

## КИНЕТИКА МОЧЕВИНЫ В ОРГАНИЗМЕ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

П. Н. Савилов<sup>1,3</sup>, Т. Л. Алейникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко,  
Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И. М. Сеченова Минздрава России, кафедра биохимии,  
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>3</sup> Тамбовская Центральная районная больница,  
Россия, 392524, Тамбовская область, Тамбовский р-н, с. Покрово-пригородное, ул. Полевая, д. 4

### The Kinetics of Urea in the Body after Liver Resection in the Experiment

P. N. Savilov<sup>1,3</sup>, T. L. Aleinikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N. N. Burdenko Voronezh State Medical University,  
10, Studencheskaya Str., Voronezh 394036, Russia

<sup>2</sup> Department of Biochemistry, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991, Russia

<sup>3</sup> Tambov Central District Hospital,  
4, Polevaya Str., Pokrovsko-prigorodnoe 392524, Tambov District, Tambov Region, Russia

**Цель.** Изучить кинетику мочевины в организме после резекции печени в эксперименте

**Материал и методы.** Опыты проведены на 45 белых крысах (самках) массой 180–220 г. Резекцию печени (РП) проводили под эфирным наркозом, удаляя 15–20% от массы органа. Исследовали содержание мочевины в биологических жидкостях (артериальная кровь, кровь v. porta, v. hepatica, v. renalis, желчь холедоха, моча) и тканях висцеральных органов (щитовидная железа, легкие, сердце, печень, почки, селезенка, желудок, кишечник) на 3-и, 7-е и 14-е сутки после РП.

**Результаты.** РП, снижая концентрацию мочевины в крови v. hepatica, не приводит к аналогичным изменениям в артериальной крови. Это сопровождается увеличением ее реабсорбции в почках и повышением концентрации в крови v. porta, которое в зависимости от сроков послеоперационного периода достигается либо снижением экскреции мочевины в просвет тонкого кишечника, либо увеличением ее образования энтероцитами с дальнейшим поступлением метаболита в портальный кровоток. Если на 3-и сутки после РП поступление мочевины из гепатоцитов в желчевыводящую систему печени не изменялось, то на 7-е сутки оно увеличивалось, а на 14-е тормозилось. РП не вызывала изменения содержания мочевины в ткани желудка, но приводило к увеличению ее концентрации в ткани двенадцатиперстной и толстой кишок. Не влияя на содержание мочевины в сердечной мышце, РП вызывала увеличение ее концентрации в легких и щитовидной железе на 3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода. На фоне отсутствия аналогичных изменений в артериальной крови это указывает на стимуляцию образования мочевины клетками этих органов или на ретенционную задержку метаболита в них.

**Заключение.** РП не только изменяет кинетику мочевины в органах портальной системы, но и активирует внепеченочные механизмы, направленные на предотвращение развития дефицита мочевины в артериальной крови в результате нарушения ее поступления из оперированного органа в центральный кровоток.

**Ключевые слова:** резекция печени; мочевина; висцеральные органы; кровь; желчь; моча

**Purpose.** To study urea kinetics in the body after liver resection in the experiment

**Material and Methods.** Experiments were carried out on 45 white female rats weighing between 180 g and 220 g. Liver resection (LR) was performed under ester anesthesia, wherein 15–20% of the organ weight was removed.

Адрес для корреспонденции:

Павел Савилов  
E-mail: p\_savilov@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Pavel Savilov  
E-mail: p\_savilov@mail.ru

## Original Observations

Urea content was studied in biological fluids (arterial blood, venous – v.porta, v.hepatica, v.renalis – blood, choledochal bile, urine), and tissues of visceral organs (the thyroid gland, lungs, heart, liver, kidneys, spleen, stomach, intestine) on days 3, 7, and 14 after LR.

**Results.** LR, while reducing the urea content in the v. hepatica blood, does not lead to similar changes in the arterial blood. This is accompanied by increased urea re-absorption in kidneys and higher v.porta blood urea content, which, depending on the postoperative time, results either from reduced urea excretion into the small intestine lumen or from its greater production by enterocytes followed by metabolite intake into the portal blood flow. The urea intake from hepatocytes into the hepatic bile ducts did not change on day 3 after LR; however, it increased on day 7 and slowed down on day 14. LR caused no changes in the gastric tissues urea content; nevertheless, it led to its increased content in the duodenal and colonic tissues. Without affecting the cardiac muscle urea content, LR entailed its increase in the lungs and thyroid gland on postoperative days 3, 7, and 14. At the background of absence of similar changes in the arterial blood data indicates promotion of urea production by the cells of these organs or metabolite retention therein.

**Conclusions.** LR not only changes urea kinetics in the portal system organs, but also activates extrahepatic mechanisms aimed at preventing development of the arterial blood urea deficit because of its abnormal intake from the resected organ into the central blood flow.

**Key words:** liver resection; urea; visceral organs; blood; bile; urine

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-23-31

### Введение

Одним из конечных продуктов белкового обмена у млекопитающих является аммиак. Увеличение его концентрации оказывает токсическое действие как на клетки [1, 2], так и организм в целом [3, 4]. Одним из основных путей нейтрализации аммиака является его необратимое связывание через синтез мочевины [5], который происходит в гепатоцитах перипортальной зоны дольки печени [6], где обнаружен полный набор ферментов орнитинового цикла Кребса-Хенселяйта [1], включая аргиназу. Данный фермент катализирует последнюю реакцию цикла- гидролитическое расщепление синтезированного в нем аргинина с ресинтезом орнитина и образованием мочевины [5]. Поскольку аргиназа обнаружена не только в печени, но и других органах и тканях млекопитающих [7], то можно говорить о «внепеченочном» образовании мочевины, при котором не происходит нейтрализации аммиака. Между тем различная активность аргиназы в тканях [7], позволяет ожидать неодинаковый вклад каждого органа в формирование физиологической концентрации мочевины в крови. Однако, как это происходит в реальности у здорового и больного организма в настоящее время неизвестно. Целью настоящего исследования явилось изучение кинетики мочевины в организме после резекции печени в эксперименте.

### Материал и методы

Опыты проведены на 45 белых крысах (самках) массой 180–220 г. Резекцию печени проводили под эфирным наркозом, путем удаления электроножом части левой доли, что составляло 15–20% от массы органа. Животные были разделены на 4 серии опытов: 1 серия – интактные животные (норма), 2, 3 и 4 серии – животные исследованные, соответственно, на 3-и, 7-е и

### Introduction

One of the end products of protein metabolism in mammals is ammonia. The increase in its concentration has a toxic effect on cells [1, 2] and the whole organism [3, 4]. One of the main ways of neutralization of ammonia in mammals is its irreversible binding through synthesis of urea [5] that occurs in hepatocytes of the periportal zone of liver lobules [6], where a complete set of enzymes of Krebs-Henseleit ornithine cycle [1], including arginase, is found. This enzyme catalyzes the last reaction of the cycle: the hydrolytic cleavage of arginine synthesized therein accompanied with ornithine re-synthesis and production of urea [5]. Since arginase was detected not only in the liver, but also in other mammalian organs and tissues [7], one can speak of «extra-hepatic» synthesis of urea wherein ammonia neutralization does not take place. Different arginase activity in tissues of mammals [7] allows expecting a different contribution of each organ to the formation of physiological concentration of urea in the blood. However, it is currently unknown how it happens in reality in the healthy and sick body. The aim of the present study was to investigate the kinetics of urea in the body after liver resection in the experiment.

### Materials and Methods

The experiments were performed on 45 albino female rats weighing 180–220 g. Liver resection was performed under ether anesthesia by removing, with an electrotherm, a part of the left lobe that was 15–20% by weight of organ. The animals were divided into 4 series of experiments: series 1 – intact animals (norm), series 2, 3 and 4 – the animals investigated, respectively, on the 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup>, and 14<sup>th</sup> day after LR. The objects of the study were: thyroid, lungs, heart, left and middle lobe of the liver, spleen, stomach, duodenum, colon, kidneys, arterial blood (aorta), venous blood (v.porta, v.hepatica, v.renalis), bile, and urine. Blood sampling was performed in animals previously anes-

14-е сутки после резекции печени. Объектами исследования служили: щитовидная железа, легкие, сердце, левая и средняя доли печени, селезенка, желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК), толстая кишка, почки, артериальная кровь (аорта), венозная кровь (v. porta, v. hepatica, v. renalis), желчь и моча. Забор крови осуществляли у предварительно наркотизированных животных гепаринизированными инсулиновыми шприцами в следующей последовательности: v. hepatica — v. porta — v. renalis — aorta. В дальнейшем рассчитывали артериовенозную разницу по мочевины: между артериальной кровью и кровью печеночных вен (hABP); между артериальной кровью и кровью почечной вены (rABP); артерио-портальную разницу (АПР) — между артериальной кровью и кровью портальной вены и порто-венозную разницу (ПВР) — между кровью портальной и печеночных вен. После забора крови из сосудов производили перфузию органов охлажденным 0,145M раствором KCl. Животных забивали декапитацией на фоне этиминального наркоза (40 мг этиминала-Na/kg массы). Отмытые от крови органы извлекали, замораживали в жидком азоте и растирали до порошка, который использовали для приготовления 10% гомогената в 60% растворе трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Гомогенат экстрагировали на холоде в течение 30 минут, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин.

Для получения мочи, животного помещали на 2–4 часа в клетку-пенал, а в пробирки, предназначенные для этой цели, предварительно вносили 0,1 мл 60% раствора ТХУ для подавления уреазной активности мочи. Пробу мочи для определения мочевины разводили в 100 раз, что учитывали при расчете полученного показателя. Содержание мочевины в крови, тканях, желчи и моче определяли диацетилмоноксидным методом [8]. Содержание мочевины выражали в ткани ммоль/кг влажной ткани, в биологических жидкостях (кровь, желчь, моча) в ммоль/л. Результаты обработаны статистически с учетом критериев Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни. Статистический анализ проводили с помощью персонального компьютера с использованием программ «Staistica 5.5» и «Microsoft Exel XP». Различия в сериях опытов считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, в норме содержание мочевины в крови v. hepatica достоверно превышает аналогичный показатель артериальной крови и крови v. porta, соответственно, на 25 и 58%. Поэтому hABP и ПВР по мочевины являются отрицательными величинами, указывая на инкрецию мочевины интактной печенью в кровоток. Это согласуется с современными представлениями о печени, как главном органе мочевинообразования у млекопитающих [1]. В отличие от крови v. hepatica, концентрация мочевины в желчи холедоха достоверно не отличалась от аналогичного показателя в крови портальной вены, но по сравнению с артериальной кровью и кровью v. hepatica была снижена, соответственно, на 19 и 35% (табл. 1). С учетом существования у млекопитающих пече-

thetized using heparinized insulin syringes in the following sequence: v.hepatica — v.porta -v. renalis-aorta. Thereafter, the arteriovenous difference for urea was calculated between blood and arterial blood of the hepatic veins (hAVD), between arterial blood and the blood of the renal vein (rAVD); arterio-portal difference (APD) — between arterial blood and the blood of the portal vein, and portovenous difference (PVD) — blood between portal and hepatic veins. After blood sampling from vessels, perfusion of organs with chilled 0.145 M solution KCl was carried out. The animals were sacrificed by decapitation at the background of etaminal anesthesia (40 mg etaminal-Na/kg). Washed from the blood, the organs were removed, frozen in liquid nitrogen, comminuted, and the resultant powder was used to prepare 10% homogenate in 60% trichloroacetic acid solution. The homogenate was extracted with cold for 30 minutes and centri-fuged at 3000 rpm for 10 min.

To receive urine, the animal was placed for 2–4 hours in a cage-container, and 0.1 ml of 60% trichloroacetic acid was previously added into tubes designated for this purpose, in order to suppress urease activity of urine. A urine sample for determination of urea was diluted 100 times that was taken into account when calculating the resulting figure. The content of urea in the blood, tissues, bile, and urine were determined by the diacetylation method [8]. The content of urea was expressed in mmol/kg wet tissue for tissue, and in mmol/L for biological fluids (blood, bile, urine). The results were processed statistically by Student's *t*-test and Wilcoxon-Mann-Whitney test. Statistical analysis was performed using a personal computer with the help of programs «Staistica 5.5» и «Microsoft Exel XP». The differences in the series of experiments were considered significant at  $P < 0.05$ .

## Results and Discussion

As can be seen from table 1, the normal content of urea in the v.hepatica blood significantly exceeds the same indicator in the arterial blood and v.porta blood, respectively, by 25% and 58%. So, hAVD and PVD for urea are negative values, indicating urea increment by the intact liver into the bloodstream. This is consistent with contemporary ideas of liver as the main organ the synthesis of urea in mammals [1]. Unlike v.hepatica blood, the concentration of urea in the common duct bile did not differ significantly from the similar index in v. porta blood, but compared to arterial and v. hepatica blood it was reduced, respectively, by 19% and 35% (table 1). Taking into account the existence in mammals of the enterohepatic circulation of urea [9] and its ability to transcend the biological membranes [10], comparison of the results suggests a different nature of urea in v.hepatica the blood and common duct bile. This is indicated by a significant difference between the urea content in the bile of the common bile duct and arterial blood found in healthy rats (table 1). On this basis, we can assume that mainly urea produced by hepatocytes in the Krebs cycle ornithine will be supplied to v.hepatica blood, whereas mainly urea deliv-

## Original Observations

**Таблица 1. Содержание мочевины (ммоль/л) в крови, желчи, моче после резекции печени ( $M \pm m$ )**  
**Table 1. The content of urea in the blood, bile and urine (mmol/l) after resection of liver ( $M \pm m$ )**

Object research	Intact animals (norm) $n=10$	The urea content in the days of study, $n=10$		
		3 <sup>d</sup>	7 <sup>th</sup>	14 <sup>th</sup>
Blood (aorta)	3.40±0.12	3.55±0.37	4.06±0.19*	3.04±0.21
Blood v. hepatica	4.25±0.15**###	3.07±0.13*###	4.19±0.24###	3.34±0.21*
Blood v. porta	2.71±0.13	3.91±0.33*	3.37±0.27*	3.81±0.26*
Bile (Choledoch)	2.78±0.11**,#	2.92±0.11###	3.21±0.12**,**##	2.47±0.13**,**##
hABP (hAVD)	-0.83±0.11	#	#	#
PVD	-1.22±0.38	0.92±0.23	#	0.64±0.18
APD	0.74±0.14	-0.42±0.12	0.88±0.15	-0.85±0.21
Blood v. renalis	2.63±0.19**	3.39±0.23*	3.84±0.31*	3.01±0.22
rABP (rAVD)	0.77±0.08	#	#	#
Urine	34.61±3.31	24.32±3.12*	40.63±5.72	31.51±6.63

**Примечание. Здесь и для табл. 2:** Object research – объект исследования; Intact animals (norm) интактные животные (норма); The urea content in the days of study – содержание мочевины по дням исследования. Blood – кровь; Bile (Choledoch) – желчь (холедоха); Urine – моча; hABP и rABP – соответственно печеночная и почечная артерио-венозные разницы по мочеине. PVD – порто-венозная разница по мочеине; APD – артерио-портальная разница по мочеине; # – различие недостоверно: \*\*,\*\*## и ### –  $p < 0,05$ , достоверность различий в данной серии опытов по сравнению с артериальной кровью, кровью v. hepatica и кровью v. porta соответственно; \* –  $p < 0,05$ , достоверность различий по сравнению с нормой

**Note.** hABP и rABP – accordingly, hepatic and renal arterio-venous difference for urea; PVD – porto-venous difference for urea; APD – arterio-potal difference for urea; # – the difference unreliable; \*\*,\*\*## and ### –  $P < 0.05$  significance of differences in this series of experiments compared to data obtained with arterial blood, blood v. hepatica and blood v. porta respectively; \* –  $P < 0.05$ , significance of differences compared to the norm.

ночно-кишечного кругооборота мочевины [9] и ее способности легко преодолевать биологические мембраны [10], можно говорить о различной природе мочевины в крови v. hepatica и желчи холедоха. На это указывает и достоверное различие между содержанием мочевины в желчи холедоха и артериальной крови, выявленное у здоровых крыс (табл.1). Исходя из этого, можно полагать, что в кровь v. hepatica будет поступать преимущественно мочеина, образованная гепатоцитами в орнитинном цикле Кребса-Хенселяйта, тогда как в желчные капилляры преимущественно выделяется мочеина, доставленная с кровью v. porta.

Как видно из табл. 1, концентрация мочевины в крови v. porta и v. renalis была, соответственно, на 21 и 23% ниже чем в артериальной крови, поэтому АПР и rABP по мочеине были положительными величинами. Первой причиной этого следует рассматривать секрецию части «артериальной» мочеины в просвет органов желудочно-кишечного тракта. Причиной второй – экскрецию мочеины из организма с мочой, где концентрация данного метаболита, благодаря концентрационной способности почечных канальцев [11], в 10 раз превосходит аналогичный показатель в артериальной крови (табл. 1).

Как видно из табл. 2, у здоровых животных в тканях исследованных висцеральных органов максимальная концентрация мочеины отмечена в почках, минимальная в щитовидной железе. В свою очередь, концентрация мочеины в легочной ткани достоверно не отличалась от аналогичного показателя в сердечной мышце: не было обнаружено различия и между концентрациями мочеины в исследуемых долях печени здоровых

ered by v.porta blood will be excreted into bile capillaries.

As can be seen from the table.1, the concentration of urea in the v.porta v and. renalis blood was, respectively, 21% and 23% lower than in the arterial blood, so APD and rAVD of urea were positive values. The first reason would be secretion of a part of 'arterial' urea into the gastrointestinal lumen. The second reason is urea excretion from the body with urine, where the concentration of this metabolite, due to the concentrating ability of the renal tubules [11], is 10 times higher than the same indicator in the arterial blood (table 1).

As can be seen from the table 2, in healthy animals' tissues of visceral organs studied, the maximum urea concentration was noted in the kidneys, and the minimal – in the thyroid gland. In turn, urea concentration in the tissue of lungs did not reliably differed from that of the cardiac tissue: no difference was found in the urea concentration in the healthy animals' liver lobes studied lobes (table 2). In the intestine, urea concentration of in the colon tissue was reliably lower than its content in the walls of the stomach and duodenum, respectively, by 20% and 18% (table 2). Comparison of the results obtained allows speaking about the original difference of urea kinetics in the organs of mammals, which is associated not only with different speed of its generation therein, but, most likely, with different permeability of the histochemical barrier of their tissues for this metabolite.

The use of liver resection caused a decrease in the concentration of urea in the v.hepatica blood on the 3<sup>d</sup> and 14<sup>th</sup> postoperative day, respectively, by 28% and 21%, whereas its content in the arterial

животных (табл. 2). В органах желудочно-кишечного тракта концентрация мочевины в стенке толстой кишки, было достоверно ниже ее содержания в стенках желудка и ДПК, соответственно, на 20 и 18% (табл. 2). Сопоставление полученных результатов позволяют говорить об исходном различии кинетики мочевины в органах млекопитающих, которое связано не только с неодинаковой скоростью ее образования в них, но, вероятно, с различной проницаемостью гистогематического барьера их тканей для данного метаболита.

Применение резекции печени вызывало снижение концентрации мочевины в крови *v. hepatica* на 3-и и 14-е сутки послеоперационного периода, соответственно, на 28 и 21%, тогда как ее содержание в артериальной крови не изменялось (табл. 1). Кратковременная нормализация концентрации мочевины на 7-е сутки послеоперационного периода сопровождалось ее увеличением на 19% в артериальной крови (табл. 1). Несмотря на это, hABP по мочеине оставалась недостоверной во все сроки наблюдений (табл. 1). Это указывает на нарушение инкреции мочевины из оперированной печени в кровоток. В желчи холедоха концентрация мочевины на 3-и сутки после резекции печени оставалась в пределах нормы, достоверно не отличаясь от аналогичного показателя в артериальной крови и крови *v. hepatica* (табл. 1). Сопоставление полученных результатов показывает, что на 3-и сутки послеоперационного периода снижение инкреции мочевины из печени в кровоток происходит на фоне сохранения ее выделения гепатоцитами в желчные капилляры. На 7-е сутки после резекции печени поступление мочевины из ее клеток в желчные капилляры возрастало, на что указывает увеличение ее содержания в желчи холедоха на 15% (табл. 1). Вероятно, это достигалось за счет «портальной» мочевины, о чем свидетельствует отрицательная корреляция ( $r=-0,88, p<0,05$ ) между содержанием мочевины в желчи холедоха и крови *v.porta*. Между тем, снижение на 12% концентрации мочевины в желчи к 14-м суткам после резекции печени на фоне ее повышенного поступления к оперированному органу с кровью *v. porta* (табл. 1), позволяет говорить о торможении поступления мочевины из гепатоцитов в желчные капилляры.

Если в артериальной крови содержание мочевины после резекции печени существенно не изменялось, то в крови *v. porta* она превышала норму на 3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода, соответственно на 45, 25 и 41% (табл. 1). Благодаря этому ПВР по мочеине на 3-и и 14-е сутки исследования становилась положительной величиной (табл. 1). С учетом появления у оперированных животных преобладания концентрации мочевины в *v. porta* над аналогичным показателем в желчи, можно говорить о ретенции «портальной»

blood remained was not changing (table 1). Short-term normalization of urea concentration on the 7<sup>th</sup> day of the postoperative period was accompanied by its 19% increase in the arterial blood (table 1). Despite this, hAVD for urea remained unreliable at all observation times (table 1). This indicates disturbed incretion of urea from the operated liver into the blood flow. In the common duct bile, the urea concentration on day 3 after LR remained within the normal range without reliable difference from the similar indicator in the arterial blood and *v. hepatica* blood (table 1). A comparison of the results shows that on the 3<sup>rd</sup> postoperative day, decreased urea incretion from the liver into the blood flow takes place against the background of its intact release by hepatocytes into bile capillaries. On the 7<sup>th</sup> day liver resection, flow of urea from its cells into the bile capillaries increased as evidenced by increase of its content in the bile of the common bile duct by 15% (table 1). This was, probably, due to «portal» urea, which is supported by a negative correlation ( $r=0,88, P<0,05$ ) between the urea content in the bile of the common bile duct and *v. porta* blood. Meanwhile, a (12%) decline of urea concentration of in the bile by day 14 after liver resection against the background of its increased inflow to the operated organ with *v. porta* blood (table 1) suggests inhibition of urea inflow from hepatocytes into bile capillaries.

Whereas the arterial blood urea content after liver resection did not significantly changed, it was above normal in *v. porta* on days 3, 7, and 14 after liver resection, respectively, by 45%, 25%, and 41% (table 1). Due to this, PVD for urea on the 3<sup>rd</sup> and 14<sup>th</sup> days of the study was a positive value (table 1). Taking into account the occurrence in the operated animals of predominance of urea concentration in *v. porta* blood vs. similar figure in the bile, we can speak about 'portal' urea retention in the liver part remaining after resection. This, along with decreased incretion of urea from the operated liver into the blood, must lead to its accumulation in the organ part remaining after resection. However, on the 3<sup>rd</sup> day after liver resection, the content of urea in the left and middle lobes of the liver was reduced, respectively, by 11% and 15%, whereas on the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> days of the study it was within the normal range (table 2). This discrepancy can be explained by two factors: firstly, by urea synthesis dysfunction of hepatocytes, which was detected after liver resection [12]; secondly, by urea drop from the free into the bound state. This process is one of the mechanisms of cell adaptation to the action of an extreme irritant [13] and represents urea interaction both with lipoproteins of subcellular organelles' membranes [14] and with enzymes [15], resulting in alteration of the catalytic properties of the latter.

The formation of negative APD for urea after liver resection (table 1) indicates stimulation by a

## Original Observations

Таблица 2. Содержание мочевины (ммоль/кг влажной ткани) в висцеральных органах после резекции печени ( $M \pm m$ )Table 2. The urea content (mmol/kg wet tissue) in visceral organs after liver resection ( $M \pm m$ )

Object research	Intact animals (norm) $n=15$	The urea content in the days of study, $n=10$		
		3 <sup>d</sup>	7 <sup>th</sup>	14 <sup>th</sup>
Thyroid gland	2.73±0.15	4.41±0.22*	4.24±0.21*	3.53±0.30*
Lungs	2.91±0.20	3.77±0.23*	3.75±0.19*	4.07±0.43*
Heart	3.47±0.11	3.56±0.30	3.75±0.28	3.47±0.41
LLL	4.83±0.14	4.34±0.22*	5.01±0.19	4.63±0.24
MLL	4.64±0.16	3.91±0.21*	4.49±0.24	4.75±0.24
Stomach	3.70±0.20	3.31±0.12	3.82±0.26	3.94±0.32
Duodenum	3.68±0.13	4.40±0.21*	3.79±0.21	3.63±0.30
Colon	3.03±0.21	3.96±0.15*	3.78±0.44	4.12±0.30*
Spleen	3.31±0.16	3.77±0.27	3.62±0.20	3.36±0.21
Kidneys	11.2±1.01	12.5±0.77	11.9±0.65	15.9±1.13*

**Примечание.** Thyroid gland – щитовидная железа; Lungs – легкие; Heart – сердце; LLL – левая доля печени; MLL – средняя доля печени; Stomach – желудок; Duodenum – двенадцатиперстная кишка; Colon – толстая кишка; Spleen – селезенка; Kidneys – почки. \* ( $p < 0,05$ ) – достоверность различий по сравнению с нормой.

**Note.** LLL – the left lobe of the liver, MLL – middle lobe of the liver. \* –  $P < 0.05$ , significance of differences compared to the norm.

ной» мочевины в оставшейся после резекции части печени. Наряду с уменьшением инкреции мочевины из оперированной печени в кровь, это должно приводить к ее накоплению в оставшейся после резекции части органа. Однако, на 3-и сутки после резекции печени содержание мочевины в левой и средней долях печени было снижено, соответственно, на 11 и 15%, тогда как на 7-е и 14-е сутки исследования находилось в пределах нормы (табл. 2). Такое несоответствие объясняется двумя факторами. Во-первых, нарушением мочевиносинтетической функции гепатоцитов, обнаруженное после резекции печени [12]; во-вторых, переходом мочевины из свободного в связанное состояние. Данный процесс является одним из механизмов адаптации клетки к действию чрезвычайного раздражителя [13] и представляет собой взаимодействие мочевины как с липопротеидами мембран субклеточных органелл [14], так и с ферментами [15], что приводит к изменению каталитических свойств последних.

Формирование после резекции печени отрицательной АПР по мочеине (табл. 1) указывает на стимуляцию операционным вмешательством инкреции мочевины органами желудочно-кишечного тракта в портальный кровоток, особенно на 14-е сутки послеоперационного периода. Как видно из табл. 2, в ткани желудка концентрация мочевины после резекции печени не изменялась, но увеличивалась на 20% в ткани ДПК. Если учесть, что в энтероцитах тонкого кишечника недавно обнаружен полный набор ферментов орнитинового цикла Кребса-Хенселяйта [1], то можно говорить о его стимуляции в указанный период наблюдений. В отличие от ДПК, в стенке толстой кишки увеличение концентрации мочевины отмечено на 3-и и 14-е сутки после резекции печени, соответственно на 31 и 36% (табл.2). Причиной этого следует рассматривать торможение ее экстре-

surgical intervention of urea gastrointestinal increment into the portal blood flow, especially on the 14th day of the postoperative period. As can be seen from table 2, the concentration of urea after liver resection did not change in the stomach tissue while it increased by 20% in the tissue of duodenum. In view of the recently detected complete set of enzymes of the Krebs-Henseleit ornithine cycle in the small intestine enterocytes [1], we can speak about its stimulation during the said observation period. Contrary to duodenum, in the colon wall, the increase of urea concentration was found on days 3 and 14 day after liver resection by 31% and 36%, respectively (table 2). This should be seen as the result of inhibition of its secretion into the colon lumen. In normal conditions, secreted into the intestinal lumen, urea, subjected to the effect of intestinal microflora urease, secretes ammonia actively involved in the work of their proton pump that provides energy to microorganisms [9].

Since liver resection promotes arginase activity of splenocytes [16], a change in the splenic urea concentration had been reasonably expected. However, it remained within the normal limits on postoperative days 3 and 14 (table 2), which suggests either its increased inflow into v. porta blood, or its transition from the free into the bound state. The latter explains the lack of urea accumulation by splenocytes on the 7th day after liver resection, when its increased content in arterial blood was noted. Since urea diffusing through a tissue barrier easily alternates between the free and bound state [17], involvement of this mechanism in stabilizing urea concentration in operated body's splenocytes within the normal range, irrespectively of its content in the arterial blood, cannot be excluded.

As can be seen from the table 1, on the 3rd day after liver resection, a 30% decrease of urea concentration in urine was accompanied with its 29%

ции в просвет данного органа. В обычных условиях, секретированная в просвет кишечника мочевины, подвергаясь воздействию уреаз кишечной микрофлоры, выделяет аммиак, принимающий активное участие в работе протонной помпы, обеспечивающей энергией микроорганизмы [9].

Поскольку резекции печени стимулирует аргиназную активность спленоцитов [16], то можно было ожидать изменения концентрации мочевины в селезенке. Однако, она оставалась в пределах нормы на 3-и и 14-е сутки послеоперационного периода (табл. 2). Это дает основание предположить либо ее повышенное поступление в кровь *v. porta*, либо переход из свободного в связанное состояние. Последнее объясняет отсутствие накопления мочевины спленоцитами на 7-е сутки после резекции печени, когда отмечено увеличение ее содержания в артериальной крови. Поскольку мочевина, диффундируя через гистогематический барьер, легко переходит из свободного в связанное состояние и наоборот [17], то нельзя исключить участие этого механизма в стабилизации в пределах нормы концентрации мочевины в спленоцитах оперированного организма, независимо от ее содержания в артериальной крови.

Как видно из табл. 1, на 3-и сутки после резекции печени снижение на 30% концентрации мочевины в моче сопровождалось ее увеличением на 29% в крови *v. renalis*. Это свидетельствует о повышенной реабсорбции данного метаболита из почечных канальцев в указанный период наблюдений. На 7-е сутки послеоперационного периода скорость реабсорбции мочевины в почках, видимо, нормализовалась. На это указывает восстановление концентрации мочевины в моче (табл. 1). Между тем, на 7-е сутки после резекции печени обнаружено увеличение концентрации мочевины в артериальной крови и крови *v. renalis*, соответственно на 19 и 46% (табл. 1). Такое несоответствие можно объяснить стимуляцией образования мочевины клетками почечных канальцев с ее дальнейшей инкретцией в кровоток. Можно справедливо полагать, что данный механизм является одной из причин отсроченного накопления мочевины почками на 14-е сутки послеоперационного периода (табл. 2). В почках не обнаружена мРНК, кодирующая образование карбамоилфосфатсинтетазы-I [18], отвечающей за вовлечение аммиака в синтез мочевины [5]. Поэтому, несмотря на наличие в клетках почечных канальцев аргиназы [19], можно говорить об образовании нефроцитами мочевины не сопряженного с нейтрализацией аммиака.

Как видно из табл. 2, резекция печени не вызвала достоверных изменений содержания мочевины в сердечной мышце. В легочной ткани ее концентрация на 3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода превышала норму, соответ-

increase the *v. renalis* blood. This is indicative of increased reabsorption of the metabolite from renal tubules during the said observation period. On the 7th postoperative day, the rate of urea reabsorption in the kidneys became apparently normal. This is indicated by the recovery of urea concentration in urine (table 1). Mean-while, on the 7th day after liver resection, showed an increase of urea concentration in arterial blood and *v. renalis* blood by 19% and 46%, respectively, was established (table 1). This discrepancy can be explained by promotion of urea production by renal tubules' cells and its further incretion into the blood flow. It can be reasonably assumed that this mechanism is one of the reasons for delayed accumulation of urea in kidneys 14 days postoperatively (table 2). In kidneys, mRNA that encodes generation of carbamoyltransferase – I [18] responsible for the involvement of ammonia in the urea synthesis was not found [5]. Therefore, despite the presence of arginase in the cells of renal tubules [19], it is possible to speak about urea production of by nephrocytes, which is not accompanied with ammonia neutralization.

As can be seen from table 2, LR did not cause reliable changes in the urea concentration in the heart muscle. In the lung tissue, its concentration on the 3rd, 7th, and 14th postoperative day was above normal by 30%, 29%, and 40%, respectively (table 2). Given the presence of lung tissue's arginase activity [7], we can speak about stimulation of urea production therein after liver resection. In turn, mapping the dynamics of changes in the concentration of urea in the lungs and arterial blood after liver resection indicates its retention latency in the lung tissue.

Without exerting a significant influence on the concentration of urea in arterial blood (table 1), LR caused its increase in thyroid tissue on the 3rd, 7th, and 14th postoperative day, by 62%, 55%, and 28%, respectively (table 2). The lack in the available scientific literature of data about the presence of arginase activity in thyrocytes makes one think about distortion of urea diffusion from blood thyrocytes after liver resection as the cause of its accumulation by the thyroid tissue. It cannot be excluded that urea accumulation in the thyroid gland, along with activation of ammonia neutralization reactions therein in the conditions of postoperative hyperammonemia [20], is one of the reasons for reduced hormonal activity of thyrocytes after liver resection that has been detected earlier.

## Conclusion

Thus, resection of normal liver alters the kinetics of urea in the body. On the one hand, this is due to the activation of extrahepatic mechanisms aimed at preventing development of urea deficiency in the arterial blood against the background of its distorted

венно, на 30, 29 и 40% (табл. 2). Если учесть наличие у легочной ткани аргиназной активности [7], то можно говорить и стимуляции образования в ней мочевины после резекции печени. Сопоставление динамики изменения концентрации мочевины в легких и артериальной крови после резекции печени указывает на ее ретенционную задержку в легочной ткани.

Не оказывая существенного влияния на концентрацию мочевины в артериальной крови (табл. 1), резекция печени вызывала ее увеличение в ткани щитовидной железы на 3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода, соответственно на 62, 55 и 28% (табл. 2). Отсутствие в доступной научной литературе сведений о наличии аргиназной активности в тироцитах, заставляет думать о нарушении диффузии мочевины из тироцитов в кровь после резекции печени, как причину ее накопления тканью щитовидной железы. Нельзя исключить, что накопление в щитовидной железе мочевины, наряду с активацией в ней реакций по нейтрализации аммиака в условиях послеоперационной гипераммониемии [20], является одной из причин обнаруженного ранее снижения гормональной активности тироцитов после резекции печени.

### Заключение

Таким образом, резекция здоровой печени изменяет кинетику мочевины в организме. С од-

ной стороны, это связано с активацией внепеченочных механизмов, направленных на предотвращение развития дефицита мочевины в артериальной крови на фоне нарушения ее синтеза гепатоцитами и снижения поступления мочевины из оставшейся после резекции части печени в центральный кровоток. С другой стороны, это функционально-метаболические изменения, возникающие в органах при адаптации организма к операционной агрессии. В результате изменяется не только проницаемость гистогематического барьера для мочевины, а также кинетика и образование данного метаболита в них. Этим и объясняется обнаруженное в послеоперационном периоде несоответствие изменения концентрации мочевины в висцеральных органах изменениям ее содержания в артериальной крови.

ной стороны, это связано с активацией внепеченочных механизмов, направленных на предотвращение развития дефицита мочевины в артериальной крови на фоне нарушения ее синтеза гепатоцитами и снижения поступления мочевины из оставшейся после резекции части печени в центральный кровоток. С другой стороны, это функционально-метаболические изменения, возникающие в органах при адаптации организма к операционной агрессии. В результате изменяется не только проницаемость гистогематического барьера для мочевины, а также кинетика и образование данного метаболита в них. Этим и объясняется обнаруженное в послеоперационном периоде несоответствие изменения концентрации мочевины в висцеральных органах изменениям ее содержания в артериальной крови.

### Литература

1. Косенко Е.А., Каминский Ю.Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака. М.: ЛКИ; 2008: 288.
2. Савилов П.Н., Молчанов Д.В. Влияние гипербарической оксигенации на аммиакэкскретирующую функцию почек при резекции печени в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 56–63. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-56-63>
3. Решетняк В.И. Печеночно-клеточная недостаточность. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (3): 68–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-68-79>
4. Савилов П.Н. Роль и место гипербарической оксигенации при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 72–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-72>
5. Северин Е.С., Алеиникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия. М.: МИА; 2008.
6. Савилов П.Н. Глутаминовый цикл печени после ее резекции. *Вопросы биол. мед. фармацевт. химии*. 2010; 8 (7): 53–59.
7. Мансурова И.Д., Калетина Л.Г. Энзимграмма сыворотки крови и распределение ферментов в структурах гепатоцита. В кн.: *Блюгер Е.Ф. (ред.)*. Успехи гепатологии. Рига: РМИ; 1971: 80–90.
8. Richterrich D. Clinical chemistry. N.-Y.: Academia Press; 1962: 19.
9. Эве К., Карбах У. Функции желудочно-кишечного тракта. В кн.: *Шмидт П., Тевс Г. (ред.)*. Физиология человека. т.3. М.: Мир; 2012: 740–784.
10. Владимиров Ю.А., Проскураева Е.В. Лекции по биофизике. М.: Академкнига; 2007.
11. Детьен П. Физиология почек. В кн.: *Шмидт П., Тевс Г. (ред.)*. Физиология человека. т.3. М.: Мир; 2012: 785–811.
12. Савилов П.Н. Состояние аммиакобезвреживающей функции гепатоцитов после резекции печени в эксперименте. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2002; 4: 11–13. PMID: 12638422
13. Савилов П.Н. Гипероксический саногенез при резекции печени. *Таврический мед.-биол. вестник*. 2012; 15 (3, ч.2): 374.
14. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Броницкая З.Г. Биохимические механизмы кислородной интоксикации. Ростов-на-Дону: РГУ; 1980: 116.

### References

1. Kosenko E.A., Kaminsky Yu.G. Kletochnye mekhanizmy toksichnosti ammiaka. Moscow: LKI; 2008: 288. [In Russ.]
2. Savilov P.N., Molchanov D.V. Vliyanie giperbaricheskoi oksigenatsii na ammiaketskretiruyushchuyu funktsiyu pochek pri rezektzii pecheni v eksperimente. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of hyperbaric oxygenation on renal ammonia excretion during experimental liver resection. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 56–63. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-56-63>. [In Russ.]
3. Reshetnyak V.I. Pechenочно-kletochnaya nedostatochnost. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Hepatocytic insufficiency. *General Reanimatology*]. 2005; 1 (3): 68–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-68-79>. [In Russ.]
4. Savilov P.N. Rol i mesto giperbaricheskoi oksigenatsii pri pechenochnoi nedostatochnosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role and place of hyperbaric oxygenation in hepatic failure. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (5): 72–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-72>. [In Russ.]
5. Severin E.S., Aleinikova T.L., Osipov E.V., Silaeva S.A. Biologicheskaya khimiya. [Biological chemistry]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2008. [In Russ.]
6. Savilov P.N. Glutaminovyy tsikl pecheni posle ee rezektzii. [Liver glutamic cycle after resection]. *Voprosy Biologicheskoi, Meditsinskoi i Farmatsevticheskoi Khimii*. 2010; 8 (7): 53–59. [In Russ.]
7. Mansurova I.D., Kaletina L.G. Enzimogramma sыворотки krovi i raspredelenie fermentov v strukturakh gepatosita. V kn.: *Blyuger E.F. (red.)*. Uspexhi gepatologii. [Enzymogramme of serum enzymes and distribution structures in hepatocyte. In: *Blyuger E.F. (ed.)*. Advances of hepatology]. Riga: RMI; 1971: 80–90. [In Russ.]
8. Richterrich D. Clinical chemistry. N.-Y.: Academia Press; 1962: 19.
9. Ewe K., Karbach U. Funktsii zheludochno-kishechnogo trakta. V kn.: *Shmidt P., Thews G. (eds.)*. Fiziologiya cheloveka. т.3. [The functions of the gastrointestinal tract. In: *Shmidt P., Thews G. (eds.)*. Human Physiology. v.3]. Moscow: Mir; 2012: 740–784. [In Russ.]
10. Vladimirov Yu.A., Proskurina E.V. Lektzii po biofizike. [Lectures on biophysics]. Moscow: Akademkniga; 2007. [In Russ.]

15. *Stiffler D.F., Hawk C.T., Fowler B.C.* Renal excretion of urea in the salamander, *Ambystoma tigrinum*. *J. Exp. Zool.* 1980; 213 (2): 205–212. <http://dx.doi.org/10.1002/jez.1402130207>. PMID: 7462970
16. *Чернышева М.Д., Малыгин А.М., Фель В.Я.* Индукция аргиназной активности в спленоцитах мышей СЗНА при частичной гепатэктомии *Цитология*. 1985; 27 (2): 209–212. PMID: 3992661
17. *Леонов А.Н.* Гипероксия. Адаптация. Саногенез. Воронеж: ВГМА; 2006: 190.
18. *Adcock M.W., O'Brien W.E.* Molecular cloning of cDNA for rat and human carbamyl phosphate synthetase-I. *J. Biol. Chem.* 1984; 259 (21): 13471–13476. PMID: 6208196
19. *Молчанов Д.В.* Почки при гипероксии. М.: Бином; 2015: 160.
20. *Савилов П.Н.* Динамика азотистых метаболитов в ткани щитовидной железы при резекции печени. *Галицкий лікарський вісник – Івано-Франківськ*. 2013; 20 (2): 100–102.
11. *Detjen P.* Fiziologiya pochek. V kn.: *Shmidt P., Thews G. (red.)*. Fiziologiya cheloveka. t.3. [Kidney physiology. In: *Shmidt P., Thews G. (ed.)*. Human Physiology. v.3]. Moscow: Mir; 2012: 785–811. [In Russ.]
12. *Savilov P.N.* Sostoyanie ammiakobezvrezhivayushchei funktsii gepatotsitov posle rezeksii pecheni v eksperimente. [Status of ammonia neutralizing function of hepatocytes after liver resection in the experiment]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2002; 4: 11–13. PMID: 12638422. [In Russ.]
13. *Savilov P.N.* Giperoksichesky sanogenez pri rezeksii pecheni. [Hyperoxic sanogenesis in liver resection]. *Tavrichesky Mediko-Biologicheskyy Vestnik*. 2012; 15 (3 Pt2): 374. [In Ukr.]
14. *Krichevskaya A.A., Lukash A.I., Bronovitskaya Z.G.* Biokhimicheskie mekhanizmy kislородnoi intoksikatsii. [Biochemical mechanisms of oxygen toxicity]. Rostov-na-Donu: RGU; 1980: 116. [In Russ.]
15. *Stiffler D.F., Hawk C.T., Fowler B.C.* Renal excretion of urea in the salamander, *Ambystoma tigrinum*. *J. Exp. Zool.* 1980; 213 (2): 205–212. <http://dx.doi.org/10.1002/jez.1402130207>. PMID: 7462970
16. *Chernysheva M.D., Malygin A.M., Fel V.Ya.* Induktsiya arginaznoi aktivnosti v splenotsitakh myshei СЗНА pri chastichnoi gepatektomii. [Induction of arginase activity in the splenocytes of СЗНА mice undergoing partial hepatectomy]. *Tsitologiya*. 1985; 27 (2): 209–212. PMID: 3992661. [In Russ.]
17. *Leonov A.N.* Giperoksiya. Adaptatsiya. Sanogenez. [Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis]. Voronezh: VГМА; 2006: 190. [In Russ.]
18. *Adcock M.W., O'Brien W.E.* Molecular cloning of cDNA for rat and human carbamyl phosphate synthetase-I. *J. Biol. Chem.* 1984; 259 (21): 13471–13476. PMID: 6208196
19. *Molchanov D.V.* Pochki pri giperoksii. [Kidneys in hyperoxia]. Moscow: Binom; 2015: 160. [In Russ.]
20. *Savilov P.N.* Dinamika azotistykh metabolitov v tkani shchitovidnoi zhelezy pri rezeksii pecheni. [Dynamics of nitrogen metabolites in the tissues of the thyroid gland in the liver resection]. *Galytsky Likarsky Visnyk – Ivano-Frankivsk*. 2013; 20 (2): 100–102. [In Ukr.]

Поступила 26.02.16

Submitted 26.02.16

## ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,  
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов  
и научных сотрудников.

**Тематика журнала:** патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

**Аудитория:** лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последиplomного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

## ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций