УДК 611.018.4-001-003.93:612.359-098

ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ С МЕТАБОЛИЗМОМ КОСТНОЙ ТКАНИ

Очеретина Р.Ю.

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения России, Курган, e-mail: rufoch@mail.ru

В статье раскрывается актуальная на сегодняшний день проблема взаимосвязи морфофункционального состояния печени с метаболизмом костной ткани в восстановительном периоде после механического повреждения скелета. Рассматривается участие печени в минеральном обмене костной ткани. Особое внимание уделено влиянию повреждающих факторов различного генеза: биологических, химических и физических на морфофункциональное состояние печени. Обосновано влияние функционального состояния печени на репаративную регенерацию костной ткани. Изложенные данные литературы позволяют заключить, что полифункциональность печени определяет её взаимосвязь с метаболизмом костной ткани.

Ключевые слова: печень, регенерация, костная ткань

CORRELATION OF LIVER MORPHOFUNCTIONAL STATE WITH BONE TISSUE METABOLISM

Ocheretina R.Y.

Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of the RF Ministry of Health, Kurgan, e-mail: rufoch@mail.ru

The work deals with the currently urgent problem of liver morphofunctional state correlation with bone tissue metabolism in the restorative period after mechanical skeletal injury. The liver involvement in bone tissue mineral metabolism considered. Particular attention paid to the impact of different-genesis damaging factors, biological, chemical, and physical, on the liver morphofunctional state. The impact of the liver morphofunctional state on bone tissue reparative regeneration substantiated. The data contained in literature suggest the multifunctionality of the liver to define its correlation with bone tissue metabolism.

Keywords: liver, regeneration, bone tissue

С прогрессом науки и техники количество механических повреждений скелета непрерывно возрастает. В восстановительном периоде после травмы особое значение имеет печень, в которой протекают сложные процессы обмена белков и аминокислот, липидов, углеводов, биологически активных веществ (гормонов, биогенных аминов и витаминов), микроэлементов, регуляция водного обмена [10, 40].

Исследования последних лет показывают, что морфофункциональное состояние печени во многом определяет сроки восстановления организма пострадавших после скелетных травм [30, 32]. Клинические наблюдения свидетельствуют о нарушении регенерации костной ткани при недостаточной функции печени. Отмечается высокий процент травматизма у людей с печеночной недостаточностью [41].

При хронических заболеваниях печени наблюдается выраженное снижение минеральной плотности кости [38, 40]. Известно, что одним из осложнений терминальной стадии заболеваний печени является нарушение метаболизма костной ткани [39, 45]. По данным современных исследований, участие печени в минеральном обмене состоит в обеспечении совокупности процессов всасывания, распределения, депонирования и выделения минеральных веществ в организме животных и человека [14, 25]. В частности, известно, что в печени депонируются около 15% всего железа организма [21]. Регулятором уровня железа в плазме крови большинство исследователей считает гепсидин (hepcidin), который синтезируется в печени, и здесь же, на уровне клеток Купфера, регулирует выход железа в кровяное русло [29, 36]. Установлено, что содержание гепсидина в плазме крови снижается при поражении печени [11]. Наряду с железом, в печени депонируются и другие микроэлементы (калий, медь, цинк, кобальт, никель, молибден, селен и марганец), поддерживая уровень микроэлементов в крови и органах в соответствии с функциональной потребностью [14, 28].

В настоящее время достаточно полно изучен механизм участия печени в поддержании кальций-фосфорного баланса. Известно, что в эпителиоцитах печени неактивная форма витамина D гидроксилируется в 25-гидроксихолекальциферол – форму, резервную в печени и транспортную – в кро-

ви. В почках 25-OH-D3 гидроксилируется образованием кальцитриола. В клетках кишечника кальцитриол индуцирует синтез Са-переносящих белков, которые обеспечивают всасывание и транспорт ионов кальция и фосфатов из полости кишечника. Отмечена связь между низким уровнем витамина D и патологией опорно-двигательного скелета [6]. Установлено, что при недостатке витамина D нарушается образование аморфного фосфата кальция и кристаллов гидроксиапатитов [10]. Обнаружено также, что при низкой концентрации ионов кальция в крови кальцитриол способствует мобилизации кальция из костей скелета [15].

Как правило, к основной причине нарушения метаболизма кости относят нарушение обмена витамина D с нарастающими явлениями его дефицита [40, 43]. Однако данный механизм не единственный. Так, после перелома костей конечностей на фоне экзогенной интоксикации отмечено снижение активности ферментативных систем печени: аспарагин- и аланиновой трансаминаз, γ-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы [31].

Известно, что при травме любой этиологии в период острой реакции в организме пострадавших развивается травматический эндотоксикоз [8, 9, 32]. Установлено, что посттравматическая эндогенная интоксикация является причиной нарушения функции большинства органов и систем организма. С другой стороны, именно нарушение функции жизненно важных органов (печени, почек, органов желудочно-кишечного тракта, нервной и сердечно-сосудистой систем) приводит к нарушению процессов детоксикации с развитием явлений эндотоксикоза, возникает порочный круг [12]. В этих условиях особая нагрузка приходится именно на печень, которая выполняет центральную роль в метаболизме ксенобиотиков [18].

Очевидно, что нарушение функции печени может возникать при действии ряда повреждающих факторов. В условиях экспериментальной интоксикации (экзотоксикоз) морфофункциональные изменения тканей печени сопровождаются нарушением микроциркуляции в виде полнокровия сосудов и повышения их проницаемости, развитием отека с последующим развитием гипоксии и оксидативного стресса и/или повреждением клеток [16, 23]. После экзогенной интоксикации, вследствие ослабления антиоксидантной системы и электронтранспортной цепи митохондриального аппарата, снижается синтетическая активность клеток, а апоптоз гепатоцитов активируется [5, 44].

Аналогичные процессы отмечены в патогенезе алкогольного поражения печени [1, 3, 13, 20, 26, 34]. При воздействии этилового спирта, особенно в период после травмы, установлено снижение минеральной плотности кости и увеличение сроков заживления перелома [37]. Что касается изучения влияния этанола на формирование костей скелета, авторы относят его к факторам риска развития остеопороза и переломов [42, 46].

При исследовании влияния на организм экстремальных температур отмечено особое значение структурных и метаболических нарушений печени в связи с ее участием в поддержании систем гомеостаза организма [35]. Установлено, что кратковременное пребывание человека и животных в условиях экстремально высокой внешней температуры приводит к морфофункциональным изменениям многоклеточного организма: молекулярном, клеточном и тканевом уровнях [4, 24].

Тяжелые повреждения костей и объемные хирургические вмешательства сопровождаются морфофункциональными изменениями в тканях и органах, формирующих адаптационный ответ организма на нарушение целостности кости [17, 30].

Нарушение функций печени после травмы связывают с развитием гипоксии и нарушения кровообращения в органе на фоне посттравматической эндогенной интоксикации, развивающейся вследствие преобладания катаболических процессов в тканях и органах поврежденного сегмента. По мнению авторов большинства исследований, выраженность патологических изменений в тканях и органах, развивающихся после переломов, зависит от степени, тяжести и характера травмы [2, 8, 19].

По данным экспериментальных морфологических исследований, после переломов костей конечностей в печени животных (кролики, крысы) отмечается венозное полнокровие, расширение синусоидных капилляров, кровоизлияния с участками некроза и лизиса гепатоцитов [7, 17, 22].

Метаболические изменения, развивающиеся в печени в посттравматическом периоде, изучены в меньшей степени. По результатам исследования показателей плазмы крови перелом костей скелета сопровождается развитием гипопротеинемии, гипоальбуминемии и увеличением содержания глобулиновых фракций [19, 43].

Также в печени отмечается снижение содержания мочевины на фоне падения концентрации общего белка в сыворотке крови в послеоперационном периоде после травмы [19].

Необходимо учитывать, что изменения биохимических показателей крови не всегда коррелируют со степенью структурных нарушений печени. Известно, что изменения показателей крови неспецифичны и отражают лишь факт повреждения печени [27]. Кроме того, потенциальные возможности любого органа превышают потребности, предъявляемые к нему в оптимальных условиях жизнедеятельности. Это позволяет в случае необходимости быстро увеличивать функциональную активность за счет включения в работу структур, находящихся в состоянии покоя, и тем самым в кратчайший срок отвечать на действие чрезвычайного раздражителя [33].

Известно, что интенсификация обмена веществ в тканях и органах травмированного сегмента конечности, а также развитие эндогенной интоксикации приводят к повышению функциональной нагрузки на печень в восстановительном периоде. По данным М.Л. Лебедь с соавт. (2006), структурные изменения печени у кроликов через 30 суток после нетяжелой костной травмы являются следствием реализации резистентной стратегии адаптации (стресса) как универсальной формы общей реакции организма на агрессию с гиперфункцией основных систем жизнеобеспечения, мобилизацией пластических и энергетических ресурсов организма [17]. С другой стороны, функциональное перенапряжение, как правило, приводит к истощению резервов органов и их морфофункциональным нарушениям, которые могут влиять на процессы регенерации костной ткани.

Изложенные данные позволяют сделать вывод, что полифункциональность печени определяет её взаимосвязь с метаболизмом костной ткани, участвуя в обеспечении необходимых оптимальных условий для репаративной регенерации костной ткани в восстановительном периоде после травмы.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит // Клинич. гепатология. – 2008. – № 2. – С. 3–11.

2. Алмакаев Р.Р., Власов А.П., Гераськин В.С., Чубарев В.И. Оценка тяжести травматической болезни // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – № 2. – С. 91–92.

3. Анжунова Т.А., Гуляев С.М., Чехирова Г.В., Лемза С.В., Николаев С.М. Фармакотерапевтическая эффективность растительного средства «Гепатон» при повреждении печени алкоголем // Сибир. мед. журн. – 2007. – № 8. – С. 68–70.

4. Антонова Е.И., Мкртчан О.З., Высокогорский В.Е. Реактивные и пластические свойства тканевых компонентов печени млекопитающих в условиях многократного термального стресса // Омский науч. вестн. – 2004. – № 1, Вып. 26. – С. 198–201.

5. Безбородкина Н.Н., Вахтина А.А., Байдюк Е.В., Якупова Г.С., Кудрявцев Б.Н. Взаимосвязь между содержанием гликогена в гепатоцитах и их размером в нормальной и цирротической печени крыс // Цитология. – 2009. – Т. 51, № 5. – С. 417–427.

6. Богосьян А.Б., Шлякова Е.Ю., Каратаева Д.С., Мусихина И.В., Пученкина Е.В. Нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма у детей при патологии опорно-двигательного аппарата // Мед. альманах. -2011. – № 6. – С. 213–216.

7. Верин В.К., Вереникина Б.И., Волкова Р.И., Филимонова Г.Ф., Мерабишвили Э.Н., Иванов В.В., Ким А.Г., Сафонова Г.М. Компенсаторно-приспособительные реакции тканей печени в условиях эксперимента и патологии / В.К. Верин [и др.] // Вопросы морфологии XXI в. Вып. 2. Сборник научных трудов к 80–летию со дня рождения А.А. Клишова. – СПб.: ДЕАН, 2010. – С. 79–82.

8. Гребнева О.Л., Долганова Т.И., Клюшин Н.М., Чубейко В.О. Влияние эндогенной интоксикации на показатели регионарной гемодинамики у больных с хроническим остеомиелитом костей голени // Эфферент. терапия. – 2005. – № 3. – С.44–48.

9. Гринев М.В., Гринев К.М. Клинические эквиваленты патологически обусловленных нарушений микроциркуляторного русла при критических состояниях в неотложной хирургии // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 35–40.

10. Громова О.А., Гупало Е.М. Роль кальция и витамина D в профилактике остеопороза // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 73–82.

11. Данилов И.П., Цвирко Д.Г. Повышенная экспрессия гепсидина: ключ к пониманию патогенеза анемии хронических заболеваний // Мед. новости. – 2005. – № 6. – С. 40–42.

12. Зарубина И.В., Шабанов П.Д., Юнусов И.А. Значение болевой чувствительности для метаболической активности печени при компрессионной травме // Медико-биол. и социально-психолог. пробл. безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2009. – № 4. – С. 59–61.

13. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени // Фарматека. – 2005. – № 1. – С. 22–27.

14. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия. – М.: Дрофа, 2008. – 638 с.

15. Костылева М.Н. Профилактика дефицита кальция у детей // Вопр. соврем. педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 78–81.

16. Лебедев С.В., Сизова Е.А. Морфофункциональное состояние печени животных при разной обеспеченности рациона микроэлементами // Сельскохозяйств. биология. – 2008. – № 2. – С. 115–119.

17. Лебедь М.Л., Бенеманский В.В., Бочаров С.Н., Пусева М.Э., Михайлов И.Н., Корзун А.Н., Лепехова С.А. Изменение внутренних органов в отдаленном периоде костной травмы в эксперименте // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 5. – С. 224–227.

18. Лукьянова Е.С., Кузьменко Д.Б., Ефремов А.В. Особенности системы микросомального окисления при синдроме длительного сдавливания в эксперименте // Бюл. СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 3. – С. 68–72.

19. Лунева С.Н., Гребнева О.Л., Бойчук С.П., Лукин С.Ю., Романенко С.А. Особенности функции печени у пациентов с закрытыми переломами нижней конечности, сочетанными с черепно-мозговой травмой // Гений ортопедии. – 2005. – № 1. – С. 49–52.

20. Мичурина С.В., Бородин Ю.И., Ищенко И.Ю., Белкин А.Д., Шурлыгина А.В., Ларионов П.М. Лимфатический регион печени крыс Вистар в условиях сочетанного влияния алкогольной интоксикации и круглосуточного освещения // Бюл. СО РАМН. – 2008. – № 5. – С. 44–49.

21. Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология: учебник. – ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 696 с.

22. Очеретина Р.Ю., Мкртчан О.З., Стогов М.В. Морфометрические параметры сосудов дольки печени у мышей в восстановительном периоде после травмы голени // Морфология. – 2012. – Т. 141, № 2. – С. 32–34.

23. Очеретина, Р.Ю., Стогов М.В. Функциональное состояние печени после перелома костей голени: (экспериментальное исследование) // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 12. – С. 1389–1396.

24. Пахомова Ю.В., Ефремов А.В., Мичурина С.В., Архипов С.А. Оценка экспрессии проапоптического BAD и антиапоптического BCL-2 белков в тканях печени крыс в остром периоде после общей управляемой гипертермии // Науч. мед. вестн. Центр. Черноземья. – 2006. – № 24. – С. 21.

25. Погребняков В.Ю., Губик Е.А. Особенности реализации костной ткани у больных механической желтухой // Мед. визуализация.- 2009. – № 5. – С. 64–67.

26. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.

27. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – 2009. – № 1. – С. 14–19.

28. Савченко О.В. Влияние альгината кальция и пектина на уровень макро- и микроэлементов // Эфферент. терапия. – 2006. – № 4. – С. 45–48.

29. Сарсания С.И., Тихомиров А.Л., Ночевкин Е.В., Тускаев К.С. Нюансы диагностики и лечения железодефицитной анемии // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10. – С. 23–34.

30. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г. Биохимические аспекты травматической болезни и ее осложнений – Н. Новгород: ФГУ НИИТО, 2009. – 148 с.

31. Скребцова Н.В., Совершаева С.Л. Особенности состояния гепато-билиарной системы при сочетанном воздействии токсических агентов // Вестн. Помор. ун-та. Серия: Физиология и психология. -2003. – № 2. – С. 5–9.

32. Травматическая болезнь и ее осложнения / под ред. А.С. Селезнева, С.Ф.Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.

33. Усынин И.Ф. Адаптивная роль функциональной гетерогенности гепатоцитов // Бюл. СО РАМН. – 2007. – № 5. – С. 17–23.

34. Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2003. – № 2. – С. 13–20.

35. Шмерлинг М.Д., Белкин В.Ш., Филюшина Е.Е., Остахов О.Б., Бузуева И.И., Веряскин В.В. Морфометрическая характеристика гепатоцитов при адаптации к экстремальным факторам Антарктиды // Морфология. – 2008. – № 6. – С. 46–49.

36. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113. – P. 1251–1253.

37. Chakkalakal D.A., Novak J.R., Fritz E.D., Mollner T.J., McVicker D.L., Garvin K.L., McGuire M.H., Donohue T.M. Inhibition of bone repair in a rat model for chronic and excessive alcohol consumption // Alcohol. – 2005. – Vol. 36, № 3. – P. 201–214.

38. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1271–1278.

39. Compston J.E. Osteoporosis after liver transplantation // Liver Transpl. – 2003. – Vol. 9. – P. 321–330.

40. Guichelaar M.M.J., Kendall R., Malinchoc M., Hay J.E. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors // Liver Transplantation. – 2006. – Vol. 12. – P. 1390–1402.

41. Kim M.J., Shim M.S., Kim M.K., Lee Y., Shin Y.G., Chung C.H., Kwon S.O. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis // Korean J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 174–180.

42. Lopez-Hellin J., Gonzalo R., Tejeda M., Carrascal M., Vila M.R., Abian J., Garcia-Arumi E. Transcriptomic and proteomic analysis of liver and muscle alterations caused by surgical stress in rats // Clin. Sci. (Lond). – 2005. – Vol. 108, № 2. – P. 167–178.

43. Luxon B.A. Bone disorders in chronic liver diseases (review) // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 40–48.

44. Santori C., Ceccanti M., Diacinti D., Attilia M.L., Toppo L., D'Erasmo E., Romagnoli E., Mascia M.L., Cipriani C., Prastaro A., Carnevale V., Minisola S.J. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol // Endocrinol. Invest. – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 321–326.

45. Segal E., Baruch Y., Kramsky R., Raz B., Tamir A., Ish-Shalom S. Predominant factors associated with bone loss in liver transplant patients – after prolonged posttransplantation period // Clin. Transplant. – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 13–19.

46. Toledano M., Kozer E., Goldstein L.H., Abu-Kishk I., Bar-Haim A., Siman-Tov Y., Rechavi M., Rechavi G., Weizer-Stern O., Berkovitch M. Hepcidin in acute iron toxicity // Am. J. Emerg. Med. – 2009. – Vol. 27, № 7. – P. 761–764.

References

1. Abdurakhmanov D.T. Alkogolnyy gepatit // Klinich. gepatologiya. 2008. no. 2. pp. 3–11.

2. Almakaev R.R., Vlasov A.P., Geraskin V.S., Chubarev V.I. Otsenka tyazhesti travmaticheskoy bolezni // Vestn. novykh med. tekhnologiy. 2008. no. 2. pp. 91–92.

3. Anzhunova T.A., Gulyaev S.M., Chekhirova G.V., Lemza S.V., Nikolaev S.M. Farmakoterapevticheskaya effektivnost rastitelnogo sredstva «Gepaton» pri povrezhdenii pecheni alkogolem // Sibir. med. zhurn. 2007. no. 8. pp. 68–70.

4. Antonova E.I., Mkrtchan O.Z., Vysokogorskiy V.E. Reaktivnye i plasticheskie svoystva tkanevykh komponentov pecheni mlekopitayushchikh v usloviyakh mnogokratnogo termal'nogo stressa // Omskiy nauch. vestn. 2004. no. 1, Vyp. 26. pp. 198–201.

5. Bezborodkina N.N., Vakhtina A.A., Baydyuk E.V., Yakupova G.S., Kudryavtsev B.N. Vzaimosvyaz mezhdu soderzhaniem glikogena v gepatotsitakh i ikh razmerom v normalnoy i tsirroticheskoy pecheni krys // Tsitologiya. 2009. T. 51, no. 5. pp. 417–427.

6. Bogosyan A.B., Shlyakova E.Yu., Karataeva D.S., Musikhina I.V., Puchenkina E.V. Narusheniya fosforno-kaltsievogo metabolizma u detey pri patologii oporno-dvigatelnogo apparata // Med. almanakh. -2011. no. 6. pp. 213–216.

7. Verin V.K., Verenikina B.I., Volkova R.I., Filimonova G.F., Merabishvili E.N., Ivanov V.V., Kim A.G., Safonova G.M. Kompensatorno-prisposobitel'nye reaktsii tkaney pecheni v usloviyakh eksperimenta i patologii / V.K. Verin [i dr.] // Voprosy morfologii XXI v. Vyp. 2. Sbornik nauchnykh trudov k 80–letiyu so dnya rozhdeniya A.A. Klishova. SPb.: DEAN, 2010. pp. 79–82.

8. Grebneva O.L., Dolganova T.I., Klyushin N.M., Chubeyko V.O. Vliyanie endogennoy intoksikatsii na pokazateli regionarnoy gemodinamiki u bolnykh s khronicheskim osteomielitom kostey goleni // Efferent. terapiya. 2005. no. 3. pp. 44–48.

9. Grinev M.V., Grinev K.M. Klinicheskie ekvivalenty patologicheski obuslovlennykh narusheniy mikrotsirkulyatornogo rusla pri kriticheskikh sostoyaniyakh v neotlozhnoy khirurgii // Regionar. krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2009. T. 8, no. 4. pp. 35–40.

10. Gromova O.A., Gupalo E.M. Rol kaltsiya i vitamina D v profilaktike osteoporoza // Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2008. T. 7, no. 4. pp. 73–82.

11. Danilov I.P., Tsvirko D.G. Povyshennaya ekspressiya gepsidina: klyuch k ponimaniyu patogeneza anemii khronicheskikh zabolevaniy // Med. novosti. 2005. no. 6. pp. 40–42.

12. Zarubina I.V., Shabanov P.D., Yunusov I.A. Znachenie bolevoy chuvstvitelnosti dlya metabolicheskoy aktivnosti pecheni pri kompressionnoy travme // Mediko-biol. i sotsial'no-

psikholog. probl. bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh. 2009. no. 4. pp. 59–61.

13. Kalinin A.V. Alkogolnaya bolezn pecheni // Farmateka. 2005. no. 1. pp. 22–27.

14. Komov V.P., Shvedova V.N. Biokhimiya. M.: Drofa, 2008. 638 p.

15. Kostyleva M.N. Pofilaktika defitsita kaltsiya u detey // Vopr. sovrem. pediatrii. 2008. T. 7, no. 5. pp. 78–81.

16. Lebedev S.V., Sizova E.A. Morfofunktsionalnoe sostoyanie pecheni zhivotnykh pri raznoy obespechennosti ratsiona mikroelementami // Sel'skokhozyaystv. biologiya. 2008. no. 2. pp. 115–119.

17. Lebed M.L., Benemanskiy V.V., Bocharov S.N., Puseva M.E., Mikhaylov I.N., Korzun A.N., Lepekhova S.A. Izmenenie vnutrennikh organov v otdalennom periode kostnoy travmy v eksperimente // Byul. VSNTs SO RAMN. 2006. no. 5. pp. 224–227.

18. Lukyanova E.S., Kuzmenko D.B., Efremov A.V. Osobennosti sistemy mikrosomal'nogo okisleniya pri sindrome dlitelnogo sdavlivaniya v eksperimente // Byul. SO RAMN. 2011. T. 31, no. 3. pp. 68–72.

19. Luneva S.N., Grebneva O.L., Boychuk S.P., Lukin S.Y., Romanenko S.A. Osobennosti funktsii pecheni u patsientov s zakrytymi perelomami nizhney konechnosti, sochetannymi s cherepno-mozgovoy travmoy // Geniy ortopedii. 2005. no. 1. pp. 49–52.

20. Michurina S.V., Borodin Yu.I., Ishchenko I.Yu., Belkin A.D., Shurlygina A.V., Larionov P.M. Limfaticheskiy region pecheni krys Vistar v usloviyakh sochetannogo vliyaniya alkogol'noy intoksikatsii i kruglosutochnogo osveshcheniya // Byul. SO RAMN. 2008. no. 5. pp.44–49.

21. Orlov R.S., Nozdrachev A.D. Normalnaya fiziologiya: uchebnik. GEOTAR-Media, 2005. 696 p.

22. Ocheretina R.Yu., Mkrtchan O.Z., Stogov M.V. Morfometricheskie parametry sosudov dolki pecheni u myshey v vosstanovitelnom periode posle travmy goleni // Morfologiya. 2012. T. 141, no. 2. pp. 32–34.

23. Ocheretina, R.Y., Stogov M.V. Funktsionalnoe sostoyanie pecheni posle pereloma kostey goleni: (eksperimentalnoe issledovanie) // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2013. T. 99, no. 12. – pp. 1389–1396.

24. Pakhomova Yu.V., Efremov A.V., Michurina S.V., Arkhipov S.A. Otsenka ekspressii proapopticheskogo BAD i antiapopticheskogo BCL-2 belkov v tkanyakh pecheni krys v ostrom periode posle obshchey upravlyaemoy gipertermii // Nauch. med. vestn. Tsentr. Chernozemya. 2006. no. 24. pp. 21.

25. Pogrebnyakov V.Y., Gubik E.A. Osobennosti realizatsii kostnoy tkani u bol'nykh mekhanicheskoy zheltukhoy // Med. vizualizatsiya. – 2009. no. 5. pp. 64–67.

26. Podymova S.D. Bolezni pecheni. M.: Meditsina, 2005. 768 p.

27. Polunina T.E., Maev I.V. Nealkogolnyy steatoz pecheni v praktike internista // Effektivnaya farmakoterapiya v gastroenterologii. 2009. no. 1. pp. 14–19.

28. Savchenko O.V. Vliyanie alginata kaltsiya i pektina na uroven makro- i mikroelementov // Efferent. terapiya. 2006. no. 4. pp. 45–48.

29. Sarsaniya S.I., Tikhomirov A.L., Nochevkin E.V., Tuskaev K.S. Nyuansy diagnostiki i lecheniya zhelezodefitsitnoy anemii // Trudnyy patsient. 2012. T. 10. pp. 23–34.

30. Sidorkina A.N., Sidorkin V.G. Biokhimicheskie aspekty travmaticheskoy bolezni i ee oslozhneniy N. Novgorod: FGU NIITO, 2009. 148 p.

31. Skrebtsova N.V., Sovershaeva S.L. Osobennosti sostoyaniya gepato-biliarnoy sistemy pri sochetannom vozdeystvii toksicheskikh agentov // Vestn. Pomor. un-ta. Seriya: Fiziologiya i psikhologiya. -2003. no. 2. pp. 5–9.

32. Travmaticheskaya bolezn i ee oslozhneniya / pod red. A.S. Selezneva, S.F.Bagnenko, Yu.B. Shapota, A.A. Kurygina. SPb.: Politekhnika, 2004. 414 p.

33. Usynin I.F. Adaptivnaya rol funktsionalnoy geterogennosti gepatotsitov // Byul. SO RAMN. 2007. no. 5. pp. 17–23.

34. Khazanov A.I. Vazhnaya problema sovremennosti alkogolnaya bolezn pecheni // Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2003. no. 2. pp. 13–20.

35. Shmerling M.D., Belkin V.Sh., Filyushina E.E., Ostakhov O.B., Buzueva I.I., Veryaskin V.V. Morfometricheskaya kharakteristika gepatotsitov pri adaptatsii k ekstremalnym faktoram Antarktidy // Morfologiya. 2008. no. 6. pp. 46–49.

36. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113. pp. 1251–1253.

37. Chakkalakal D.A., Novak J.R., Fritz E.D., Mollner T.J., McVicker D.L., Garvin K.L., McGuire M.H., Donohue T.M. Inhibition of bone repair in a rat model for chronic and excessive alcohol consumption // Alcohol. 2005. Vol. 36, no. 3. pp. 201–214.

38. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease // Hepatology. 2007. Vol. 46. pp. 1271–1278.

39. Compston J.E. Osteoporosis after liver transplantation // Liver Transpl. 2003. Vol. 9. pp. 321–330.

40. Guichelaar M.M.J., Kendall R., Malinchoc M., Hay J.E. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors // Liver Transplantation. 2006. Vol. 12. pp. 1390–1402.

41. Kim M.J., Shim M.S., Kim M.K., Lee Y., Shin Y.G., Chung C.H., Kwon S.O. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis // Korean J. Intern. Med. 2003. Vol. 18, no. 3. pp. 174–180.

42. Lopez-Hellin J., Gonzalo R., Tejeda M., Carrascal M., Vila M.R., Abian J., Garcia-Arumi E. Transcriptomic and proteomic analysis of liver and muscle alterations caused by surgical stress in rats // Clin. Sci. (Lond). 2005. Vol. 108, no. 2. pp. 167–178.

43. Luxon B.A. Bone disorders in chronic liver diseases (review) // Curr. Gastroenterol. Rep. 2011. Vol. 13, no. 1. pp. 40–48.

44. Santori C., Ceccanti M., Diacinti D., Attilia M.L., Toppo L., D'Erasmo E., Romagnoli E., Mascia M.L., Cipriani C., Prastaro A., Carnevale V., Minisola S.J. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol // Endocrinol. Invest. 2008. Vol. 31, no. 4. pp. 321–326.

45. Segal E., Baruch Y., Kramsky R., Raz B., Tamir A., Ish-Shalom S. Predominant factors associated with bone loss in liver transplant patients after prolonged posttransplantation period // Clin. Transplant. 2003. Vol. 17, no. 1. pp. 13–19.

46. Toledano M., Kozer E., Goldstein L.H., Abu-Kishk I., Bar-Haim A., Siman-Tov Y., Rechavi M., Rechavi G., Weizer-Stern O., Berkovitch M. Hepcidin in acute iron toxicity // Am. J. Emerg. Med. 2009. Vol. 27, no. 7. pp. 761–764.