механической желтухи имеет место дальнейшее угнетение цикла Кребса в первые 3 суток декомпрессии и последующее его восстановление (на 18-е сутки) до исходного уровня. Показано быстрое увеличение активности пентозомонофосфатного пути и достижение исходного уровня активности гликолиза на 3 сутки декомпрессии. В литературе нами не обнаружено данных по исследованию основных энергообеспечивающих метаболических путей углеводного обмена при декомпрессии.

Показано наличие зависимости между изменением величины энергетического потенциала и активностью ключевых ферментов обмена глюкозы при различной по срокам механической желтухе и декомпрессии желчных путей: активность ЦДГ и ГФД коррелировала с величиной энергетического потенциала ($r = 0.902$ и 0.676 , соответственно), Активность ГК не коррелировала с величиной энергетического потенциала в течение всего периода (при развитии механической желтухи и декомпрессии) исследования ($r = -0.181$), тогда как в условиях механической желтухи обнаружена обратная корреляция между изменением активности ГК и величиной энергетического потенциала ($r = -0.587$). Эти результаты позволяют выявить конкретный механизм снижения энергетического статуса при механической желтухе и последующей декомпрессии: в большей степени энергетическое состояние ткани печени зависит от активности цикла Кребса, его угнетения, а также снижения активности пентозомонофосфатного пути. Такие изменения, вероятно, и вызывают энергетический дефицит в ткани печени. В таких условиях возрастает компенсаторная роль гликолиза для синтеза ДТФ, о чем свидетельствует высокая активность ГК при механической желтухе и снижение этого показателя при декомпрессии. Однако увеличение активности гликолиза является недостаточным для поддержания нормального уровня АТФ, и энергетический статус ткани печени снижается.

Определен коэффициент корреляции ($r = 0.595$) между энергетическим потенциалом и летальностью экспериментальных животных при механической желтухе разной

Таблица 3. Выживаемость крыс при разной по продолжительности механической желтухе

Продолжительность механической желтухи, сутки	n/число умерших животных
3	5/0
6	1/14
9	6/1
12	18/4
15	8/2

продолжительности. Эти данные свидетельствуют о прямой зависимости выживаемости животных от энергетического состояния ткани печени при механической желтухе.

Полученные данные объясняют многие закономерности, полученные при декомпрессии желчных путей у больных с механической желтухой в клинической практике. Получает объяснение факт зависимости тяжести состояния больного от длительности механической желтухи. Становится ясной причина необходимости ранней декомпрессии желчных протоков при механической желтухе, так как показано, что относительно поздняя декомпрессия (на 12 сутки у крыс) приводит к дальнейшему ухудшению состояния ткани печени, которое длится в течение 3 суток. Это чрезвычайно важное заключение позволяет определить прогноз заболевания и указывает на необходимость применения интенсивной медикаментозной терапии после декомпрессии желчных протоков. Таким образом, эмпирические и клинические наблюдения получают реальную фундаментальную основу в найденных биохимических закономерностях. Вновь актуальной становится проверка целесообразности дозированной декомпрессии, которая может не сопровождаться дальнейшим ухудшением состояния ткани печени [1].

Список литературы

1. *Гальперин Э.И.* Гепатобилиарная хирургия 2008 года. Какая она будет? // *Анналы хирургической гепатологии.* 1998. № 3. С. 132-135.
2. *Гальперин Э.И., Платонова Л.В., Шоно Н.И. и др.* Зависимость продукции гепатотропного фактора роста и туморнекротического фактора-альфа от энергетического состояния печени после ее массивной резекции (экспериментальное исследование) // *Анналы хирургической гепатологии.* 1998. Т. 3. № 2. С. 39-45.
3. *Гальперин Э.И., Платонова Л.В., Шоно Н.И. и др.* Продукция гепатотропного фактора роста (ГФР) и фактора некроза опухоли-а (ФНО) в зависимости от энергетического статуса ткани печени при ишемии // Тезисы Российск. национального конгресса "Человек и лекарство", Москва. 2000. С. 183-184.
4. *Гальперин Э.И., Платонова Л.В., Шоно Н.И., Чевокин А.Ю.* Энергетический статус ткани печени крыс при ишемических повреждениях // *Анналы хирургической гепатологии.* 2000. Т. 5. №1. С. 43-48.
5. *Гальперин Э.И., Татишвили Г.Г., Ахаладзе Г.Г.* Нарушения органной гемодинамики печени при гнойном холангите и их коррекция // *Хирургия.* 1991. №9. С. 77-81.
6. *Клиническая ферментология / Под ред. Щеклина Э.* Варшава. 1966.
7. *Ленинджер А.* Основы биохимии. М.: Мир. 1985.
8. *Основы гепатологии / Р. Звайгзне, ред. Брюгер А.Ф.* 1975. С. 44-65.
9. *Славин М.Б.* Методы системного анализа в медицинских исследованиях. М.: Медицина. 1989. С. 15-20.
10. *Atkinson .*The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter // *Biochemistry.* 1966. V. 7. p. 4030-4034.
11. *Bergmeyer H.V* / In "Methods of Enzymatic Analysis." N.Y., Academic Press. 1965; ATP. P. 543; ADP and AMP. P. 573.
12. *Brinkmann A., Katz N., Sasse D., Jungermann K.* Increase of the gluconeogenic and decrease of the glycolytic capacity of rat liver wич a change of the metabolic zonation after partial hepatectomy // *Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem.* 1978. Bd. 359. № 11.S. 1561-1571.
13. *Cornelis J.F., Van Noorden, Wilma M. et al.* Changes in the acinal distribution of some enzyme involved in carbohydrate metabolism in rat liver parenchyma after experimentally induced cholestasis // *Virchows Arch.* 1987. V. 52. №6. P. 501-511.
14. *Tanaka J., Ozawa K., Tobe T.* Significance of blood ketone body ratio as an indicator of hepatic cellular energy status in jaundiced rabbits // *Gastroenterology,* 1979. V. 76. P. 691-696.