



Биолог. журн. Армении, 1 (69), 2017

## ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА АЗОТИСТЫЙ МЕТАБОЛИЗМ В СЕЛЕЗЁНКЕ ПРИ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА

П.Н. САВИЛОВ

ГБТОУЗ “Тамбовская ЦРБ”, с. П. Пригородное, Россия  
ГБОУ ВПО “Воронежский государственный медицинский университет  
им. Н.Н. Бурденко” Воронеж, Россия  
p\_savilov@rambler.ru

В опытах на беспородных белых крысах (самках) исследовали влияние гипербарической оксигенации (ГБО, на азотистый метаболизм в селезёнке после резекции печени (РП) на фоне хронического тетрахлорметанового (CCl<sub>4</sub>) гепатита. Исследованиями установлено, что ГБО, предотвращая развитие артериальной гипераммониемии, не изменяла содержание глутамина в артериальной крови. В условиях ГБО устранялось патологическое накопление аммиака спленоцитами, вызванное применением РП на фоне хронического CCl<sub>4</sub>-гепатита, но усиливалось и пролонгировалось стимулирующее влияние РП на образование глутамина спленоцитами. Это создавало условия для накопления глутамина в селезёнке на 1-ые и 4-ые сутки постгипероксического периода. В условиях ГБО предотвращалось накопление мочевины спленоцитами и увеличение её концентрации в артериальной крови, вызванное комбинированным (CCl<sub>4</sub> и РП) поражением печени. Корректирующее влияние гипероксии на азотистый метаболизм в спленоцитах, нарушенный при РП на фоне хронического CCl<sub>4</sub>-гепатита – сохраняется на протяжении 11-ти суток постгипероксического периода.

*Селезёнка – азотистый метаболизм – гипероксия – гепатит – резекция печени*

Փորձերում կատարված էր սպիտակ անետների վրա հետազոտվել է հիպերբարիկ օքսիգենացիան (ՀԲՕ) փայծաղում ազոտի նյութափոխանակության վրա յարդի ռեգեկցիայից (ԼՌ) հետո՝ բրոնկ CCl<sub>4</sub>-ի հեպատիտի դեպքում: Հետազոտությունները հաստատեցին, որ ՀԲՕ, կանխելով զարկերա-կային հիպերամոնիեմիան, չի փոփոխել գլուտամինի քանակը զարկերակային արյան մեջ: ՀԲՕ պայմաններում վերանում էր ամոնյակի պաթոլոգիկ կուտակումը սպլենոցիտներով, ինչը ի հայտ էր գալիս ԼՌ-ն կիրառելիս՝ բրոնկ CCl<sub>4</sub>-ի հեպատիտի ժամանակ, սակայն ուժեղանում էր և երկարաձգվում էր ԼՌ խթանող ազդեցությունը սպլենոցիտներով գլուտամինի առաջացման վրա: Դա ստեղծում էր պայմաններ փայծաղում գլուտամինի կուտակման համար հետհիպերօքսիդ ժամանակահատվածի 1-և 4-րդ օրերին: ՀԲՕ պայմաններում կանխվում էր միզանյութի կուտակումը սպլենոցիտներով և դրա խտության ավելացումը զարկերակային արյան մեջ, ինչն առաջանում էր յարդի համատեղ (CCl<sub>4</sub> և ԼՌ) վնասվածքով: Հիպերօքսիայի կարգավորող ազդեցությունը սպլենոցիտներում ազոտային նյութափոխանակության վրա, ինչը խախտվել էր ԼՌ-ի ժամանակ բրոնկ CCl<sub>4</sub>-ի հեպատիտի դեպքում, պահպանվում է ընդհուպ մինչև հետհիպերօքսիդ ժամանակահատվածի 11-րդ օրը:

*Փայծաղ – ազոտի նյութափոխանակություն – հիպերօքսիա – յարդի ռեգեկցիա – հեպատիտ*

In experiments on outbred white rats (females) is-followed the influence of hyperbaric oxygenation (HBO) on nitrogen metabolism in the spleen after liver resection (LR) on the background of chronic tetrachloromethane (CCl<sub>4</sub>) hepatitis. Studies have established that HBO, preventing the development of arterials hyperammonemia, has not changed the glutamine content in the arterial blood. In terms of HBO were eliminated pathological accumulation of ammonia by splenocytes, caused by the use of LR in the presence of chronic CCl<sub>4</sub> – hepatitis, but intensified and .lengthen stimulating effect of LR on the formation of glutamine by splenocytes. This created conditions for the accumulation of glutamine in the spleen at 1 and 4 days after HBO. In terms of HBO prevented the accumulation of urea by splenocytes and increase in its concentration in arterial blood which is caused by combined (CCl<sub>4</sub> + LR) lesions of the liver. Correcting the effect of hyperoxia on nitrogen metabolism in splenocytes disturbed during LR on the background of chronic CCl<sub>4</sub> - hepatitis preserved for the 11 day after HBO.

*Spleen – nitrogen metabolism – hyperoxia – hepatitis – liver resection*

Предыдущими исследованиями показано, что хроническое поражение печени, нарушая аммиакобезвреживающую функцию гепатоцитов [11], приводит к формированию артериальной гипераммониемии [13]. Её развитие активизирует “внепечёночные” механизмы, направленные на элиминацию избытка аммиака из крови, торможение его поступления из органов желудочно-кишечного тракта в портальный кровоток, а также его ретенционную задержку в тканях некоторых органов [13,16]. Одним из эффективных способов стимуляции репаративных процессов в поражённой печени и резорбции избытка соединительной ткани является резекция печени [9,18]. Однако у этого метода есть существенный недостаток: прогрессирование в послеоперационном периоде эндогенной аммиачной интоксикации [9,13]. При этом в спленоцитах истощается реакция связывания аммиака через образование глутамина и прогрессирует его патологическое накопление в них [17].

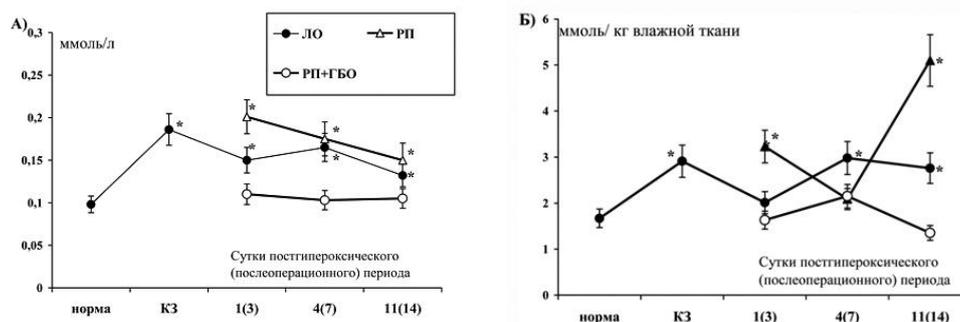
Одним из способов устранения нарушения обезвреживания аммиака в печени является гипербарическая оксигенация [7,11]. При этом установлено её корригирующее влияние на азотистый метаболизм в спленоцитах оперированного организма [14]. Вместе с тем, описаны случаи неэффективности гипероксии при лечении гепатитов и циррозов печени [10].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния трехдневного курса ГБО на азотистый метаболизм в селезёнке у животных с резекцией печени на фоне хронического тетрахлолорметанового гепатита.

**Материал и методика.** Опыты проведены на 105 беспородных белых крысах (самках) массой 180-220 г. Хронический тетрахлолорметановый гепатит воспроизводили по методике Саркисова и Рубецкого [18]. Для этого подкожно вводили 50%-ный раствор тетрахлолорметана (CCl<sub>4</sub>) на оливковом масле из расчёта 0,1 мл/100 г массы тела, через день, в течение 65 сут с двумя двухнедельными перерывами между 6-7 и 13 -14 инъекциями. Резекцию печени (РП) осуществляли под эфирным наркозом на 65-е сут введения CCl<sub>4</sub>, сразу после последней инъекции токсина, удаляя электроножом часть левой доли органа (15-20% массы органа). Гипербарическую оксигенацию (ГБО) проводили медицинским кислородом в режиме 3 ата-50 мин, трёхкратно. Первый сеанс начинали через 4-8, второй и третий соответственно через 24 и 48 ч после РП. Животные были разделены на 11 серий опытов: 1 серия – интактные животные (норма); 2 серия – животные, исследованные на 65-е (последние) сут введения CCl<sub>4</sub> (конец затравки). 3, 4, 5 серии- животные, исследованные соответственно на 3-и, 7-е и 14-е сут после отмены CCl<sub>4</sub> и контрольной лапаротомии (“ложнооперированные” животные). 6,7 и 8 серии – животные с хроническим CCl<sub>4</sub>-гепатитом, исследованные, соответственно, на

3-и, 7-е и 14-е сут после РП. Эти серии служили контролем для выявления “чистого” эффекта ГБО. 9,10 и 11 серии – оксигенированные животные с хроническим  $\text{CCl}_4$ -гепатитом и РП, исследованные, соответственно, на 1-е, 4-е и 11-е сут постгипероксического (3-и, 7-е и 14-е сут послеоперационного) периода. Объектом исследования служили ткань селезёнки и артериальная кровь (АК, аорта). Забой животных проводился на фоне этиминалового наркоза (40 мг/кг массы). Для определения азотистых метаболитов ткань селезёнки замораживали в жидком азоте и растирали до порошка, который использовали для приготовления 10%-ого гомогената в 60%-ном растворе трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Гомогенат экстрагировали на холоде 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 из аорты предварительно гепаринизированным инсулиновым шприцем. Объектом исследования служила депротеинизированная плазма. Содержание аммиака в ткани селезёнки определяли микродиффузионным методом [19], в крови – фенилгипохлоридным [24]. Содержание глутамина в почках и артериальной крови (АК) определяли методом кислотного гидролиза [22]. Содержание мочевины в селезёнке и крови определяли диацетилмоноксимовым методом [25]. Содержание метаболитов в селезёнке выражали в ммоль/кг влажной ткани, крови – в ммоль/л. Результаты обработаны статистически с учётом параметрического  $t$ -критерия Стьюдента и определением критерия Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений [2].

**Результаты и обсуждение.** Как показали наши исследования (рис.1а), на 65-е сут развития  $\text{CCl}_4$ -гепатита обнаружено увеличение концентрации аммиака в АК на 90% (рис.1а), тогда как в селезёнке на 74% (рис. 1б). Такое несоответствие указывает на нейтрализацию части “артериального” аммиака спленоцитами, которая усиливается на 3-и сут после отмены  $\text{CCl}_4$ . Неслучайно в этот период отмечена нормализация содержания аммиака в селезёнке (рис.1б), тогда как его концентрация в АК превышала норму на 69%. (рис.1а). Прекращение введения гепатотоксина приводит к снижению степени артериальной гипераммониемии (рис.1а). Однако если на 7-е и 14-е сут после отмены  $\text{CCl}_4$  содержание аммиака в АК превышало норму, соответственно, на 48% и 31% (рис.1а), то в селезёнке на 78% и 66% соответственно (рис.1б). Такое несоответствие есть результат стимуляции в указанные сроки внутривисцерального аммониегенеза в спленоцитах [16].



**Рис.1.** Динамика содержания аммиака в артериальной крови (А) и селезёнке (Б) животных с хроническим  $\text{CCl}_4$ -гепатитом после резекции печени (РП) и гипербарической оксигенации (ГБО).

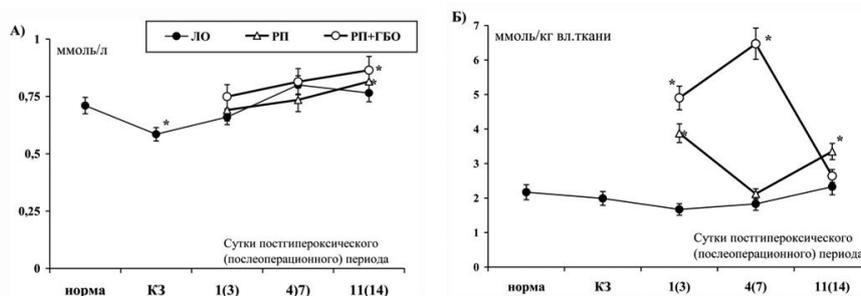
КЗ – конец затравки (65-е последние сут введения  $\text{CCl}_4$ ); ЛО – “ложнооперированные” животные – животные, исследованные на 3-и, 7-е и 14-е сут после отмены  $\text{CCl}_4$  и лапаротомии;

\* ( $p < 0,05$ ) – достоверность различий по отношению к норме.

Как видно из рис. 1а, применение РП на фоне хронического  $\text{CCl}_4$ -гепатита не оказывало существенного влияния на степень артериальной гипераммониемии по сравнению с предоперационным периодом (конец затравки). При этом динамика артериальной гипераммониемии после РП не отличается от такой у “ложнооперированных” животных. Между тем сравнение с “ложнооперированными” животными выявило увеличение (на 27%) концентрации аммиака в АК только на 3-и сут после РП. Прогрессирование артериальной гипераммониемии в первые трое суток после РП связано с нарушением аммиакобезвреживающей функции гепатоцитов в результате переключения АТФ продуцирующих механизмов на обеспечение репаративной регенерации, оставшейся после резекции части печени, которая максимальна в первые трое суток после данной операции [20].

Если в АК на 3-и, 7-е и 14-е сут после РП концентрация аммиака превышала норму, соответственно, на 53%, 90% и 63% (рис. 1а), то в селезёнке её увеличение отмечено только на 3- и 14-е сут послеоперационного периода, соответственно, на 93 % и 205 % (рис. 1б). Поскольку аммиак легко диффундирует через клеточную мембрану по градиенту концентрации [4], то несоответствие прироста его содержания в АК и селезёнке говорит об активации внутриклеточного аммиогенеза в спленоцитах животных с хроническим  $\text{CCl}_4$ -гепатитом на 3-и и 14-е сут после РП.

Применение ГБО в первые трое суток после РП на фоне хронического  $\text{CCl}_4$ -гепатита предотвращало формирование артериальной гипераммониемии. При этом ингибирующее влияние гипероксии сохранялось к 11-ым сут постгипероксического периода (рис. 1а). Данный эффект ГБО объясняется устранением в условиях гипероксии нарушения аммиакобезвреживающей функции печени, вызванной сочетанием  $\text{CCl}_4$  и РП [11,13], а также гипероксической стимуляцией экскреции аммиака с мочой [16]. В свою очередь устранение артериальной гипераммониемии содействовало нормализации концентрации аммиака в селезёнке оксигенированных животных (рис. 1б).



**Рис. 2.** Динамика содержания глутамина в артериальной крови (А) и селезёнке (Б) животных с хроническим  $\text{CCl}_4$ -гепатитом после резекции печени (РП) и гипербарической оксигенации (ГБО)

КЗ – конец затравки (65-е последние сут введения  $\text{CCl}_4$ ); ЛО – “ложнооперированные” животные – животные, исследованные на 3-и, 7-е и 14-е сут после отмены  $\text{CCl}_4$  и лапаротомии;

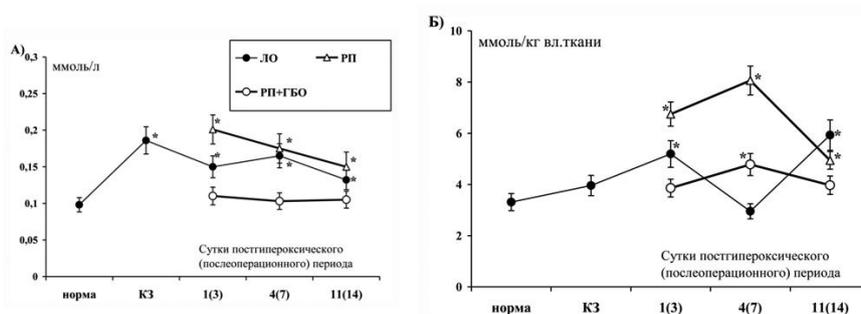
\* ( $p < 0,05$ ) – достоверность различий по отношению к норме.

Известно, что длительное действие на организм  $\text{CCl}_4$  вызывает нарушение образования глутамина в гепатоцитах [11]. Между тем снижение (на 18%) концентрации глутамина в АК обнаружено только на 65-е сут моделирования хронического  $\text{CCl}_4$ -гепатита, тогда как после отмены гепатотоксина происходила быстрая нормализация содержания глутамина в АК (рис. 2а). Полученные результаты позволяют говорить об активации “внепечёночных” механизмов его образования, например, в почках [15]. В ткани селезёнки концентрация глутамина оставалась в пределах нор-

мы, как в конце затравки, так и после неё (рис.2б). Однако с учётом кинетики аммиака в спленocyтocyтах “ложнооперированных” животных (рис.1а), можно говорить об активации после отмены  $CCl_4$  образования глутамина спленocyтocyтами с дальнейшей его инкрещией в порталный кровоток.

РП на фоне хронического  $CCl_4$ -гепатита, предупреждая развитие артериальной гипоглутаминемии, содействовала отсроченному развитию артериальной гиперглутаминемии на 14-е сут послеоперационного периода (рис.2а). Однако если у здоровых животных изменение содержания глутамина в АК после РП связаны с активацией “внепечёчных” реакций его образования [14], то у животных с РП на фоне хронического  $CCl_4$ -гепатита это связано с теми механизмами, которые запускаются отменой токсина, но не РП [17]. При этом РП, не оказывая существенного влияния на содержание глутамина в АК животных хроническим  $CCl_4$ -гепатитом, вызывала увеличение его концентрации в селезёнке на 3-и и 14-е сут послеоперационного периода, соответственно, на 69% и 54% (рис.2б). Однако механизмы накопления глутамина в указанные сроки исследования различны: на 3-и сутки после РП это обусловлено стимуляцией образования глутамина спленocyтocyтами, на 14-е сут – накопления ими “артериального” глутамина [6].

Применение ГБО не вызывало изменений концентрации глутамина в АК у животных с РП на фоне хронического  $CCl_4$ -гепатита, а её динамика в постгипероксическом периоде не отличалась от таковой у животных с РП без ГБО (рис.2а). Между тем в селезёнке на 1-е и 4-е сут постгипероксического периода увеличение концентрации глутамина составило, соответственно, 93% и 198% (рис.2б). Сопоставление полученных результатов позволяет говорить, что ГБО не только усиливает, но и пролонгирует стимулирующее влияние РП на образование глутамина спленocyтocyтами животных с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом. Это подтверждает представление о гипербарическом кислороде как регуляторе адаптивных процессов в организме при патологии [6]. Между тем следует обратить внимание на резкое снижение (до нормы) повышенного содержания глутамина в селезёнке оксигенированных крыс на 11-е сут постгипероксического периода (рис.2б).



**Рис.3.** Динамика содержания мочевины в артериальной крови (А) и селезёнке (Б) животных с хроническим  $CCl_4$  – гепатитом после резекции печени (РП) и гипербарической оксигенации (ГБО).

КЗ – конец затравки (65-е последние сут введения  $CCl_4$ ); ЛО – “ложнооперированные” животные – животные, исследованные на 3-и, 7-е и 14-е сут после отмены  $CCl_4$  и лапаротомии;

\* ( $p < 0,05$ ) – достоверность различий по отношению к норме.

Известно, что глутамин необходим для нормального функционирования органов иммунной системы, активация которой сопровождается увеличением потребления глутамина её клетками [3]. Нельзя исключить, что обнаруженные нами изменения его кинетики в селезёнке указывают на отсроченную (к 11-м сут постгипероксического периода) активацию иммуноцитов селезёнки. При этом триггером данного процесса выступает накопление глутамина, который в последнее время рассматривается как сигнальная молекула [23].

Если глутамин является обратимой формой связывания аммиака и его образование происходит во всех клетках, где имеется глутаминсинтетаза, то синтез мочевины (необратимая форма связывания аммиака) возможен лишь в печени и тонком кишечнике, где имеются полные наборы ферментов орнитинового цикла [4]. Поэтому в остальных органах млекопитающих образование мочевины, происходящее в результате гидролиза аргинина ферментом аргиназой, не сопровождается нейтрализацией находящегося в клетках аммиака. Как показали исследования, на 65-е сут введения  $\text{CCl}_4$  концентрация мочевины в АК превышала норму на 115% (рис.3а). Отмена гепатотоксина приводила к снижению её концентрации в АК, но при этом она оставалась выше нормы на 3-и и 7-е сут исследования, соответственно, на 83% и 23% (рис.3а). Если учесть, что мочевиносинтетическая функция печени, нарушенная длительным действием  $\text{CCl}_4$ , при этом не восстанавливается [11], то можно говорить об активации как внепечёночного образования мочевины, так и снижении её экскреции с мочой [15]. В селезёнке концентрация мочевины в конце затравки не отличалась от нормы, на 3-и и 14-е сутки после отмены  $\text{CCl}_4$  превышала её, соответственно, на 53% и 74% (рис.3б). Если учесть наличие в спленоцитах аргиназы [21], то сопоставление полученных результатов позволяет говорить об отсроченной (на 14-е сут) стимуляции образования мочевины в селезёнке и ретенционной задержке “артериальной” мочевины спленоцитами на 3-и и 7-е сутки после отмены  $\text{CCl}_4$ .

Применение РП на фоне хронического  $\text{CCl}_4$ - гепатита предотвращало вызванное отменой гепатотоксина снижение повышенной концентрации мочевины в АК (рис.3а). В результате её концентрация в ней на 7-е и 14-е сут послеоперационного периода превышала норму, соответственно, на 103% и 99% (рис.3а). На 3-и сут после РП концентрация мочевины в АК, превышая норму на 61%, достоверно не отличалась от аналогичного показателя “ложнооперированных” животных 3-й серии опытов (рис. 3а). Поскольку РП не только нарушает синтез мочевины в гепатоцитах, но и инкрецию мочевины из печени в кровоток [12], то выявленные изменения её содержания в АК указывают как на стимуляцию внепечёночного образования мочевины после РП у животных с хроническим  $\text{CCl}_4$ - гепатитом, так и снижение её экскреции из организма с мочой [8]. Между тем в селезёнке у животных с РП на фоне хронического  $\text{CCl}_4$ - гепатита концентрация мочевины на 3-и, 7-е и 14-е сут послеоперационного периода превышала норму, соответственно, на 103 %, 144 % и 49 % (рис.3б). Если учесть, что РП стимулирует аргиназную активность селезёночных макрофагов [21], то с этих позиций становится понятной увеличение концентрации мочевины в селезёнке животных с РП на фоне хронического  $\text{CCl}_4$ - гепатита.

Как видно из рис.3а, применение ГБО у животных с хроническим  $\text{CCl}_4$ - гепатитом предупреждало вызываемое РП увеличение концентрации мочевины в АК. При этом динамика концентрации мочевины в АК в постгипероксическом периоде полностью соответствовала той, которая обнаружена у “ложнооперированных” животных с хроническим  $\text{CCl}_4$ - гепатитом после отмены гепатотоксина (рис.3а). Полученные результаты можно объяснить как гипероксической стимуляцией экскреции мочевины с мочой [8], так и торможением “внепечёночного” образования мочевины в других органах, активируемых РП. В том числе и в селезёнке, где ГБО устраняла

стимулирующее влияние РП на накопление мочевины спленоцитами (рис.3б). В результате её концентрация в селезёнке на 1-е и 11-е сут постгипероксического периода оставалась в пределах нормы, а на 4-е сут превышала её только на 40% (рис.3б). Поскольку мочевина легко диффундирует через клеточные мембраны по градиенту концентрации, то отсутствие увеличения её концентрации в селезёнке в первые сутки постгипероксического периода на фоне её повышенного содержания в АК указывает на активацию в условиях гипероксии перехода в спленоцитах “артериальной” мочевины из свободного в связанное состояние. Это является одной из клеточных реакций адаптации к гипероксии, сформировавшихся в процессе эволюции [6]. Включаясь в мембраны лизосом, мочевина снижает их проницаемость [1], а взаимодействуя с железосодержащими белками тканей и крови, блокирует образование свободных радикалов на их активных центрах [5]. С прекращением гипероксического воздействия на организм, вероятно, наступает обратный процесс, что объясняет увеличение концентрации мочевины в селезёнке на 4-е сут постгипероксического периода на фоне снижения её содержания в АК (рис.3).

Таким образом, ГБО после РП на фоне хронического  $CCl_4$ - гепатита предотвращает развитие послеоперационной артериальной гипергаммониемии. Содействует нормализации к 14-м сут послеоперационного периода повышенного содержания мочевины в артериальной крови, не оказывая существенного влияния на содержание в ней глутамина. Устраняя патологическое накопление аммиака спленоцитами, вызванное применением РП на фоне хронического  $CCl_4$ - гепатита, ГБО усиливает и пролонгирует стимулирующее влияние РП на образование глутамина спленоцитами, создавая условия для его накопления ими на 1-е и 4-е сут постгипероксического периода. В условиях ГБО предотвращается накопление мочевины спленоцитами и увеличение её концентрации в артериальной крови, вызванное комбинированным ( $CCl_4$  и РП) поражением печени. Корректирующее влияние гипероксии на азотистый метаболизм в спленоцитах, нарушенный при РП на фоне хронического  $CCl_4$ - гепатита, сохраняется на протяжении 11-и сут постгипероксического периода.

*Считаю своим долгом выразить глубокую признательность моему учителю, профессору кафедры нормальной физиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко Виктору Николаевичу Яковлеву за возможность проведения исследований в его лаборатории с 1997 по 2003 г.г. и ценные советы при обсуждении полученных результатов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гершенович З.С., Кричевская А.А., Лукаш А.И. Мочевина в живых организмах Ростов-на Дону, РГУ, 1970.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. (Пер. с англ.) М., Практика, 1999.
3. Заадек З. Современное состояние и перспективы применения аминокислотных растворов для парэнтерального питания Вестник интенсивной терапии 3,15-18, 2003.
4. Косенко Е.А., Каминский Ю.Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака. М., ЛКИ, 2008.
5. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Внуков В.В., Дудкин С.И. Железосодержащие белки плазмы крови и протеолитическая активность в сыворотке крови при гипербарической оксигенации и защитном действии мочевины. Биологические науки, 9, 30-36, 1986.
6. Леонов А.Н. Гипероксия. Адаптация. Саногенез Воронеж. ВГМА, 2006.
7. Малютин В.Э. Влияние гипербарической оксигенации на кровоток, напряжение кислорода и азотистый метаболизм в печени в раннем посттерминальном периоде. Дисс. канд. мед. Наук. ММА, М., 1993.

8. *Молчанов Д.В.* Почки при гипероксии М., ЭКСМО, 2014.
9. *Пышкин С.А., Мальцев Ю.И., Димов П.Г.* Показания к хирургическому лечению хронических гепатитов и цирроза печени. Клиническая хирургия, 9, 29-32, 1986.
10. Руководство по гипербарической оксигенации (Под ред С.Н. Ефуни) М., Медицина, 1986.
11. *Савилов П.Н., Яковлев В.Н., Леонов А.Н.* Роль гипербарической оксигенации в механизмах детоксикации аммиака при резекции печени на фоне хронического гепатита. Анестезиология и реаниматология, 6, 31-34, 1994.
12. *Савилов П.Н.* Метаболизм азота при резекции печени и гипербарической оксигенации (экспериментальное исследование). Общая реаниматология, 3, 1, 37-41, 2007.
13. *Савилов П.Н., Молчанов Д.В.* Кинетика аммиака в организме при хроническом гепатите частичной гепатэктомии и гипербарической оксигенации. Журн. теоретической и практической медицины. Воронеж, 8, 2 11-216, 2010.
14. *Савилов П.Н.* Азотистый метаболизм селезёнки при резекции печени и гипербарической оксигенации. Биолог. журн. Армении, 66, 2, 6-17, 2014.
15. *Савилов П.Н., Молчанов Д.В.* Кинетика азотистых метаболитов в почках при хроническом тетрахлорметановом гепатите. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2, 56-60, 2014.
16. *Савилов П.Н.* Азотистый метаболизм в селезёнке при хроническом тетрахлорметановом гепатите. Биолог. журн. Армении, 67, 2, 6-11, 2015.
17. *Савилов П.Н.* Влияние резекции печени на азотистый метаболизм селезёнки при хроническом тетрахлорметановом гепатите. Биолог. журн. Армении, 67, 4, 58-64, 2015.
18. *Саркисов Д.С., Рубецкой Л.С.* Пути восстановления цирротически изменённой печени. М., Медицина, 1969.
19. *Силакова А.И., Трубин Г.П., Явликова А.И.* Микрометод определения аммиака и глутамина в тканевых трихлоруксусных экстрактах Вопросы медицинской химии, 8, 5, 538-544, 1962.
20. *Солопаев Б.П.* Регенерация нормальной и патологически измененной печени. - Горький: Верхне-Волжск. изд-во, 1980.
21. *Чернышнёва М.Д., Малыгин А.М., Фель В.Я.* Индукция аргиназной активности в спленоцитах мышей СЗНА после частичной гепатэктомии. Цитология. 27, 2, 209-212, 1985.
22. *Harris M.* Studies regenerating a glutamine-like substance in blood and spinal fluid, including a method for its quantitative determination J. Clin. Invest., 22, 4, 569-576, 1943.
23. *Haussinger D., Schliess F.* Glutamine metabolism and signaling in the liver Front Biosci, 12, 371-391, 2007.
24. *Keller H., Muller-Beisenritz M., Neumann E.* Eine Methode zur Ammoniakbestimmung in Capillarblut Klin. Wsch., 15, 314-319, 1967.
25. *Richterrich D.* Clinical. Chemistry -N.Y.:Academia Press, 1962.

*Поступила 29.08.2016*