

Использование препаратов аминокислот при лечении заболеваний желчевыводящих путей (обзор)

И.И.Климович, Е.М.Дорошенко, В.П. Страпко, В.Ю.Смирнов

Основной стратегией применения аминокислотных препаратов в клинике до настоящего времени является заместительная терапия. Однако, наличие регуляторных функции у отдельных аминокислот и их композиций, с одной стороны, может привести к усугублению метаболического дисбаланса при необоснованном применении аминокислотных препаратов для парентерального питания, а с другой стороны, позволяет обосновать иную стратегию применения аминокислот – для целенаправленной коррекции метаболических нарушений, изменения соотношений между направленностями различных метаболических потоков, сдвига равновесия в обратимых реакциях.

Ключевые слова: ***свободные аминокислоты, таурин, патология печени, лечение.***

Application of amino acid preparations in the treatment of biliary tract disorders (review)

I.I. Klimovich, Ya.M. Darashenka, V.P.Strapko, V.Yu. Smirnov

Substitutional therapy remains to be main strategy of application of amino acid preparations in clinic. However, regulatory properties of particular amino acids as well as their compositions could lead to aggravation of metabolic imbalance when amino acid preparations for parenteral nutrition are used improperly, and, on the other hand, let us substantiate an alternative strategy of application of amino acids – for target-oriented correction of metabolic disturbances, shifting the interrelationships between metabolic flows or equilibrium in reversible reactions.

Аминокислоты и их производные относительно давно и достаточно эффективно применяются в медицинской практике в виде самостоятельных лекарственных средств или в качестве компонентов комплексных лекарственных препаратов. К первой группе относятся метионин, цистеин, глицин, таурин, глутамин [1], триптофан; ко второй – аспаркам, квадевит, асписол, декамевит, вицеин, панангин, гамалон, векопирин, фалкамин. Они широко применяются в неврологической, офтальмологической практике, в терапии многих заболеваний для метаболической коррекции [2,3].

Применение препаратов аминокислот в хирургической практике обусловлено прежде всего необходимостью заместительной терапии в послеоперационном периоде, где они наиболее эффективно используются в виде искусственных смесей для парентерального питания [4]. Среди большого разнообразия таких аминокислот, производимых различными фармацевтическими компаниями (аминостерил, альвезин, левамин, мориамин, валин) недавно стали появляться искусственные смеси аминокислот, обычно отличающихся приставкой "gena" и предназначенные прежде всего для гепатологической практики [5]. Они обычно обогащаются разветвленными аминокислотами (АРУЦ), обеднены ароматическими, считается перспективным введение в их состав глутамина, холина или этаноламина – производных аминокислот с выраженными мембранотропными или мембраностабилизирующими свойствами [3,6]. В этой связи, препарат "Полиамин", состоящий из 13 аминокислот, выгодно отличается высоким содержанием АРУЦ и лизина. В отношении лизина доказана способность его ε-аминогруппы образовывать аддукты с низкомолекулярными токсинами (*альдегиды и др.*) [3].

Действие экзогенно вводимых аминокислот может включать не только замещение компонентов аминокислотного пула, но и регуляторные эффекты, которые показаны для ряда отдель-

ных аминокислот, входящих в состав аминокислотных композиций [7]. Как показывает расчет, традиционное применение аминокислотных смесей в том режиме и дозировках (2-3 раза до и столько же после операции, по 500-800 мл), которые используются в реальных условиях пребывания больного в хирургическом стационаре, абсолютно недостаточно для поддержания азотистого равновесия: в норме для этого необходимо поступление в организм ~ 4 г азота, а при тяжелой стадии заболевания – до 10-15 г. и более в сутки [5,8,9]. Таким образом, на практике мы чаще, чем предполагаем, встречаемся с действием вводимых парентерально аминокислотных смесей в качестве средств метаболической коррекции.

Кроме нарушений в цепи реакций углеводного (снижение активности процессов синтеза гликогена, активации глюконеогенеза), липидного (активация липолиза, кетоз) и белкового (гипоальбумин- и протеинемия, гиперглобулинемия, отрицательный азотистый баланс) [10-14] обменов, характерных для цирроза, холангита и печеночной недостаточности, в литературе описаны изменения спектра свободных аминокислот плазмы крови. Доказано, что характер линейной зависимости утилизации α -аминоазота аминокислот до азота мочевины (функциональный клиренс печени по азоту) при холестазах снижается [15].

Довольно постоянным и специфичным в таких ситуациях является уменьшение содержания больших нейтральных аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (валин, лейцин, изолейцин) – АРУЦ, увеличение уровня ароматических (фенилаланин, тирозин, триптофан) – ААК, и серусодержащих аминокислот (метионин, цистеин) – ССА [16–19]. АРУЦ составляют около 20% всех аминокислот, поступающих с белковой пищей млекопитающих [20–22] и около 60% от всех циркулирующих свободных аминокислот, поскольку печень, по сравнению с другими тканями, практически не способна их метаболизировать. Только в активно регенерирующей печени млекопитающих продемонстрирована утилизация АРУЦ за счет их катаболизма в трансминазных и дегидрогеназных реакциях [23,24]. АРУЦ составляет от 60 до 100% клиренса аминокислот во внутренних органах и приблизительно столько же от периферической аккумуляции азота. Среди них лейцину принадлежит особая роль: в отличие от изолейцина и валина он регулирует синтез и катаболизм белка. Метаболизм АРУЦ наиболее активно происходит в мышцах, контролируется инсулином и является неотъемлемой частью глюкозо-аланинового цикла [25]. Показано, что добавление аланина в среду инкубации для трансплантируемой печени способствует в последующем пересадке органа и снижает частоту осложнений [26]. Поэтому концентрация этих аминокислот в плазме наиболее чувствительна к нутриентному и гормональному статусу: голодание, диабет, увеличение в рационе количества белка вызывают прирост их концентрации в плазме, а гиперинсулинемия, цирроз, белковая недостаточность, наоборот, снижают их уровень [27]. Уровень АРУЦ, тем самым, может лимитировать биосинтез аланина и глюконеогенез в печени и в целом регулировать глюкостат. Показано, что около 1/5 азота аланина в артериальной крови "лейцинового" происхождения. Через функционирование глюкозо-аланинового цикла осуществляется взаимосвязь белкового и углеводного обменов: теоретически более 25% углеродного скелета мышечной глюкозы утилизируется в биосинтезе пирувата, а аминокислоты АРУЦ, активно катаболизирующиеся в мышцах, используются через образование аланина для синтеза мочевины в печени. Метку из ¹⁵N-лейцина находят в аланине уже через 30 минут после введения изотопа *in vivo*, а радиоизотопное равновесие пулов этих аминокислот наступает через 6-7 часов [25,28,29].

При заболеваниях, сопровождающихся поражением печени и снижением активности процессов окисления других субстратов, за счет окисления АРУЦ в мышцах и глюконеогенеза в почках организм на 30-40% может удовлетворять свои энергетические потребности [3,20]. Активация утилизации АРУЦ на фоне их недостаточного поступления в таких ситуациях приводит к снижению их уровня в плазме крови. С другой стороны, раннее энтеральное питание после операций на органах брюшной полости способно повысить уровни АРУЦ в воротке крови [30]. Все вышперечисленное послужило основанием для разработки и применения для парентерального питания в гепатологии специализированных аминокислотных смесей, обогащенных АРУЦ. Теоретически их назначение при печеночной патологии обос-

новано катаболической направленностью обменных процессов, способностью этих аминокислот активизировать биосинтез белка и устранять аминокислотный дисбаланс [31].

Транспорт АРУЦ внутрь клетки осуществляется L-системой, функционирование которой определяет также поступление ароматических аминокислот и метионина. Перечисленные аминокислоты конкурируют между собой в процессе переноса внутрь клетки и сродство системы транспорта лимитировано концентрацией каждой из них [21]. В результате того, что клиренс ароматических аминокислот печени (*благодаря наличию специальных ферментных систем*) достигает в норме 80-100% (для сравнения – клиренс аланина, глицина, пролина и аргинина равен приблизительно 20-40%), при ее поражении уровень указанных аминокислот увеличивается в плазме крови. Сами ароматические аминокислоты, кроме того, влияют на прохождение целого ряда других аминокислот через *гепатоцеллюлярную* мембрану и усугубляют тем самым возникающий аминокислотный дисбаланс [32].

Нарушения в утилизации АРУЦ и ААК печени при ее различных заболеваниях дали основание для количественной оценки дисаминоацидоземии использовать молярное соотношение АРУЦ/ААК (*индекс Фишера*), который в норме равен 3-3,5 [33]. Кроме того, поскольку печень является основным местом метаболизма ААК, в этих случаях снижается скорость гидроксирования фенилаланина. Коэффициент гидроксирования (*соотношение фенилаланин/тирозин*), равный в норме 0,8-0,96, повышается при печеночной патологии, достигая значений 1,2-1,4 [33]. Таким образом, дисбаланс между печеночным клиренсом и периферической утилизацией АРУЦ и ААК является одним из признаков патологии печени.

Повышение уровня циркулирующего в крови метионина, снижение его клиренса печени при экзогенных нагрузках этой аминокислотой на фоне практически неизменного содержания гомоцистеина, гомосерина и цистатионина отчетливо коррелирует с клиническими проявлениями заболеваний, сопровождающихся нарушением функций печени. При поражении печени в крови больных определяют, кроме того, снижение концентрации важнейшего продукта деградации метионина – цистеина [31,34,35]. Только печень, благодаря наличию в ней двух различных по активности изоформ SAM-синтазы может адаптироваться к деградации метионина в условиях повышения его уровня в крови и тканях. Поэтому при заболеваниях печени токсичность метионина резко увеличивается [36–38]. Ингибирование активности этого фермента находят практически всегда при экспериментальном моделировании поражений (острые или хронические гепатиты, циррозы, холестаза) и в биоптатах печени пациентов с гепатобилиарной патологией [14,39–41]. В норме в печени людей в SAM-синтазной реакции ежедневно образуется от 6 до 8 г S-аденозилметионина. Снижение его выработки, одновременно обедняя пул эндогенного цистеина, не только усугубляет отрицательный азотистый баланс, развивающийся в результате дисфункции печени, но и препятствует протеканию реакций детоксикации. Последние, как известно, связаны с процессами трансметилирования, в которых S-аденозилметионин играет роль донора CH_3 -групп [42], а также с образованием глутатиона, для синтеза которого необходим цистеин [43]. Активность SAM-синтазы и уровень глутатиона в цитозоле печени высокодостоверно положительно коррелируют, поскольку он защищает реакционноспособные SH-группы фермента от окисления. Снижение содержания глутатиона инактивирует фермент и также препятствует нормальной утилизации метионина. Сам цистеин становится относительно незаменимым, и положительный эффект в создавшейся ситуации, казалось бы, может достигаться дополнительным введением в организм этой аминокислоты (*"метионин-сберегающий эффект"*) или глутатиона [44]. Последнему препятствует не только относительно высокая токсичность цистеина, но и его плохая проницаемость, как и глутатиона, через гепатоцеллюлярную мембрану. Процессы транспорта цистеина в клетку ограничиваются и снижением активности глутатионредуктазы, а ресинтез глутатиона из предшественников – ингибированием глутатионсинтазы [45]. Альтернативным выходом из метаболической последовательности *"порочного круга"* может быть применение малотоксичных синтетических предшественников цистеина, легко проникающих в гепатоциты: 2-оксотиазолидин-4-карбоксилата, при введении которого *in vivo* в крови и печени значительно увеличивается содержание глутатиона, цистеина и его метаболитов (*цис-*

теата, таурина). В отдельных экспериментах на животных показано, что внутрибрюшинное введение им восстановленного глутатиона в дозе 1 ммоль/кг через 2 часа сопровождается увеличением уровня этого соединения в крови и желчи [41], а ацетил-цистеин или его производные действовали в качестве "ловушек" свободных радикалов при активации перекисного окисления на фоне холестаза [46].

Одной из основных задач медикаментозной терапии при хирургическом лечении механического холестаза является профилактика или лечение печеночной недостаточности и энцефалопатии. Летальность при развитии острой печеночной недостаточности достигает 80% [47]. Обмен белков и аминокислот при развитии печеночной недостаточности нарушается в первую очередь. Наиболее характерными его признаками является гипераммониемия, активация трансаминаз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гипоальбуминемия, угнетение синтеза гликогена, гиперглюкоземия, гиперлактат- и пируватемия [9,10,25,48–52]. В 63% случаев острая печеночная недостаточность сопровождается субклиническими формами печеночной энцефалопатии. В патогенезе последней нарушению обмена аминокислот также отводится ведущее место [53]. Так, в 29% случае при развитии острой печеночной недостаточности отмечается азотемия [10,54–56], в плазме крови увеличено содержание аммиака, а в цереброспинальной жидкости – глутамина, что указывает на накопление аммиака в мозге. В крови увеличивается соотношение концентрации ААК/АРУЦ, что облегчает их проникновение в мозг вследствие ослабления конкуренции за общие транспортные площадки [20,57]. Повышение уровня аммиака в мозге активирует гликолиз и ингибирует цикл трикарбоновых кислот, вызывая снижение энергопродукции, происходит нарушение образования возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) в нейронах и отток их в глиальный компартмент с формированием там в процессе обезвреживания аммиака избытка глутамина. Кроме того, это приводит к нарушению синтеза ГАМК. Эффекты аммиака в мозге потенцируются нейротоксическими продуктами, избыточно накапливающимися в печени и крови: меркаптанами – продуктами метаболизма метионина в кишечнике, и свободными фенолами, образующимися при распаде ароматических аминокислот [58]. Одновременно на фоне избытка ААК в мозге снижается образование истинных (*дофамина, норадреналина, адреналина*) и активируется наработка ложных (октопамина, фенилэтиламина) нейротрансмиттеров. Конечным результатом перечисленных метаболических нарушений является дисфункция ЦНС с преобладанием процессов торможения [17,57,59].

Пероральное применение для коррекции межуточного обмена и фонда свободных аминокислот до 40 г смеси АРУЦ в течение 5 дней повышало их уровень, одновременно снижая содержание ААК в плазме крови пациентов с печеночной недостаточностью. Эффективность указанной терапии при острой форме энцефалопатии была сомнительной. Напротив, при хронической печеночной недостаточности добавление АРУЦ в количестве 20-60 г в диету больных на протяжении от 2-х до 12 недель индуцировало тенденцию к нормализации большинства исследованных показателей-маркеров функционального состояния печени [2]. Доказана целесообразность применения АРУЦ при субклинических формах печеночной энцефалопатии, а также оправдано их назначение при любых катаболических состояниях: в после-операционном периоде они стимулируют биосинтез белка в мышцах и печени и ингибируют протеолиз, уменьшают отрицательный азотистый баланс [22,25,60–62].

В 80-е годы был создан ряд узкоспециализированных аминокислот направленного действия, отличающихся высоким (*до 40% от суммарного количества*) содержанием АРУЦ и сниженным до минимального уровня (2-6%) количества ААК, метионина и гистидина; в таких смесях уменьшают до 8% концентрацию глицина, поскольку последний является одной из "аммонийных" аминокислот и выполняет в ЦНС функции тормозного нейромодулятора [25, 63], а для активации детоксикации и мочевинообразования в них увеличивали до 13% содержание аргинина (*F0-80 или гепатамин, Аминотерил-Гепат, Левамин-Гепат, Нер-OU*). Их назначение расценивается большинством специалистов как оправданный метод выбора [21,25, 64].

Поиск путей нормализации обмена серусодержащих аминокислот в последнее десятилетие привел к применению для терапии печеночной патологии S-аденозилметионина (SAM) [37, 65,66]. Было установлено, что около половины суммарного пула метионина у человека катаболизируется в печени, причем 80% его превращается в SAM [67]. Последний метилирует не только белки, гистоны, биогенные амины и гормоны, но и фосфолипиды клеточных мембран [68], в частности, участвует в *превращении* фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин [69]. S-аденозилметионин способен увеличивать текучесть мембран гепатоцитов, базолатеральных и каналикулярных мембран, участвующих в процессах секреции желчи и транспорте желчных солей [70–73]. При пероральном приеме в дозе 1,6 г. в день 220 пациентами с проявлениями длительного (*более месяца*) холестаза на фоне двукратного повышения уровня прямого и непрямого билирубина, АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы в плазме крови, отмечалось не только улучшение субъективного статуса, но и нормализация перечисленных показателей [37,65,66]. Назначение S-аденозилметионина в дозе 800 мг. в день в течение недели нормализовало индекс насыщения холестерина, предупреждало развитие холестеровых камней и внутрипеченочный холестаз у беременных, индуцируемый эстрогенами [74]. Эффективность препарата на фоне снижения показателей ишемии была показана даже при трансплантации печени [75]. Отрицательный азотистый баланс, снижение уровня цистеина, глутатиона и таурина в плазме крови больных на фоне цирроза и холестаза корригируется экзогенным введением SAM или его солей [73, 76]. Гепатопротекторное действие SAM, оцениваемое по повышению уровня глутатиона и улучшению макро- и микроструктуры печени, отмечено на фоне гепатотоксического действия парацетамола или галактозамина [74].

Поводом для применения таурина при заболеваниях печени послужило сравнительно давно установленная способность этого соединения образовывать парные желчные кислоты. При содержании крыс на высокожировой диете с добавкой таурина последний подавляет подъем холестерина в печени, ингибируя его кишечную абсорбцию. Таурин активировал транспорт холестерина из крови и его метаболизм до желчных кислот [77,78]. Экскреция таурина происходит в основном с желчью, а образование таурохолатов - единственная реакция, где таурин выступает в качестве субстрата. Он конъюгирует и с ксенобиотиками (*чаще - с органическими кислотами*) [79,80].

В норме в желчи человека соотношение глицина к таурину колеблется в пределах от 2 до 6 [81], а назначение таурина в дозах от 3 до 15 г. в день значительно уменьшает этот показатель. На фоне гепатита, цирроза и желтухи соотношение в желчи уровня глицина к таурину значительно увеличивается и возвращается к норме при назначении таурина [79,82]. Гепатопротекторное действие таурина было показано также при введении в организм избытка эндогенных токсинов (*литохолевая кислота*) или на фоне экспериментального поражения печени солями аммония, четыреххлористым углеродом, фосфором или этиловым спиртом. Характерная для этих ситуаций гипертауринурия в 70-е годы дала основание группе итальянских исследователей [83,84] включить в состав пероральных гепатопротекторных средств, содержащих витамины группы В и нуклеотиды, таурин. В 1989 г. в США защищена патентом многокомпонентная гепатопротекторная смесь для перорального приема, состоящая из таурина, водорастворимых витаминов и микроэлементов [85].

Исследование молекулярных механизмов гепатопротекторного действия таурина доказало возможность его участия в окислительно-восстановительных реакциях: таурин хлорируется, нейтрализуя HOCl, образующуюся в процессе реакций перекисного окисления, связывает гидроксильные радикалы [86, 87]. Таурин рассматривается как тотальный антагонист Ca²⁺ [88], способный увеличивать иммобилизацию последнего на мембранах клеток и одновременно обеднять его цитоплазматический пул. Антихолестатический и гепатозащитный эффекты таурина вполне могут быть обусловлены связыванием желчных кислот: именно литохолат и его дериваты действуют как Ca²⁺-ионофоры [89].

В клинике и эксперименте получены доказательства возможности нормализации аминокислотного дисбаланса в ц.н.с. дополнительным введением таурина [79]. Показано, что сама структура фонда свободных аминокислот плазмы крови и печени в значительной мере определяется содержанием таурина. В первую очередь это относится к прямой зависимости от уровня таурина концентраций АРУЦ, ССА и гликогенных (*аланина, серина*) аминокислот [90, 91].

Широкое клиническое применение парентерального питания стало возможным только во второй половине XX века после создания специальных препаратов. В годы Второй мировой войны А. Wretlind разработал первый препарат для внутривенного введения на основе гидролизата казеина - "*Аминозол*" [92]. После разработки и внедрения в клиническую практику метода центральной венозной катетеризации стало возможным внутривенное введение высококонцентрированных (20-50%) растворов глюкозы, аминокислотных смесей и жировых эмульсий, т.е. проведение полного парентерального питания [93].

При парентеральном питании пути метаболических превращений существенно видоизменяются. Так, при внутривенном введении синтетических аминокислот в энтероцитах не происходит переаминирования глутаминовой и аспарагиновой аминокислот [94]. Ароматические аминокислоты (*фенилаланин* и др.) попадают в общий кровоток, минуя систему воротной вены, и не подвергаются биотрансформации в печени [5,95]. С другой стороны, белковые гидролизаты и белоксодержащие препараты крови (*альбумин, протеин, плазма*) при внутривенном введении вначале проходят длительный (*от 20 до 60 суток и более*) путь расщепления до аминокислот и только затем используются для синтеза белков или покрытия метаболических потребностей организма [96,97]. В последнее время показано, что ни цельная кровь, ни ее препараты и компоненты (*плазма, альбумин, протеин, эритроцитарная масса и др.*) не являются средствами парентерального белкового питания [5,87,96,98]. Плазменные белки (*альбумины, глобулины*) не могут проникать в клетку без предварительного расщепления их до свободных аминокислот, не содержат изолейцина и триптофана. В большом числе случаев (*от 0,5 до 12%*) при их введении наблюдались различные посттрансфузионные реакции [96, 99]. Относительно невысокая биологическая ценность белковых гидролизатов, а также их несбалансированность по аминокислотному составу привели исследователей к необходимости поиска других, наиболее приемлемых источников азота для парентерального белкового питания [100,101].

Установлено, что для синтеза белка на каждый грамм введенного азота требуется 150-200 небелковых килокалорий. Источниками энергии являются углеводы, спирты и жиры. Азотсберегающий эффект их начинает проявляться при поступлении в организм не менее 600 ккал в сутки [5]. Преимущество спиртов перед моносахаридами в качестве углеводных компонентов состоит также в возможности введения их вместе с растворами аминокислот, т.к. они не взаимодействуют друг с другом (*в отличие от глюкозы*) [102].

Метаболические потребности организма пациентов с патологией печени отличаются от потребностей здоровых лиц. На фоне существенного снижения содержания аминокислот с разветвленной цепью (*лейцина, изолейцина, валина*) значительно возрастает концентрация в крови так называемых ароматических аминокислот (*фенилаланина, триптофана, тирозина и гистидина*), а также метионина [103]. При развитии портально-печеночной недостаточности ведущую роль в генезе энцефалопатии и комы играют как поступающие непосредственно в кровоток продукты белкового катаболизма (*аммиак*), так и другие токсические вещества энтерогенного происхождения: фенолы, ароматические и аммионогенные аминокислоты, жирные кислоты с короткой цепью, меркаптаны и эндотоксины [104,105].

Целями нутриционной поддержки пациентов с заболеваниями и нарушениями функции печени и желчевыводящих путей являются:

- компенсация белковых и энергетических потребностей организма;
- нормализация метаболических изменений, обусловленных нарушением функции печени;
- улучшение регенерации клеток печени;

– предупреждение и лечение печеночной энцефалопатии (*портально-печеночной недостаточности*).

При тяжелых гепатитах и циррозах печени азотистый баланс организма пациентов становится отрицательным, но не вследствие больших катаболических потерь, а по причине нарушенной синтеза белка. Потребности организма пациентов в белке при заболеваниях печени составляют 1–1,2 г/кг массы тела в сутки, а при наличии печеночной энцефалопатии или ее угрозе – 0,5–0,6 г/кг в сутки. Энергетические потребности организма составляют в среднем 30–35 ккал/кг в сутки, увеличиваясь после оперативных вмешательств и при гнойно-септических осложнениях до 40–45 ккал/кг в сутки.

Особенностью метаболизма пациентов с патологией печени является низкая толерантность к глюкозе на фоне гиперинсулиемии и снижение дыхательного коэффициента до 0,75. При циррозах печени и тяжелых гепатитах значительно усилен липолиз, что приводит к повышению содержания в крови свободных жирных кислот, глицерина и кетоновых тел [106].

По данным зарубежных исследователей, применение специализированных аминокислотных смесей в течение 2 недель нормализует аминокислотный состав плазмы крови у больных с гепатитами и циррозами печени [107] АРУЦ могут назначаться пациентам с энцефалопатией и непереносимостью цельного белка, что позволяет обеспечить положительный азотистый баланс [108].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Combination of recombinant human growth hormone and glutamine-enriched total parenteral nutrition to surgical patients: effects on circulating amino acids / O. Kolstad, T.G. Jenssen, O.C. Ingebretsen, [et al.] // Clin. Nutr. 2001.–V. 20, N.6.–P.503-510.
2. Западнюк, В.И. Аминокислоты в медицине / В.И. Западнюк, Л.П. Купраш, М.С. Заика // Киев: Здоров'я. – 1982. – 200 с.
3. Amino Acids (Chemistry, Biology, Medicine) / Eds. C. Lubec, J.A. Rosental // N.Y.: Escom. – 1990. - 1196 p.
4. Парентеральное питание в хирургии / Н.Т. Терехов, Г.Н. Липман, Н.Е. Повстяной, А.Ф. Грибовод // Киев: Здоров'я. – 1984. – 192с.
5. Вретлинд, А. Клиническое питание / А. Вретлинд, А. Суджян // Стокгольм – Москва: Каби-Витрум. – 1990. – 355с.
6. Blackburn, G.L. Amino Acid Metabolism and medical applications / G.L. Blackburn, J.P. Grant, V.R. Yoring // London: J. Wright Inc. – 1983. — 520 p.
7. Аминокислоты и их производные в регуляции метаболизма / А.А. Кричевская, А.И. Лукаш, В.С. Шугалей, Т.И. Бондаренко. Под ред. З.Г. Брновицкой // Ростов: "Ростовский университет". – 1983. – 110с.
8. Вретлинд, А. Общие аспекты парентерального питания больных со злокачественными новообразованиями / А. Вретлинд // Вестник АМН СССР. – 1985. – №7. – С. 7-14.
9. Аншелевич, Ю.В. Клиническая гепатология / Ю.В. Аншелевич, А.Ф. Блюгер, Х.М. Векслер // Рига: Звайгзне. – 1975. – 410 с.
10. Haussinger, D. Nitrogen metabolism in liver: structure and functional organization and physiological relevance / D. Haussinger // Biochem. J. – 1990. – V. 267. – P. 281-290.
11. Pathophysiology and clinical basis of chronic liver disease / S. Wagner, H.U. Lautz, M.J. Muller, [et al.] // Klin. Wochenschr. – 1991. – V. 69, N. 3. – P.112–120.
12. Pathophysiology of the liver / Ed. P. Gentini, M.U. Dianzani // N.Y.: Exc. Med. - 1988. - 585 p.
13. Sholmerich, J. Etiology and Pathophysiology of Chronic Liver Disorders / J. Sholmerich, A. Holstege // Drugs.- 1990. – V. 40, N. 3. – P. 3–22.
14. Sulfur amino acid metabolism in hepatobiliary disorders / J. Martensson, U. Foberg, A. Fryden, [et al.] // Scand. J Gastroenterol. – 1992. – V. 27, N. 5. – P. 405–411.

15. Martensson, J. Metabolic effects of amino acid solutions on severely burned patients: with emphasis on sulfur amino acid metabolism and protein breakdown / J. Martensson, J. Larsson, B. Schildt // *J. Trauma*. – 1985. – V. 25. – P. 427–432.
16. Дружинина, Э.И. Свободные аминокислоты сыворотки крови при заболеваниях желчных путей / Э.И. Дружинина // *Вопр. охраны матер. и детства*. – 1980. – Т.25, №4. – С. 71–74.
17. Bernardini, P. Amino acid imbalance and hepatic encephalopathy / P. Bernardini, E. Fisher // *Ann. Rev. Nutr.* – 1982. – V.2. – P. 4–9.
18. Reichen, J. Cholestasis / J. Reichen, F.R. Simon. Ed. I.M. Arias // *The liver biology and Pathobiology*. – N.Y. – 1988. – P. 1105- 1124.
19. Wright's Liver and Biliary Disease (Pathophysiology, Diagnosis and Management) / Eds: G.H. Millward-Sadler, R. Wright, M.J.P. Arthur // 1992. – V. 1–2. – 1540 p.
20. Bender, D.A. Amino Acid Metabolism / D.A. Bender // N.Y.: J. Willey & Sons. – 1975. – 234 p.
21. Daul, H.S. Regulation of branched chain amino acid catabolism / H.S. Daul, S.A. Adibi // *Branched Chain & Keto acid in Health and disease*. – Basel. – 1984. – P. 182-219.
22. Metabolism and Clinical Implications of Branched Chain Amino and Keto Acids / Eds. M. Walser, J.R. Williamson // N.Y.: Elsevier. – 1981. – 465 p.
23. Holocek, M. Branched Chain Keto Acids Oxidation in Rat Liver and Muscle after Partial Hepatectomy / M. Holocek, I. Tilser, R. Rysava // *J. of Hepatology*. – 1993. – V. 18, suppl.1 – p. S131.
24. Paul, H.S. Regulation of Branched Chain Amino Acids Catabolism / H.S. Paul, S.A. Abidi // *Branched Chain and Keto Acids in Health and Disease*. – N.Y., 1984. – P. 182-219.
25. Цацаниди, К.Н., Манукян Г.В. Метаболическая основа белково-энергетической недостаточности и роль питательной поддержки у больных циррозом печени / К.Н. Цацаниди, Г.В. Манукян // *Хирургия*. – 1990. – № 4. – С.137–145.
26. Protective Effect of Alanine Against Graft Failure of Transplanted Livers from Fasted Rats / R. Adam, I. Astarcioglu, J.L. Dimicoli, [et al.] // *J. of Hepatology*. – 1993. – V. 18, suppl. 1. – P. 66–72.
27. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. / Дж. Теппермен, Х. Теппермен // М.: Мир. – 1989. – 653 с.
28. Шарманов, Т.Ш. Синтез, транспорт и утилизация аланина (аланин-глюкозный цикл) / Т.Ш. Шарманов, Э.К. Мухамеджанов // *Вопр. мед. химии*. – 1981. – Т.27, № 3. – С. 300-310.
29. Snell, K. Gluconeogenesis and muscle alanine synthesis / K. Snell, D.A. Duff // *Biochem. Soc. Trans.* – 1981. – V. 9, N. 2. – P. 309–317.
30. Moss, G. Postoperative enteral hyperalimentation results in earlier elevation of serum branched-chain amino acid levels / G. Moss, E.D. Naylor // *Am. J. Surg.* 1994. – V. 168, N. 1. – P. 33–35.
31. Aebi, S. Hepatic Glutathione is regulated by the availability at Cysteine and not by feedback inhibition / S. Aebi, B.H. Lautenburg // *J. of Hepatol.* – 1991. – V. 13, N. 2. – P. 3–9.
32. Pogson, C.I. Regulation of hepatic aromatic acid metabolism / C.I. Pogson, M. Salter, R.G. Knowles // *Biochem. Soc. Trans.* – 1986. – V. 14, N. 6. – P. 999–1001.
33. Жадкевич, М.М. Аминокислоты плазмы крови у больных перитонитом. Значение индекса Фишера / М.М. Жадкевич, Л.А. Баранова, Д.В. Матвеев // *Лаб. дело* – 1989. – №2. – С. 29-32.
34. Cooper, A.J.L. Biochemistry of sulfurcontaining amino acids / A.J.L. Cooper // *Ann. Rev. Biochem.* – 1983. – V. 52. – P. 187–222.
35. Dupre, S. Cysteine as precursor and sulfur donor in the biosynthesis of natural sulfur containing compounds / S. Dupre, G. Spoto, S.P. Solinas. Ed. A.R. Liss // *Sulfur Amino Acids: Biochemical Aspects*. – N.Y. – 1983. – P. 343–353.

36. Bauman, P.F. The effect of dietary protein and sulfur-containing amino acids on hepatic glutathione concentration and glutathione-dependent enzyme activities in the rat / P.F. Bauman, T.K. Smith, T.M. Bray // *Can. J. Physiol. Pharm.* – 1988. – V. 66. – P. 1048–1052.
37. Chawla, R.K. Biochemistry and Pharmacology of SAM and rationale for use in liver disease / R.K. Chawla, H.L. Bankovsky, J.T. Calambos // *Drugs.* – 1990. – V. 40, N. 3. – P. 98–110.
38. Friedel, H.A. S-adenosyl-L-Methionine / H.A. Friedel, K.L. Goa., P. Bentfield // *Drugs.* – 1989. – V. 38, N. 3. – P. 389–416.
39. Kaye, G.L. Metabolism of Exogenous SAM in patients with liver disease / G.L. Kaye // *Drugs.* – 1990. – V. 40, N. 3. – P. 124–128.
40. Mato, J.M. Impairment of Methionine metabolism in liver disorders / J.M. Mato, F. Corrales, P. Ortiz. Eds.: J. Rodes, V. Aroyi // *Doyma.* – 1992. – P. 368–373.
41. Meister, A. Intracellular cysteine and glutathione delivery systems / A. Meister // *J. Amer. Coll. Nutr.* – 1986. – V. 5, N. 2. – P. 137–151.
42. Stramentinoli, G. Various pharmacology aspects of SAM: an overreview / G. Stramentinoli // *Cell. Biol. Rev.* – 1987. – V. 2, N. 1. – P. 67–80.
43. Altomare, E. Decrease of hepatic glutathione levels during non-alcoholic liver injury / E. Altomare, G. Vendeniale, G. Palasciano. Eds.: P. Gentilini, M.U. Dianzani // *Pathophysiology of the liver.* – N.Y. – 1988. – P. 131–137.
44. Meier-Abt, P.J. Cellular mechanisms of Intrahepatic Cholestasis / P.J. Meier-Abt // *Drugs.* – 1990. – V. 40, N. 3. – P. 84–97.
45. Ballatori, N. Hepatic transport and interorgan metabolism of Glutathione / N. Ballatori // *Biol. Chem.* – 1990. – V. 371. – P. 291–305.
46. Kircheis, G. Comparison on the Radical Scavenger Properties of Acetyl-Cystein and N-Acetyl-Homocystein-Thiolacton in Acute Liver Injury / G. Kircheis, I. Bohme, R. Nilius // *J. of Hepatology.* – 1993. – V. 18, suppl. 1. – P. S64.
47. Моргулис, М.С. Интенсивная терапия больных с острой печеночной недостаточностью / М.С. Моргулис, Е.А. Ефимов, Л.А. Айдрейман // *Усп. гепатол.* – 1990. – вып. 15. – С. 366–372.
48. Гальперин, Э.И. Недостаточность печени / Э.И. Гальперин, М.И. Семендяева, Е.Н. Неклюдова // *М.: Медицина.* – 1978. – 328 с.
49. Гарелик, П.В. Пути повышения эффективности хирургического лечения больных с различными формами холестаза / П.В. Гарелик // *Авт. дис. ... докт. мед. наук.* – Москва – 1991. – 46 с.
50. Activite seric l'aspartate aminotransferase mitochondriale et cholestase hepatique / P. Hanny, O. Ink, S. Goenner, [et al.] // *Gastroenterol. et Clinic. Biologie.* – 1989. – V. 13. – P. 66–70.
51. Bankowski, E. Changes in hepatic collagen metabolism induced by the cholestasis / E. Bankowski // *XII Bialostok Liver Day.* – 1993. – p.6.
52. Buehler, H. Cholestasis in alcoholic pancreatitis. Diagnostic value of the transaminase ratio for differentiation between extra- and intra-hepatic cholestasis / H. Buehler, R. Muench, M. Schmid // *Scand. J. of Gastroenterol.* – 1985. – V. 20. – P. 851–856.
53. Грицук, С.Ф. Синдром аминокислотного дисбаланса (энцефалопатия) и метаболическая дисфункция при критических состояниях в хирургии / С.Ф. Грицук, В.М. Безруков // *Вестн. Интенсивной терапии.* – 2004. – № 2. – С. 10–13.
54. Determinants of hepatic function in liver cirrosis in the rat multivariant analysis / J. Reichen, B. Egger, N. Ohara, [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 1988. – V. 82, N. 6. – P. 2069–2076.
55. Hamberg, O. Effects of Glucose on Hepatic Conversion of Amino-N to Urea-N in Cirrhosis / O. Hamberg, H. Vistrup // *J. of Hepatology.* – 1993. – V. 18, suppl. 1. – P. S64.
56. Reichen, J. Expansion of the amino acid pool changes the biliary transport characteristics of centrizonal hepatocytes / J. Reichen, M. Le // *Experientia.* – 1989. – V. 45, N. 2. – P. 115–211.

57. Zenezoli, M.L. Pathophysiology of hepatic encephalopathy / M.L. Zenezoli. Eds.: J. Rodes, V. Arroyo // *Therapy of Liver Disorders*. – Doyma. – 1992. – P. 270–276.
58. Yurdaydin, C. The Role of the Opioid System in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy / C. Yurdaydin, E.A. Jones, A.S. Basile // *J. of Hepatology*. – 1993. – V. 18, N. 1. – P. 58–65.
59. Noguchi, Y. Pre- and postoperative nutritional management in patients with obstructive jaundice caused by biliary tract disease / Y. Noguchi, T. Noguchi, R. Mizumoto // *Nippon. Rinho*. – 1991. – V. 49. – P. 494–498.
60. Bazon, P. Plasmapheresis and BCAA in the therapy of hepatic encephalopathy / P. Bazon // *Therapy of Hepatobiliary Diseases*. – Halle. – 1990. – P. 29.
61. Erikson, L.S. BCAA in the treatment of hepatic encephalopathy / L.S. Erikson. Eds. J. Rodes, V. Arroyo // *Therapy of liver diseases*. – Doyma. – 1992. – P. 292–301.
62. Fiacadori, F. Oral dietary supplementation by BCAA in cirrotics with negative nitrogen balance / F. Fiacadori, F. Ghinneli, G. Pedritti // *Frontiers of Gastrointestinal Res*. – 1986. – V. 9. – P. 227–235.
63. Туряница, И.М. Адаптивная перестройка резервов свободных аминокислот в ткани головного мозга белых крыс после парентерального введения отдельных аминокислот и смеси альвезин "новый" / И.М. Туряница // *Нейрохимия*. – 1987. – Т.6, №3. – С. 465–466.
64. Increased dietary branched-chain amino acids do not improve growth in developing rats with chronic biliary obstruction / S.A. Weisdorf, N. Hamel, N.E. Pierpont, [et. al.] // *J. Nutr*. – 1991. – V. 121, N. 9. – P. 1447–1453.
65. Everson, G.T. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: Treatment with S-adenosylmethionine / G.T. Everson, D. Ahnen, P.C. Harper // *Gastroenterol*. – 1989. – V. 96. – P. 1354–1357.
66. Oral SAM in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis / M. Frezza, K. Surrenti, J. Manzillo, [et al.] // *Gastroenterol*. – 1988. – V. 99. – P. 211–215.
67. Kurijama, K. Sulfur Amino Acids: Biochemical and Clinical Aspects / K. Kurijama, R.J. Huxtable, H. Iwata // *Tokyo*. – 1982. – 485 p.
68. Ortiz, P. Phospholipid methylation and SAM synthesis in human liver cirrosis / P. Ortiz, D.A. Martin, C. Cabrero // *Cell Biol. Rev*. – 1987. – V. 2. – P. 59–66.
69. Osman, E. S-adenozyl-L-metionine – a new therapeutic agent in liver disease? / E. Osman, J.S. Owen, A.K. Burroughs // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 1993. – V. 7, N. 1. – P. 21–28.
70. Blitzer, B.L. Cellular mechanisms of bile formation / B.L. Blitzer, J.L. Boyer // *Gastroenterology*. – 1982. – V. 82. – P. 346–357.
71. Coleman, R. Biochemistry of bile secretion / R. Coleman // *Biochem. J*. – 1987. – V. 244. – P. 249–261.
72. Efficacy of parenteral SAM in a case of intrahepatic cholestasis, induced by total parenteral nutrition / C. Placencia, M.A. Careia, C. Torres, [et al.] // *J. Hepatol*. – 1991. – V. 13, N. 2. – P. 104–110.
73. Mechanisms and consequences of the imparied trans-sulfuration pathway in the liver deasese: path I. Biochemical applications / M.M. Yose, F. Corales, A. Martin-Duce, [et al.] // *Drugs*. – 1990. – V. 40, N. 3. – P. 58–64.
74. Boelsterli, U.A. Modulation by S-adenosyl-L-methionine of hepatic Na,K-ATPase, membrane fluidity, and bile flow in rats with ethinyl estradiol- induced cholestasis / U.A. Boelsterli, G. Rakhit, T. Balazs // *Hepatology*. – 1983. – V.3. – P. 12–17.
75. Dunne, J.B. Benefit of S-Adenosylmethionine After Sequential Cold and Warm Hepatic Ischaemia is Derived from Three Separate Treatment Stages / J.B. Dunne, M. Davenport, R. Williams // *J. of Hepatology*. – 1993. – V.18, Suppl. 1. – P. S66.
76. Hepatic Glutathione Homeostasis After Glutathione Administration in the Rat / G. Vendemiale, P. Angelini, F. Cirelli, E. Altomare // *J. of Hepatology*. – 1993. – V. 18. – suppl.1. – P. 184.

77. Нефёдов, Л.И. Метаболизм таурина у млекопитающих / Л.И. Нефёдов // Весці АН БССР. – 1990. – № 5. – С. 99–106.
78. Wright, C.E. Taurine: biological update / C.E. Wright, H.H. Tallan, Y.Y. Lin // *Ann.Rev.Biochem.* – 1986. – V. 55. – P. 427–453.
79. Нефёдов, Л.И. Проявления биологической активности таурина (обзор) / Л.И. Нефёдов // Весці АН Беларусі. – 1992. — № 3–4. — С. 99–106.
80. Hayes, K. Taurine in metabolism / K. Hayes, J.A. Sturman // *Ann. Rev. Nutr.* – 1981. – V. 1. – P. 401–425.
81. The effect of taurine on the cholestatic potential of sulfuraited lithocholate and its conjugates / D.C. Belli, C.C. Roy, L.A. Fourniet, [et al.] // *Liver.* – 1991. – V. 11, N. 3. – P. 81–89.
82. Bellentani, S. Taurine increases bile acid pool size and reduced bile saturation index in the hamster / S. Bellentani, M. Pecorari, P. Cardoma // *J. Lipids Res.* – 1987. – V. 28, N. 9. – P.1021–1027.
83. Jurgens, P. Taurine: a new aspect and role for the parenteral nutrition / P. Jurgens // *Int. Therap.* – 1988. – V. 15, N. 3. – P. 129–136.
84. The effect of total parenteral nutrition on taurine / M.H. Malloy, G.E. Gaul, W.C. Heird, [et al.] Eds. D. Cavalini., D.K. Gaul, V. Lappia // *Natural sulfur compounds: novel biochemical and structural aspects.* – N.Y. – 1980. – P. 245–252.
85. Human nutritional compounds containing taurine and vitamins and/or minerals: Pat. 4751085 USA/Gaul G.E. – 5 p.
86. Azuma, J. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their precursors / J. Azuma, B. Halliwell, B.M. Haey // *Biochem. J.* – 1988. – V. 256, N. 1. – P. 251–255.
87. Pasantes-Morales, H. Taurine protection of lymphoblastiod cells from iron – iron-ascorbate induced damage / H. Pasantes-Morales, C.E. Wright, G.E. Gaul // *Biochem. Pharmacol.* – 1985. – V. 34, N. 12. – P. 2205–2207.
88. Гуревич, В.С. Таурин и функция возбудимых клеток / В.С. Гуревич // Л.: Наука. – 1986. – 108 с.
89. Hepatotoxic bile acids increase cytosolic Ca²⁺ activity of isolated rat hepatocytes / M.S. Anwer, L.R. Engelking, K. Nolan, [et al.] // *Hepatology.* – 1988. – V. 8. – P. 887–891.
90. Liver membrane composition after short-term parenteral nutrition with and without taurine in guinea pigs: the effect to taurine / F. Giertin, C.C. Roy, G. Lepage, [et al.] // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1993. – V. 203, N. 4. – P. 418– 423.
91. Nutritional requirement of taurine in patients receiving long-term parenteral nutrition / H.S. Gegel, M.E. Ament, M.D. Heckenlively, [et al.] // *The New Engl. Jorun. Med.* – 1985. – V. 312, N. 3. – P. 142–146.
92. Hartman, G. History of parenteral nutrition / G. Hartman // *Bibliot. Nutr. et Dieta.* – 1985. – N. 35. – P. 1–8.
93. Parenteral hyperalimentation: metabolic problems and solutions / S.J. Dudrick, B.J. Mac Fad- yen, C.T. Van Buren, [et al.] // *Ann. Surg.* – 1972. – Vol. 176, N. 3. – P. 259–264.
94. Ленинджер, А.Л. Основы биохимии: в 3-х т.: Пер. с англ. / А.Л. Ленинджер // М.: Мир. – 1985. – Т. 2. – 358с.
95. Попова, Т.С. Парентеральное и энтеральное питание в хирургии / Т.С. Попова, Т.Ш. Тамазашвили, А.Е. Шестопапов // М.: М-СИТИ. – 1996. – 221 с.
96. Гланц, Р.М. Парентеральное питание больных / Р.М. Гланц, Ф.Ф. Усиков // М.: Медицина. – 1979. – 1240 с.
97. Хартиг, В. Современная инфузионная терапия. Парентеральное питание: Пер. с нем., 4-е изд., перераб. и расшир. / В. Хартиг // М.: Медицина, 1982. – 494 с.
98. Мокеев, И.Н. Справочник по инфузионно-трансфузионной терапии / И.Н. Мокеев // Нижний Новгород: Нижегородская гос. мед. академия. – 1996. – 217 с.

99. Кошелев, Н.Ф. Проблемы парентерального питания / Н.Ф. Кошелев // Л.: Медицина. – 1975. – 198 с.
100. Беззубик, К.В. Принципы использования аминокислотных смесей для искусственного питания / К.В. Беззубик, Т.Р. Селиверсова, Н.Н. Тишкина. Под ред. В.С. Новикова // Актуальные вопросы питания личного состава ВС РФ. – СПб.: ТМТ. – 1997. – С. 18–19.
101. Современные препараты для парентерального белкового питания и их значение / П.С. Васильев, В.В. Суздалева, Г.М. Малахова [и др.] // Современные проблемы парентерального питания: Сб. тезисов всесоюз. симпозиума. – М.: Б.и. – 1982. – С. 11–13.
102. Луфт, В.М. Нутриционная поддержка больных в клинической практике / В.М. Луфт, И.Е. Хорошилов // СПб.: ВмедА. – 1997. – 120 с.
103. Нефёдов, Л.И. Формирование фонда свободных аминокислот и их производных в условиях метаболического дисбаланса / Л.И. Нефёдов // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 03.00.04 – биохимия. – Минск. – 1993. – 34с.
104. Методы оксигенации и состояние аминокислотного спектра у больных с острой печеночно-почечной недостаточностью / Метод. рекомендации // МЗ РСФСР; Разраб. Моск. НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; Сост.: И.И. Шиманко и др. – 1989. – 12 с.
105. Руководство по гастроэнтерологии: в 3-х томах / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. – Т.2. Болезни печени и билиарной системы // – М.: Медицина. – 1995. – 527 с.
106. Костюченко, А.Л. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине / А.Л. Костюченко, Э.Д. Костин, А.А. Курыгин // СПб.: Специальная литература. – 1996. – 330 с.
107. Nutritional therapy and liver disease / A.J. McCullough, K.D. Mullen, E.J. Smanic, [et al.] // Gastroenterology Clinics of North America. – 1989. – V. 18, N. 3. – P. 619–643.
108. Шейбак, В.М. Регуляция и патофизиологическое значение метаболизма аминокислот с разветвленной углеводородной цепью: Обзор / В.М. Шейбак // Здоровоохранение. – 1999. – N. 6. – С. 27–29.

Поступила 29 апреля 2009