

*Механическая желтуха: современные подходы
и лечебно-диагностические технологии*
*Obstructive jaundice: modern approaches, treatment
and diagnostic technologies*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-4-49-60>

**Энергетические проблемы в хирургии
на примерах холестаза и массивных резекций
печени**

Гальперин Э.И.

¹ *Кафедра госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация*

² *ГБУЗ города Москвы “Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗ города Москвы”;
125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Российская Федерация*

Статья посвящена энергетическим процессам, происходящим при заболеваниях в живом организме. Проведены эксперименты на 151 крысе. Ткань печени забирали для определения ее энергетического состояния при холестазе (перевязка общего желчного протока) и после резекции 60 и 80% паренхимы (без холестаза). Изучали адениновые нуклеотиды (АТФ, АДФ и АМФ) и активность ферментов глюконеогенеза: при холестазе раз в 3 дня в течение 15 дней, после резекции печени – каждые 6 ч в течение 3 дней. Особое внимание было уделено энергетическому дефициту в ткани печени. Гипотеза предполагает, что определенный уровень энергетического дефицита в ткани печени является регулятором энергии и возбудителем метаболического стресса. Проведенные опыты показали достоверное увеличение энергетического дефицита в ткани печени, который к 6-му дню холестаза составил 15%, а к 12–15-му дню – 48–50% от исходного уровня энергии. Данные о росте энергетического дефицита в ткани печени обратно коррелировали с уменьшением активности ферментов глюконеогенеза – к 15-му дню глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы на 44% и изоцитратдегидрогеназы на 48% к исходному уровню. Декомпрессия через 15 дней от начала холестаза сопровождалась дальнейшим ростом энергетического дефицита на 15% от исходного уровня в течение 3–5 дней. Развития метаболического стресса не было, о чем свидетельствует уменьшение активности ферментов глюконеогенеза. К 12-му часу после резекции 60 и 80% паренхимы печени энергетический дефицит в печени в обеих группах составил 50% от исходного уровня. После резекции 60% паренхимы печени дефицит энергии быстро уменьшался: к 24 ч до 30%, к 72 ч до 11%; в этот период умерли 2 крысы из 30. Через 12 ч после резекции 80% паренхимы печени дефицит энергии резко возрастал: к 24 ч до 70% от исходного уровня; в этот период умерло 26 животных из 31. В обеих группах животных отмечена обратная связь между уменьшением количества энергии, идущей на функцию гепатоцитов, и ростом активности ключевых ферментов глюконеогенеза. Это позволило сделать следующие предположения. В обеих группах животных после резекции печени развился метаболический стресс, однако после резекции 80% паренхимы органа он “захлебнулся” из-за несостоятельности гепатоцитов остатка. Основная часть энергии пошла на развитие регенерации. Метаболический стресс и регенерация развиваются одновременно. Дефицит 50% энергии в ткани печени при дальнейшем увеличении может свидетельствовать о критическом состоянии как при холестазе, так и после массивной резекции. Результаты исследований энергетических изменений при холестазе и после массивных резекций печени по-новому раскрывают закономерности внутренних процессов организма.

Ключевые слова: *печень, холестаз, резекция, дефицит энергии, метаболический стресс, АТФ, глюконеогенез, окислительное фосфорилирование, митохондрии*

Ссылка для цитирования: Гальперин Э.И. Энергетические проблемы в хирургии на примерах холестаза и массивных резекций печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2023; 28 (4): 49–60. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-4-49-60>.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Energy deficit in surgery on the examples of cholestasis and massive liver resection

Galperin E.I.

¹ Department of Hospital Surgery, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation; 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

² S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russian Federation

The paper is dedicated to the energy processes associated with diseases in living organisms. Experiments involved 151 rats. Liver tissue was taken to determine its energy state in cholestasis (common bile duct ligation) and after resection of 60% and 80% of the parenchyma (without cholestasis). Adenine nucleotides (ATP, ADP, and AMP) and activity of gluconeogenesis enzymes were studied in cholestasis every 3 days for 15 days and after liver resection – every 6 hours for 3 days. Particular attention was paid to the energy deficit in liver tissue. A certain level of energy deficit is a sign of metabolic stress. The experiments revealed that the energy deficit in the liver tissue increased by 15% by day 6 of cholestasis and by 48–50% of the initial energy level by days 12–15. The increase in energy deficit in liver tissue inversely correlated with the decrease in the activity of gluconeogenesis enzymes – by day 15 glucose-6-phosphate dehydrogenase reduced by 44% and isocitrate dehydrogenase – by 48% of the initial energy level. Decompression after 15 days from the onset of cholestasis was followed by an increase in energy deficit by 15%, as compared to the initial energy level, within 3–5 days. No development of metabolic stress was evidenced by a decrease in the activity of gluconeogenesis enzymes. After 12 hours after resection of 60% and 80% of the liver parenchyma, the liver energy deficit in both groups accounted for 50% of the initial energy level. After resection of 60% of the liver parenchyma, the energy deficit decreased rapidly: after 24 hours to 30%, after 72 hours to 11%; 2 rats out of 30 died during this period. After 12 hours after resection of 80% of the liver parenchyma, the energy deficit rose sharply: after 24 hours to 70% of the initial energy level. This led to the death of 26 animals out of 31. Both groups of animals demonstrated an inverse relationship between the decreased amount of energy used for hepatocyte function and the increased activity of key enzymes of gluconeogenesis. The obtained results suggest that in both groups of animals, metabolic stress developed after liver resection, however, after resection of 80% of the organ parenchyma, it “choked” due to the deficit of remnant hepatocytes. Most of the energy was spent for the development of regeneration. Metabolic stress and regeneration develop simultaneously. A deficit of 50% of energy in liver tissue with a further increase may indicate a critical condition, both in cholestasis and after a massive resection. The research into energy changes in cholestasis and after massive liver resections reveals new patterns of internal processes of the body.

Keywords: liver, cholestasis, resection, energy deficit, metabolic stress, ATP, gluconeogenesis, oxidative phosphorylation, mitochondria

For citation: Galperin E.I. Energy deficit in surgery on the examples of cholestasis and massive liver resection. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2023; 28 (4): 49–60. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-4-49-60> (In Russian)

The author declare no conflict of interest.

«В начале было слово...»
(Евангелие от Иоанна, 1:1).

Энергия наполнила слово действием.

Познание количества энергии есть познание
реальных возможностей организма.

● Введение

В медицинской литературе имеется удивительно мало клинических работ, посвященных энергетическому состоянию печени при опухолевой механической желтухе (МЖ). Понятно, что холестаз накладывает специфический отпечаток, определяя фон, на котором протекают вызвавшие его заболевания. Они могут быть очень тяжелыми, такими как опухоль Клацкина или опухоль головки поджелудочной железы (ПЖ). Однако синдром холестаза, развивающийся с первых дней обструкции желчных протоков, как правило, играет ведущую роль. Даже

массивные резекции печени, протекающие без холестаза, не имеют таких энергетических сложностей. Сравнение энергетических проблем холестаза с проблемами ближайшего периода после резекции 60 и 80% паренхимы печени резче выделяет особенности энергетических нарушений при холестазе.

При обтурации желчных протоков многие недоокисленные метаболиты, бактерии и их токсины не выводятся из организма, а поступают в общий кровоток. Это приводит к нарушению гомеостаза, системной воспалительной реакции, повреждению эндотелиальной системы организма, нарушению проницаемости сосудистой стенки и развитию печеночной, почечной и полиорганной недостаточности. Холестаз вызывает дисфункцию печени [1–4] и замедляет скорость ее регенерации [5–8], тормозит развитие метаболического стресса (М-стресс), лишая

организм источника энергии. Хирургические операции при длительной МЖ вызывают осложнения у 50–70% больных и увеличение летальности до 20% [1, 9–12]. С удлинением сроков МЖ в печени развиваются значимые морфологические изменения. Проллиферация гепатоцитов со 2–3-й недели сменяется их сморщиванием и деградацией, через 4–5 нед размер гепатоцита уменьшается на 30–40%. С первого дня МЖ наступает пролиферация желчных протоков, объем которых возрастает к 4–5-й неделе с 2 до 40%, стромы – с 1 до 20% [13].

В статье о дефиците энергии в печени [14] была сделана попытка показать важность этого показателя в регуляции энергии в организме и развитии М-стресса. Если дефицит энергии легче устранять в здоровом организме, то при различных заболеваниях развиваются сложные энергетические ситуации, которые по-прежнему не принимают во внимание ввиду отсутствия информации.

Изменение энергетического состояния ткани печени при холестазах

Исследование печени выбрано потому, что в ней протекает большинство метаболических реакций. Печень вырабатывает энергию АТФ, производит глюкозу – основной продукт, который при окислительном фосфорилировании дает молекулу АТФ. Печень участвует в стрессовых реакциях, вырабатывающих энергию. Наконец, печень при необходимости снабжает энергией другие органы, и совсем необычное: печень – единственный орган в организме человека, обладающий способностью к регенерации [15–17]. Большинство исследований энергетического состояния ткани печени (ЭСТП) проведено в эксперименте на животных. В основном это связано с тем, что еще недавно метод исследования энергетических показателей требовал использования ткани печени, а это было возможно в большинстве исследований только у экспериментальных животных. В настоящее время разработан метод ^{31}P -магнитно-резонансной спектроскопии (^{31}P -NMR-spectroscopy), позволяющий оценивать энергетические фосфорные соединения, в частности АТФ, без биопсии или изъятия органа. Метод дает возможность осуществить мониторинг изменений энергетического состояния печени и других органов, что открывает новые диагностические и лечебные возможности [18–21].

Холестаз нарушает энергоснабжение важнейших метаболических реакций, ставя под угрозу жизнедеятельность организма [1, 22, 23], создает критические ситуации, из которых организм с трудом выходит. В работе [1] авторы приводят данные обследования 10 больных с опухолевой МЖ. ЭСТП было измерено с помощью ^{31}P -MRS

при поступлении и повторно после недельного периода дренирования общего желчного протока (ОЖП). При этом изучали также билирубин, щелочную фосфатазу, альбумин, протромбиновое время. Продолжительность МЖ до дренирования, к сожалению, авторы не указали. Через 7 дней после декомпрессии желчных протоков, наряду с улучшением функциональных проб печени, улучшался ее энергетический статус: отношение АТФ к неорганическому фосфору (АТФ/Рi) увеличилось с 1,4 при поступлении до 1,57 после дренирования ($p < 0,01$). Показатель АТФ/Рi – более чувствительный, чем АТФ, поэтому для оценки энергетического состояния тканей большинство авторов в настоящее время используют его. Для сравнения привожу из этой работы спектры печени больного с МЖ до и после декомпрессии ОЖП (рис. 1). Подобные результаты дренирования ОЖП приводят и другие исследователи [23, 24]. На модели внутреннего отведения желчи в желудок авторы наблюдали изменение пиков АТФ и ФДФ, увеличение активности ДНК-полимеразы и митотического индекса печени. Наружный дренаж, наоборот, по мнению авторов, вызывал ингибирование регенерации печени. По их данным, регенерацию гепатоцитов вызывает сама МЖ без резекции. Вероятно, это может быть связано с апоптозом гепатоцитов, который развивается при длительной МЖ.

Различные состояния организма вызывают рост энергопотребления. При увеличении лихорадки на 1 °С энергопотребление возрастает на 10–15%, при сепсисе – на 20–60%, при травме – на 20–50%. Ожог приводит к увеличению потребления организмом энергии на 40–50%, возбуждение – на 50–100% [25].

К энергетической системе следует отнести еще 2 явления, без которых организм не может существовать. Это М-стресс (рис. 2) и регенерация печени. При недостаточном поступлении или отсутствии пищи источником энергии становится М-стресс, то есть биохимические реакции, образующие энергию АТФ. Цена такой энергии – протеолиз и липолиз в определенных тканях организма. Длительный М-стресс приводит организм к истощению. Процесс образования М-стресса можно разделить на 3 части [26]:

1) протеолиз и липолиз при действии кортизола с образованием аминокислот, жирных кислот и глицерина;

2) превращение этих первичных энергетических продуктов в глюкозу в процессе пентозо-монофосфатного пути и цикла Кребса (глюконеогенез) в печени;

3) окислительное фосфорилирование глюкозы с образованием энергии АТФ в митохондриях клеток разных органов, но в основном – в гепатоцитах.

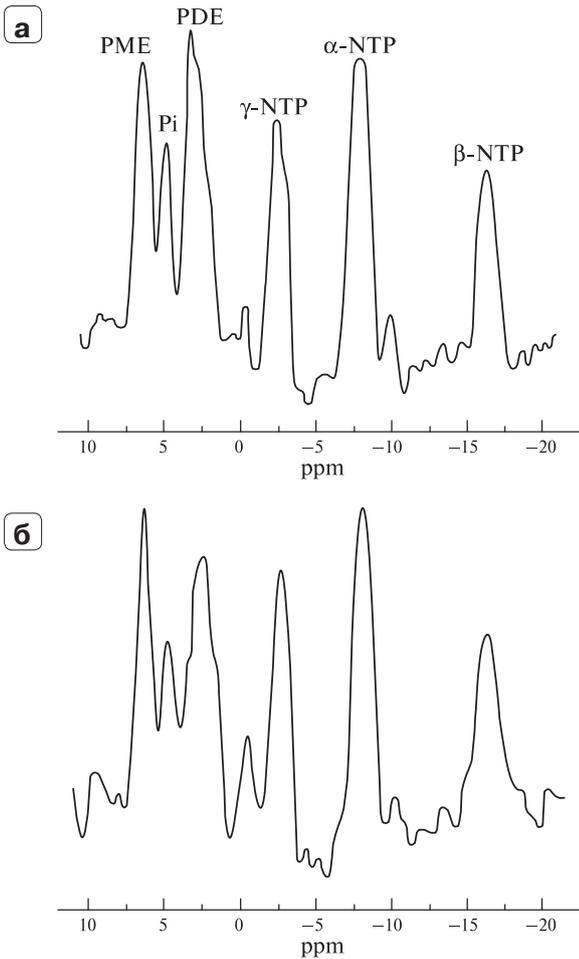


Рис. 1. Диаграммы. Спектры магнитного резонанса печени с ³¹P до и после устранения обструкции желчевыводящих путей: **а** – пациенты с желтухой при поступлении; **б** – через неделю после дренирования. PME – фосфомоноэфир, Pi – неорганический фосфат, NTP – нуклеотидтрифосфаты.

Fig. 1. Diagrams. Liver magnetic resonance spectra with ³¹P before and after elimination of biliary tract obstruction: **a** – patients with jaundice upon admission; **b** – one week after drainage. PME – phosphomonoester, Pi – inorganic phosphate, NTP – nucleotide triphosphates.

Холестаз затрудняет передачу сигнала о необходимости стресса в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, которое в норме активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), усиливающую секрецию кортизола. При холестазах ГГНС тормозит секрецию этого гормона. Для изучения реакции ГГНС на стресс при холестазах использовали воздействие насыщенного эфирного йода на крысах с перевязкой желчных протоков [27]. Эфирный стресс приводил к значительно меньшей секреции АКТГ и кортикостероидов в плазму крови. В одной из работ [28] было показано, что это может быть связано с нарушением нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Глюкокортикоиды стимулируют многие рецепторы, обеспечивающие необходимый контроль гомеостаза этих важных гормонов. Это объясняет возможность отключения стресса на уровне лимбической системы. Контрольные реакции на стресс имеют широкую обратную связь, которая координирует активность ГГНС [29].

Особое значение приобретают исследования регенерации печени. В исследовании [1] авторы определяли концентрации адениновых нуклеотидов, скорость синтеза ДНК и образование митозов накануне и на 1, 2, 4-е сутки после обструкции желчных протоков у крыс. При гистологическом исследовании пик митозов отмечен на 2-й день после перевязки ОЖП, в этот же день возросла скорость синтеза ДНК, которая в 9 раз превышала контрольные значения и возвратилась к исходному уровню на 14-й день. Концентрация АТФ в печени постепенно уменьшалась до 7-го дня и далее оставалась низкой по сравнению с данными контрольной группы. В начале МЖ пролиферация гепатоцитов была связана с активацией синтеза ДНК. При длительной (более недели) МЖ возникали функциональные повреждения печени, которые требовали экстренной декомпрессии желчных

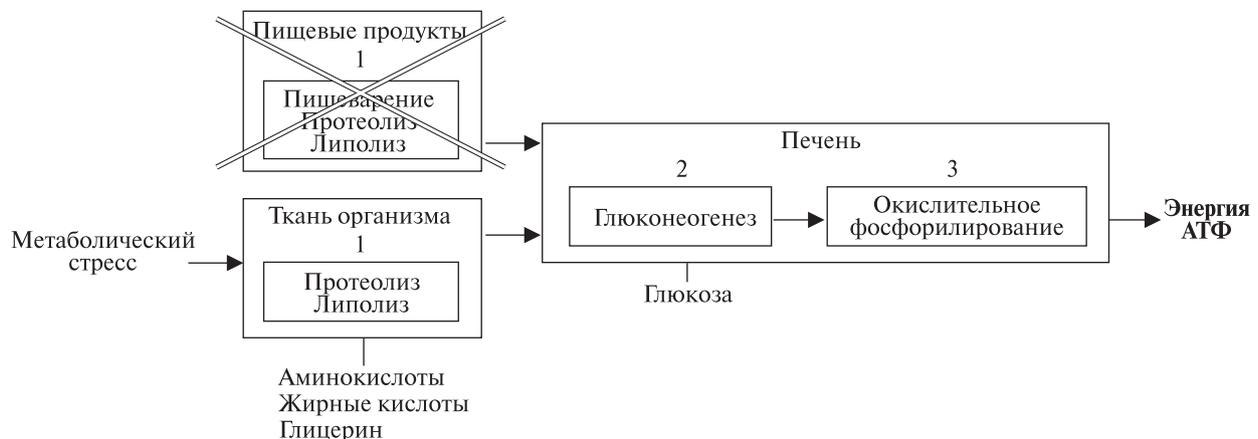


Рис. 2. Схема развития метаболического стресса.

Fig. 2. Scheme of metabolic stress development.

протоков. С ростом уровня энергетического дефицита ткани печени (ЭДТП) уменьшалась концентрация малонового диальдегида, что указывает на развитие окислительного стресса. Окислительный стресс является следствием нарушения энергоснабжения клетки, повреждения митохондрий и роста содержания продуктов перекисного окисления липидов.

В другом исследовании [30] крыс с обструкцией ОЖП за 7 дней до резекции 70% паренхимы печени разделили на 3 группы: в 1-й группе было 33 крысы без дренирования ОЖП; во 2-й группе 34 крысам выполнили внутреннее дренирование ОЖП, в 3-й группе 39 животным осуществили наружное дренирование ОЖП. Ко дню операции в 1-й группе отметили повышение уровня билирубина и других функциональных проб печени по сравнению с животными 2-й и 3-й групп. Концентрация портального токсина в 1-й группе была высокой в первые дни, в последующие дни между группами не было существенных различий по этому показателю. Регенерацию печени после резекции оценивали по относительной массе тела и скорости синтеза ДНК в печени. Относительная масса (отношение массы печени к массе тела, умноженное на 100) в 1-й группе была значительно больше, чем в группах с дренажами. Прибавка массы тела при внутреннем дренировании была больше, чем при наружном. Внутренний дренаж значительно усиливал регенерацию печени после резекции. Сделан вывод, что восстановление энтерогепатической циркуляции желчи гораздо важнее для регенерации печени, чем сама декомпрессия ОЖП.

Таким образом, можно выделить несколько основных вопросов по энергетическому состоянию печени при МЖ и экспериментальному холестазу, обсуждаемых в медицинской литературе:

1) каково влияние холестаза на снижение энергии печени и торможение развития М-стресса;

2) какова роль регенерации печени в поддержании энергетического равновесия в организме;

3) какой дренаж — внутренний или наружный — лучше применять для билиарной декомпрессии;

4) можно ли определить наиболее важные точки энергетических нарушений при развитии холестаза и после больших оперативных вмешательств при тяжелых заболеваниях печени?

Энергетическое состояние печени при холестазах и после ее резекции (анализ собственных данных)

Проведен анализ собственных данных, полученных после перевязки ОЖП и 3–15-дневном холестазах, а также опытов по резекции 60 и 80% паренхимы печени. Определяли адениновые нуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ, энергетический

потенциал), а также активность ферментов гликолиза — гексокиназы (ГК) и фосфофруктокиназы (ФФК), пентозомонофосфатного пути — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (ГФД), цикла Кребса — изоцитратдегидрогеназы (ЦДГ) в гомогенате фрагмента печени. Определение указанных показателей проводили раз в 3 дня с 1-х по 15-е сутки, а после резекции печени — каждые 12 ч в течение 3 сут. Цели анализа:

1) изучение роли холестаза при изменении энергетического состояния печени в результате обструкции ОЖП и последующей его декомпрессии в разные сроки МЖ;

2) изучение энергетического состояния печени после резекции 60 и 80% паренхимы и роли дефицита энергии и М-стресса;

3) определение энергетических резервов при невозможности развития М-стресса;

4) оценка разных способов декомпрессии и дренирования ОЖП.

Энергетическое состояние печени при холестазах и декомпрессии желчных протоков. Данные об изменении АТФ и активности ключевых ферментов глюконеогенеза при холестазах представлены на рис. 3. Отмечено достоверное уменьшение АТФ в течение 15 дней ($p < 0,05$). Уровень АМФ был достоверно выше контрольного уровня на 6–12–15-й дни, уровень АДФ — ниже контрольного на 12–15-е сутки ($p < 0,05$). Учет соотношения этих 3 показателей дает более точное представление об энергетическом состоянии печени [1] и характере ее поражения при очаговых образованиях [20]. Однако оценка спектров затруднена при использовании аппаратов с недостаточным напряжением магнитного поля. В 1-ю неделю холестаза дефицит энергии АТФ составлял 2,5–18%, во 2-ю — 32,5–50% исходного уровня. Продолжительность холестаза необходимо указывать, поскольку она характеризует его агрессивность.

На рис. 3б представлена активность ключевых ферментов основных путей метаболизма глюкозы. Активность ГФД достоверно уменьшилась на 6-е сутки ($p < 0,01$) и далее оставалась на том же уровне. Активность ЦДГ уменьшалась в течение всего срока обструкции ОЖП ($p < 0,05$). Сравнение дефицита активности ферментов глюконеогенеза и дефицита энергии показывает, что есть прямая зависимость между уменьшением активности ферментов пентозомонофосфатного пути и особенно цикла Кребса и ростом дефицита энергии в ткани печени, что указывает на влияние уменьшения глюконеогенеза на уменьшение продукции АТФ.

При декомпрессии шестидневного холестаза к 6-м суткам наблюдали восстановление активности ферментов глюконеогенеза до исходных величин. При пятнадцатидневном холестазах (рис. 4) наблюдали значительное дополнитель-

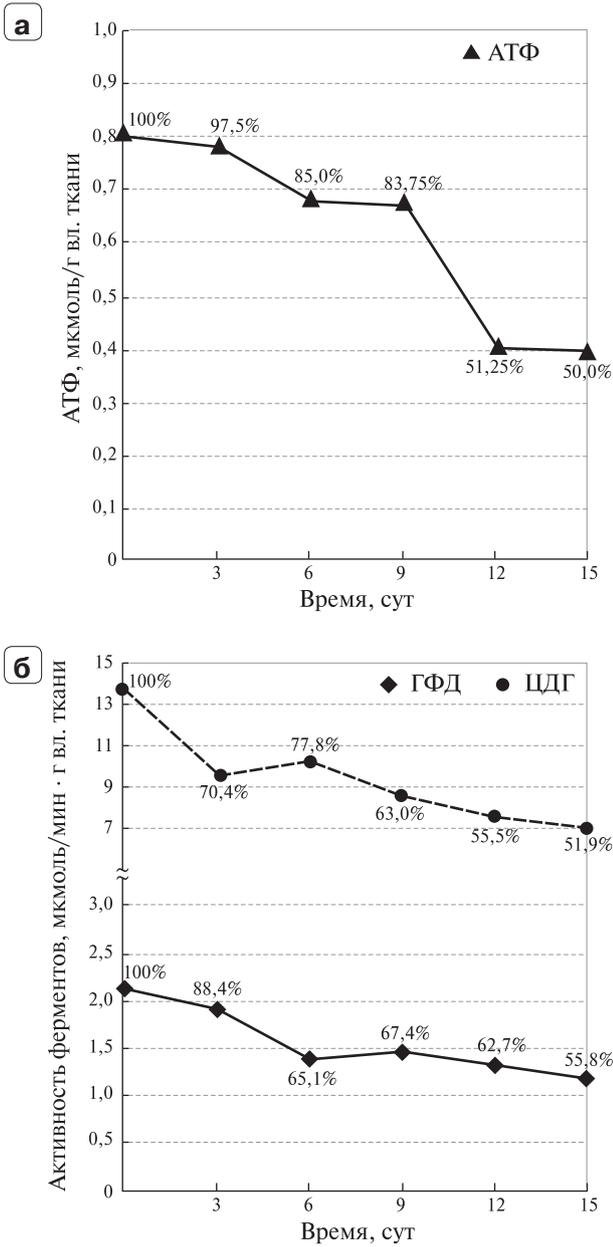


Рис. 3. Диаграммы. Показатели ткани печени при 15-дневном холестазе: **а** – энергия АТФ; **б** – активность ГФД и ЦДГ.

Fig. 3. Diagrams. Indicators of liver tissue in 15-day cholestasis: **a** – ATP energy; **b** – glucose-6-phosphate dehydrogenase (GPD) and isocitrate dehydrogenase (IDH) activity.

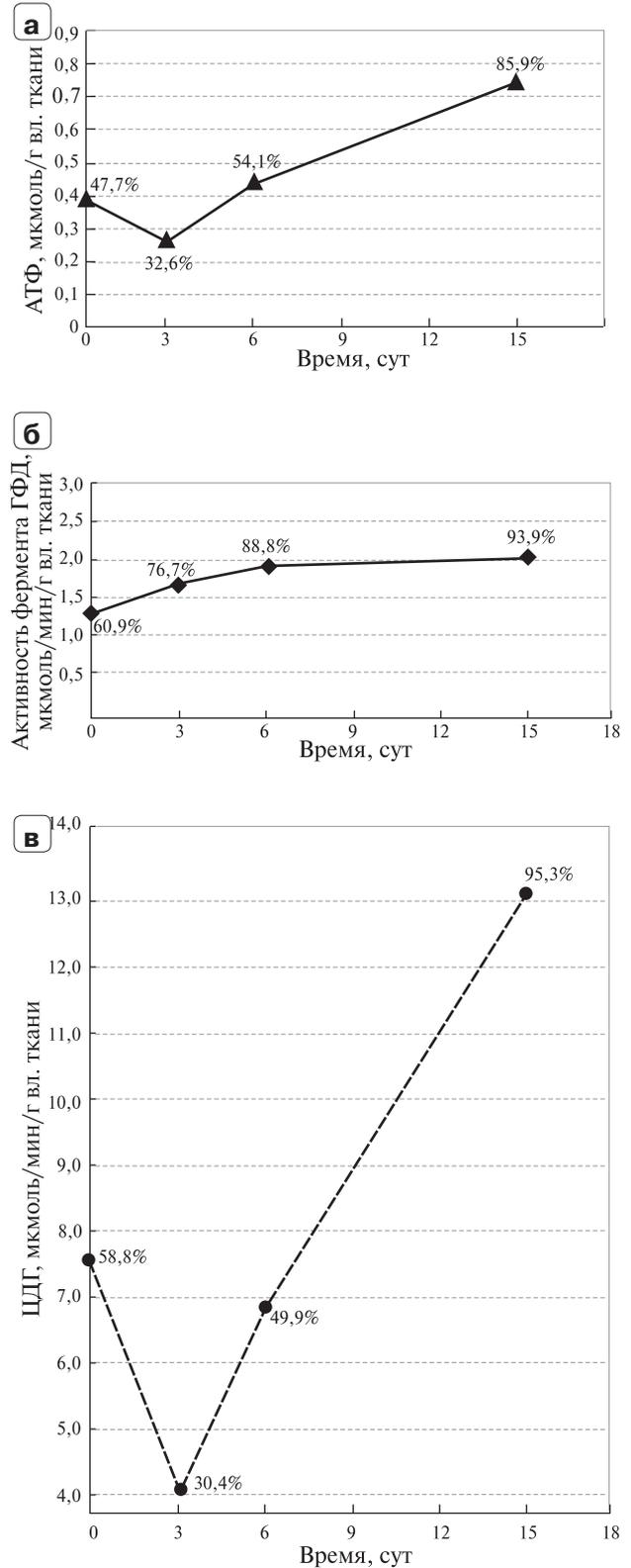


Рис. 4. Диаграммы. Показатели ткани печени после разрешения 15-дневного холестазы: **а** – энергия АТФ; **б** – активность ГФД; **в** – активность ЦДГ.

Fig. 4. Diagrams. Indicators of liver tissue after resolution of 15-day cholestasis: **a** – ATP energy; **b** – GPD activity; **v** – IDH activity.

ное уменьшение энергии АТФ в ткани печени (на 15% от исходного уровня), которое продолжалось 3–5 дней до достижения додекомпрессионного уровня. Восстановление пентозомонофосфатного пути наступило только на 18-е сутки после декомпрессии. Дополнительное уменьшение АТФ после декомпрессии при пятнадцатидневном холестазах можно объяснить тем, что равновесие организма до декомпрессии держалось на минимальной энергии и выраженном уменьшении обмена веществ. Декомпрессия, вероятно, усилила обменные процессы по выведению токсических метаболитов, что потребовало дополнительной энергии и усилило ЭДТП.

Как следует из приведенных данных, холестазах вызывает быстро нарастающий ЭДТП, который становится важным патогенетическим фактором, утяжеляющим состояние организма (нарушение функции митохондрий, развитие окислительного стресса, нарушение клеточного гомеостаза, усиление апоптоза и др.) [31]. Несмотря на критические морфологические и функциональные нарушения, клинические проявления МЖ могут оставаться достаточно скромными: отсутствуют жалобы на боль, нет признаков расстройств центральной нервной системы, нарушения сознания и др. Практически только повышение билирубина, щелочной фосфатазы, уменьшение протромбинового времени и нарушение белково-синтетической функции характеризуют таких больных [30, 32]. Создается несоответствие между повреждением печени и других систем и клиническим состоянием больного. Такое мнимое благополучие назвали состоянием “зыбкой стабильности”. Дефицит энергии, вероятно, может способствовать объяснению этого феномена при МЖ. Большой дефицит энергии может вызывать замедление обмена веществ в организме, торможение скорости метаболических реакций, то есть вызвать состояние, в какой-то степени напоминающее спячку, в которую впадают некоторые животные [30]. Можно сделать вывод о том, что холестазах является одной из главных причин развития ЭДТП, причиной отсутствия М-стресса и, вероятно, опосредованно через М-стресс и ЭДТП – нарушения регенерации печени.

Энергетическое состояние печени после резекции 60 и 80% паренхимы. На рис. 5б, в видно, что после резекции 60% печени происходит всплеск активности ферментов глюконеогенеза. Активность фермента ГФД увеличивается к 6 ч после операции на 11,1%, к 12 ч – на 38,8%, эта же разница остается через 24 ч, а к 48 ч она исчезает, активность фермента уменьшается до 0,135 мкмоль/мин/г влаж. ткани (0,18 мкмоль/мин/г влаж. ткани – исходный уровень). Активность ключевого фермента цикла Кребса увеличивается на 40% и практически остается на

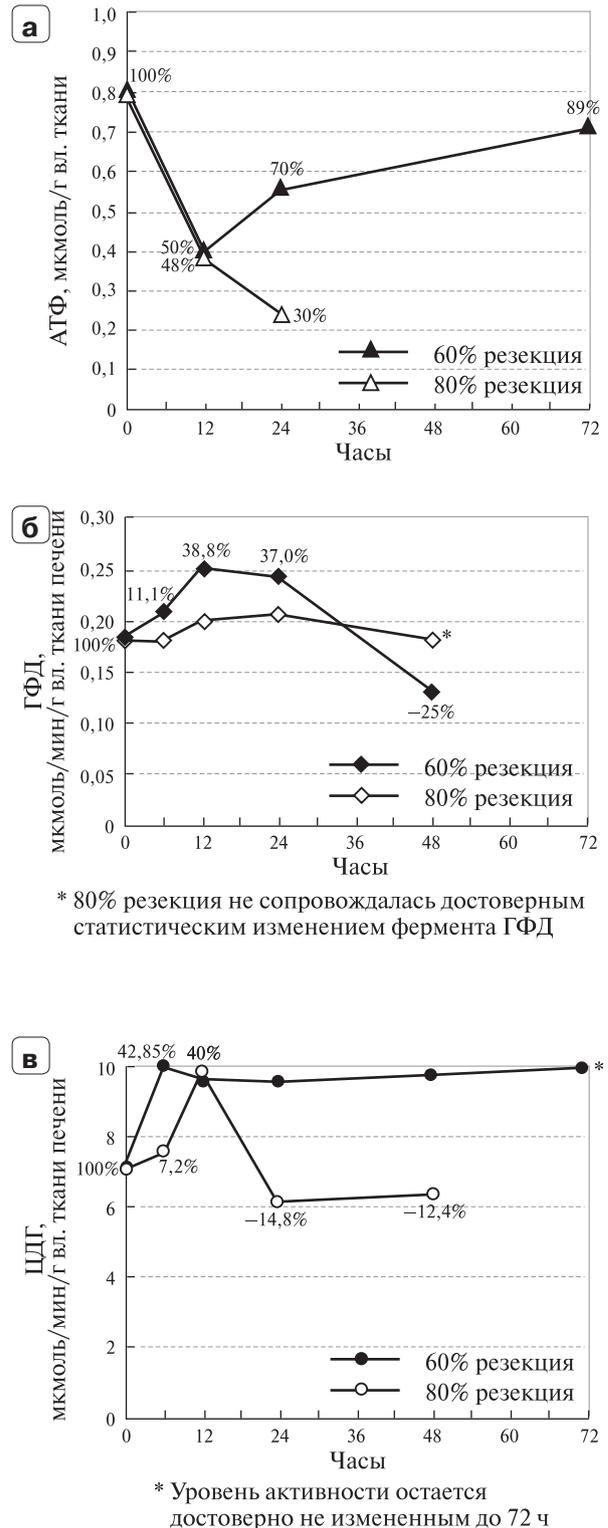


Рис. 5. Диаграммы. Показатели ткани печени после резекции 60 и 80% паренхимы: **а** – энергия АТФ; **б** – активность ГФД; **в** – активность ЦДГ.

Fig. 5. Diagrams. Indicators of liver tissue after resection of 60% and 80% of the parenchyma: **a** – ATP energy; **b** – GPD activity; **v** – IDH activity.

таком уровне в течение 72 ч (последнее измерение). Увеличение активности ферментов указывает на повышение количества образовавшейся глюкозы почти в 1,5 раза, особенно в первые 12 ч после операции. Через 12 ч после резекции печени (рис. 5а) в обеих группах резекции печени энергия составила 50% от исходного уровня. Однако еще через 12 ч, т.е. через 24 ч после резекции 60% паренхимы, уровень энергии увеличился до 70% (дефицит 30%), а еще через 2 сут ее уровень составил 89% (дефицит 11%). К 24-му часу после резекции 80% паренхимы печени уровень энергии составил 30%, то есть дефицит возрос до 70%. С 12 до 24 ч после резекции 60% паренхимы погибли 2 крысы из 31, после резекции 80% паренхимы в те же сроки – 26 из 30.

Уровень дефицита энергии печени в 50% представляется важным показателем, поскольку дальнейшее увеличение дефицита может привести к критическому состоянию.

Можно предположить, что основным энергетическим субстратом глюконеогенеза были свободные жирные кислоты, метаболизирующиеся в цикле Кребса. Это подтверждает уменьшение активности ГФД, то есть основой энергии является липолиз [33]. Возникает несколько вопросов. Откуда взялось дополнительное количество глюкозы? Пищу крысы не принимали. Ответ: развился М-стресс, вызвавший липолиз и протеолиз тканей организма. Куда ушла энергия АТФ, полученная при окислении большого количества глюкозы? Почему при таком количестве глюкозы ткань печени остается с 50% дефицитом энергии? Ответ: “стратегической” задачей культуры печени после массивной резекции органа является увеличение массы гепатоцитов, а это происходит в результате регенерации. Становится понятным, что энергия, полученная при окислении большого количества глюкозы, идет на ускорение темпа регенерации. Вероятно, организм ограничивает поступление энергии в ткани печени для выполнения функции и передает энергию для усиления регенерации. Таким образом, функция и регенерация конкурируют за энергию, особенно в первые часы регенерации. После резекции 80% паренхимы печени активность ферментов глюконеогенеза тоже возрастает, но не так ярко и не всегда достоверно. Гепатоциты в культуре печени не в состоянии переработать продукты распада белков, жиров, углеводов. Стресс “захлебывается”, большинство крыс погибает.

Если вернуться немного назад, то остается очень важный вопрос: как выживает больной с длительной МЖ в период поздней декомпрессии желчных протоков, когда на фоне большого дефицита энергии печени не развивается М-стресс, нет дополнительной энергии и, очевидно, нет регенерации гепатоцитов? Что происходит в этот критический период? Ведь он про-

должается 3–5 дней. Остаются только так называемые предстрессовые энергетические реакции. Они запускаются при использовании запасов энергии, повышении скорости катаболических реакций: ускорения распада гликогена в печени и мышцах, повышения активности ферментов тканевого дыхания митохондрий, увеличения мобилизации жиров из депо, увеличения скорости образования жирных кислот и образования кетоновых тел.

Большую роль в достижении энергетического баланса играет активация АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК). Она представляет собой чувствительный к энергии сигнальный белок. При активации он увеличивает выработку АТФ, стимулируя поглощение глюкозы и окисление жирных кислот. В то же время АМРК ингибирует процессы потребления АТФ, такие как синтез белка [34]. При интенсивных нагрузках достаточность энергии достигается за счет окисления углеводов и анаэробного использования фосфокреатина [35].

Опыты на мышах показали, что альдозоредуктаза способствует утилизации глюкозы и более быстрой регенерации печени после массивной резекции и ишемических перфузионных повреждений [36].

В литературе широко обсуждают вопрос о применении разных дренажей при декомпрессии. Согласно полученному опыту, следует придерживаться следующих правил:

1. Декомпрессию ЖП следует применять в течение 1–3 дней при диагностике МЖ. В эти сроки, как правило, декомпрессия не сопровождается осложнениями.

2. Декомпрессию, как дополнительное вмешательство перед сложной операцией, целесообразно применять при продолжительной желтухе и концентрации билирубина >200 мг/моль [31].

3. В литературе есть сообщения об атрофии ПЖ при наружном свище, когда поврежденная часть протока ПЖ расположена дистальнее функционально активной части паренхимы [37]. Есть также указания на уменьшение темпа регенерации печени при наружном дренировании ОЖП. Можно предположить, что отсутствие сигнала о присутствии определенной функции гепатоцитов приводит к уменьшению темпов регенерации, а в отдаленные сроки – к их атрофическим изменениям.

4. Удаляемое содержимое ЖП в первые дни после декомпрессии длительной МЖ (≥ 2 нед) может быть токсичным. Это связано с длительным нарушением метаболизма и развитием ЭДТП. В таких ситуациях лучше применять наружное дренирование в течение нескольких дней. После нормализации содержимого дренаж может быть соединен с необходимым отделом желудочно-кишечного тракта.

5. Дозированная декомпрессия ОЖП способствует более мягкому переходу к нормальному желчевыделению. С помощью расположения конца дренажной трубки на разном вертикальном уровне можно добиться плавного уменьшения давления в ОЖП, после которого восстановить внутреннее дренирование. При меньших сроках МЖ лучше сразу применить внутреннее дренирование [32].

● Заключение

Одновременное определение энергетического состояния ткани печени и активности ключевых ферментов глюконеогенеза после массивных резекций печени и отдельно при холестазах открывает механизмы внутренних процессов, происходящих в организме. Уровень дефицита энергии в ткани печени >50% после массивной резекции указывает на возможность развития критического состояния, М-стресса и регенерации печени.

После резекции 60% паренхимы печени развиваются одновременно М-стресс и регенерация, которая в течение 12 ч после резекции потребляет большую часть энергии М-стресса, создавая при этом 50% дефицит энергии в ткани печени и конкуренцию между функциональными потребностями организма и регенерацией. Увеличение энергетического дефицита ткани печени на фоне повышения активности ферментов глюконеогенеза может указывать на развитие регенерации. После резекции 80% паренхимы печени М-стресс развивается, однако не может полностью реализоваться вследствие недостаточной массы гепатоцитов в остатке органа. Дефицит энергии растет, крысы погибают при дефиците энергии >50%.

Холестаз является одной из главных причин развития энергетического дефицита ткани печени, причиной отсутствия М-стресса и причиной отсутствия или уменьшения темпа регенерации гепатоцитов. Продолжительный холестаз (2 нед) приводит в первые дни декомпрессии к дополнительному дефициту энергии в течение 3–5 дней. Результаты исследования энергетических процессов поддерживают общее мнение о необходимости проведения декомпрессии желчных протоков в максимально ранние сроки после начала заболевания.

Участие авторов

Гальперин Э.И. — идея и дизайн работы, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors contributions

Galperin E.I. — concept and design of the study, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

● Список литературы

- Mann D.V., Lam W.W., Magnus Hjelm N., So N.M., Yeung D.K., Metreweli C., Lau W.Y. Biliary drainage for obstructive jaundice enhances hepatic energy status in humans: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*. 2002; 50 (1): 118–122. <https://doi.org/10.1136/gut.50.1.118>
- Komura M., Chijiwa K., Naito T., Kameoka N., Yamashita H., Yamaguchi K., Kuroki S., Tanaka M. Sequential changes of energy charge, lipoperoxide level, and DNA synthesis rate of the liver following biliary obstruction in rats. *J. Surg. Res.* 1996; 61 (2): 503–508. <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0154>
- Ove P., Takai S.I., Umeda T., Lieberman I. Adenosine triphosphate in liver after partial hepatectomy and acute stress. *J. Biol. Chem.* 1967; 242 (21): 4963–4971. PMID: 6058939
- Mizumoto R., Kawarada Y., Yamawaki T., Noguchi T., Nishida S. Resectability and functional reserve of the liver with obstructive jaundice in dogs. *Am. J. Surg.* 1979; 137 (6): 768–772. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(79\)90090-4](https://doi.org/10.1016/0002-9610(79)90090-4)
- Mann D.V., Lam W.W., Hjelm N.M., So N.M., Yeung D.K., Metreweli C., Lau W.Y. Human liver regeneration: hepatic energy economy is less efficient when the organ is diseased. *Hepatology*. 2001; 34 (3): 557–565. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.27012>
- Foss A., Andersson R., Ding J.W., Hochbergs P., Paulsen J.E., Bengmark S., Ahrén B. Effect of bile obstruction on liver regeneration following major hepatectomy: an experimental study in the rat. *Eur. Surg. Res.* 1995; 27 (2): 127–133. <https://doi.org/10.1159/000129383>
- Farghali H., Rilo H., Zhang W., Simplaceanu V., Gavaler J.S., Ho C., van Thiel D.H. Liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. Sequential events monitored by 31P-nuclear magnetic resonance spectroscopy and biochemical studies. *Lab. Invest.* 1994; 70 (3): 418–425. PMID: 8145535
- Yokoyama Y., Nagino M., Nimura Y. Mechanism of impaired hepatic regeneration in cholestatic liver. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2007; 14 (2): 159–166. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1125-1>
- Blamey S.L., Fearon K.C., Gilmour W.H., Osborne D.H., Carter D.C. Prediction of risk in biliary surgery. *Br. J. Surg.* 1983; 70 (9): 535–538. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800700910>
- Tabata M., Kawarada Y., Yokoi H., Higashiguchi T., Isaji S. Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2000; 7 (2): 148–154. <https://doi.org/10.1007/s005340050169>
- Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Бардаков В.Г., Степанюк И.В. Хирургическая тактика при синдроме механической желтухи. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2009; 4 (1): 10–13.
- Papakostas C., Bezirtzoglou E., Pitiakoudis M., Polychronidis A., Simopoulos C. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice. *Clin. Exp. Med.* 2003; 3 (2): 124–128. <https://doi.org/10.1007/s10238-003-0015-y>
- Wu P.C., Ma L., Gibson J.B., Hirai H., Tsukada Y. Serum alpha-fetoprotein in rats after ligation of the common bile duct: relation to ductular cell (oval cell) proliferation. *J. Pathol.* 1981; 133 (1): 61–74. <https://doi.org/10.1002/path.1711330107>
- Гальперин Э.И. Представление об энергетическом дефиците в ткани печени и дополнительной энергии в цифровом выражении (гипотеза). Анналы хирургической гепатологии. 2022; 27 (3): 114–125. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-114-125>

15. Ozawa K., Takeda H., Yamaoka Y., Nambu H., Kamiyama Y. Adenine nucleotide metabolism in regenerative, atrophic, and necrotizing processes of the liver. *Gastroenterology*. 1974; 67 (6): 1225–1230. PMID: 4214729
16. Preiser J.C., Ichai C., Orban J.C., Groeneveld A.B. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br. J. Anaesth.* 2014; 113 (6): 945–954. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu187>
17. Aronson D.C., Chamuleau R.A., Frederiks W.M., Bosman D.K., Oosting J. The effect of extrahepatic cholestasis on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. *Liver*. 1995; 15 (5): 242–246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1995.tb00679.x>
18. Mann D.V., Lam W.W., Hjelm N.M., So N.M., Yeung D.K., Metreweli C., Lau W.Y. Metabolic control patterns in acute phase and regenerating human liver determined in vivo by 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Ann. Surg.* 2002; 235 (3): 408–416. <https://doi.org/10.1097/00000658-200203000-00013>
19. Corbin I.R., Buist R., Volotovskyy V., Peeling J., Zhang M., Minuk G.Y. Regenerative activity and liver function following partial hepatectomy in the rat using (31)P-MR spectroscopy. *Hepatology*. 2002; 36 (2): 345–353. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34742>
20. Багненко С.С. Комплексное магнитно-резонансное исследование в выявлении и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2014. 48 с.
21. Jones J.G. Non-Invasive analysis of human liver metabolism by magnetic resonance spectroscopy. *Metabolites*. 2021; 11 (11): 751. <https://doi.org/10.3390/metabo11110751>
22. Atkinson D.E. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry*. 1968; 7 (11): 4030–4034. <https://doi.org/10.1021/bi00851a033>
23. Suzuki H., Iyomasa S., Nimura Y., Yoshida S. Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1994; 20 (5): 1318–1322.
24. Saiki S., Chijiwa K., Komura M., Yamaguchi K., Kuroki S., Tanaka M. Preoperative internal biliary drainage is superior to external biliary drainage in liver regeneration and function after hepatectomy in obstructive jaundiced rats. *Ann. Surg.* 1999; 230 (5): 655–662. <https://doi.org/10.1097/00000658-199911000-00007>
25. Harrell C.S., Gillespie C.F., Neigh G.N. Energetic stress: The reciprocal relationship between energy availability and the stress response. *Physiol. Behav.* 2016; 166: 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.10.009>
26. Гальперин Э.И. Двухикий янус. Стресс (безудержный, но спасающий). М., 2021. 130 с.
27. Swain M.G., Patchev V., Vergalla J., Chrousos G., Jones E.A. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness to stress in a rat model of acute cholestasis. *J. Clin. Invest.* 1993; 91 (5): 1903–1908. <https://doi.org/10.1172/JCI116408>
28. Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr. Rev.* 1991; 12 (2): 118–134. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-118>
29. Герман Д.П. Нейронные пути интеграции стресса: отношение к злоупотреблению алкоголем. *Alcohol. Res.* 2012; 34 (4): 441–447.
30. Гальперин Э.И. Механическая желтуха: состояние “мнимой стабильности”, последствия “второго удара”, принципы лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011; 16 (3): 16–25.
31. Платонова Л.В., Шоно Н.И., Ахаладзе Г.Г., Гальперин Э.И. Энергетический статус ткани печени при механической желтухе (экспериментальное исследование). *Анналы хирургической гепатологии*. 2002; 7 (2): 45–50.
32. Гальперин Э.И., Котовский А.Е., Момунова О.Н. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 8: 33–40.
33. Гальперин Э.И., Момунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014; 1: 5–9.
34. Varela-Rey M., Beraza N., Lu S.C., Mato J.M., Martínez-Chantar M.L. Role of AMP-activated protein kinase in the control of hepatocyte priming and proliferation during liver regeneration. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2011; 236 (4): 402–408. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.010352>
35. Winder W.W., Thomson D.M. Cellular energy sensing and signaling by AMP-activated protein kinase. *Cell. Biochem. Biophys.* 2007; 47 (3): 332–347. <https://doi.org/10.1007/s12013-007-0008-7>
36. Li C.X., Wang H.W., Jiang W.J., Li G.C., Zhang Y.D., Luo C.H., Li X.C. The Inhibition of aldose reductase accelerates liver regeneration through regulating energy metabolism. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 3076131. <https://doi.org/10.1155/2020/3076131>
37. Дюжева Т.Г., Мудряк Д.Л., Семененко И.А., Шефер А.В., Степанченко А.П., Белых Е.Н. Влияние конфигурации некроза поджелудочной железы на течение наружных панкреатических свищей после острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023; 28 (2): 70–78. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-2-70-78>

References

1. Mann D.V., Lam W.W., Magnus Hjelm N., So N.M., Yeung D.K., Metreweli C., Lau W.Y. Biliary drainage for obstructive jaundice enhances hepatic energy status in humans: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*. 2002; 50 (1): 118–122. <https://doi.org/10.1136/gut.50.1.118>
2. Komura M., Chijiwa K., Naito T., Kameoka N., Yamashita H., Yamaguchi K., Kuroki S., Tanaka M. Sequential changes of energy charge, lipoperoxide level, and DNA synthesis rate of the liver following biliary obstruction in rats. *J. Surg. Res.* 1996; 61 (2): 503–508. <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0154>
3. Ove P., Takai S.I., Umeda T., Lieberman I. Adenosine triphosphate in liver after partial hepatectomy and acute stress. *J. Biol. Chem.* 1967; 242 (21): 4963–4971. PMID: 6058939
4. Mizumoto R., Kawarada Y., Yamawaki T., Noguchi T., Nishida S. Resectability and functional reserve of the liver with obstructive jaundice in dogs. *Am. J. Surg.* 1979; 137 (6): 768–772. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(79\)90090-4](https://doi.org/10.1016/0002-9610(79)90090-4)
5. Mann D.V., Lam W.W., Hjelm N.M., So N.M., Yeung D.K., Metreweli C., Lau W.Y. Human liver regeneration: hepatic energy economy is less efficient when the organ is diseased. *Hepatology*. 2001; 34 (3): 557–565. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.27012>
6. Foss A., Andersson R., Ding J.W., Hochbergs P., Paulsen J.E., Bengmark S., Ahrén B. Effect of bile obstruction on liver regeneration following major hepatectomy: an experimental study in the rat. *Eur. Surg. Res.* 1995; 27 (2): 127–133. <https://doi.org/10.1159/000129383>
7. Farghali H., Rilo H., Zhang W., Simplaceanu V., Gavaler J.S., Ho C., van Thiel D.H. Liver regeneration after partial

- hepatectomy in the rat. Sequential events monitored by ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopy and biochemical studies. *Lab. Invest.* 1994; 70 (3): 418–425. PMID: 8145535
8. Yokoyama Y., Nagino M., Nimura Y. Mechanism of impaired hepatic regeneration in cholestatic liver. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2007; 14 (2): 159–166. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1125-1>
 9. Blamey S.L., Fearon K.C., Gilmour W.H., Osborne D.H., Carter D.C. Prediction of risk in biliary surgery. *Br. J. Surg.* 1983; 70 (9): 535–538. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800700910>
 10. Tabata M., Kawarada Y., Yokoi H., Higashiguchi T., Isaji S. Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2000; 7 (2): 148–154. <https://doi.org/10.1007/s005340050169>
 11. Shevchenko Yu.L., Vetshev P.S., Stoyko Ju.M., Levchuk A.L., Bardakov V.G., Stepanjuk I.V. Surgical approach in case of obstructive jaundice syndrome. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center.* 2009; 4 (1): 10–13. (In Russian)
 12. Papakostas C., Bezirtzoglou E., Pitiakoudis M., Polychronidis A., Simopoulos C. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice. *Clin. Exp. Med.* 2003; 3 (2): 124–128. <https://doi.org/10.1007/s10238-003-0015-y>
 13. Wu P.C., Ma L., Gibson J.B., Hirai H., Tsukada Y. Serum alpha-fetoprotein in rats after ligation of the common bile duct: relation to ductular cell (oval cell) proliferation. *J. Pathol.* 1981; 133 (1): 61–74. <https://doi.org/10.1002/path.1711330107>
 14. Galperin E.I. Energetic insufficiency of liver tissue and additional energy in digital value. (The hypothesis). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2022; 27 (3): 114–125. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-114-125> (In Russian)
 15. Ozawa K., Takeda H., Yamaoka Y., Nambu H., Kamiyama Y. Adenine nucleotide metabolism in regenerative, atrophic, and necrotizing processes of the liver. *Gastroenterology.* 1974; 67 (6): 1225–1230. PMID: 4214729
 16. Preiser J.C., Ichai C., Orban J.C., Groeneveld A.B. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br. J. Anaesth.* 2014; 113 (6): 945–954. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu187>
 17. Aronson D.C., Chamuleau R.A., Frederiks W.M., Bosman D.K., Oosting J. The effect of extrahepatic cholestasis on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. *Liver.* 1995; 15 (5): 242–246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1995.tb00679.x>
 18. Mann D.V., Lam W.W., Hjelm N.M., So N.M., Yeung D.K., Metreweli C., Lau W.Y. Metabolic control patterns in acute phase and regenerating human liver determined in vivo by ³¹P-phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Ann. Surg.* 2002; 235 (3): 408–416. <https://doi.org/10.1097/0000658-200203000-00013>
 19. Corbin I.R., Buist R., Volotovskiy V., Peeling J., Zhang M., Minuk G.Y. Regenerative activity and liver function following partial hepatectomy in the rat using (31)P-MR spectroscopy. *Hepatology.* 2002; 36 (2): 345–353. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34742>
 20. Bagnenko S.S. *Kompleksnoe magnitno-rezonansnoe issledovanie v vyjavlenii i differencial'noj diagnostike ochagovyh porazhenij pecheni* [Complex magnetic resonance imaging in detection and differential diagnosis of focal liver lesions] avoref. dis. ... doct. med. sci.]. S-Peterburg, 2014. 48 p. (In Russian)
 21. Jones J.G. Non-Invasive analysis of human liver metabolism by magnetic resonance spectroscopy. *Metabolites.* 2021; 11 (11): 751. <https://doi.org/10.3390/metabo11110751>
 22. Atkinson D.E. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry.* 1968; 7 (11): 4030–4034. <https://doi.org/10.1021/bi00851a033>
 23. Suzuki H., Iyomasa S., Nimura Y., Yoshida S. Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy. *Hepatology.* 1994; 20 (5): 1318–1322.
 24. Saiki S., Chijiwa K., Komura M., Yamaguchi K., Kuroki S., Tanaka M. Preoperative internal biliary drainage is superior to external biliary drainage in liver regeneration and function after hepatectomy in obstructive jaundiced rats. *Ann. Surg.* 1999; 230 (5): 655–662. <https://doi.org/10.1097/0000658-199911000-00007>
 25. Harrell C.S., Gillespie C.F., Neigh G.N. Energetic stress: The reciprocal relationship between energy availability and the stress response. *Physiol. Behav.* 2016; 166: 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.10.009>
 26. Galperin E.I. Dvulikij Yanus. Stress [Two-faced Janus. Stress]. Moscow: Vidar, 2021. 130 p. (In Russian)
 27. Swain M.G., Patchev V., Vergalla J., Chrousos G., Jones E.A. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness to stress in a rat model of acute cholestasis. *J. Clin. Invest.* 1993; 91 (5): 1903–1908. <https://doi.org/10.1172/JCI116408>
 28. Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr. Rev.* 1991; 12 (2): 118–134. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-118>
 29. Herman J.P. Neural pathways of stress integration: relation to alcohol abuse. *Alcohol Res.* 2012; 34 (4): 441–447. PMID: 23584110. PMCID: PMC3860392
 30. Galperin E.I. Obstructive jaundice – a “false stable” condition, consequences of a “second hit”, management principles. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2011; 16 (3): 16–25. (In Russian)
 31. Platonova L.V., Shono N.I., Akhaladze G.G., Galperin E.I. Liver energy state in obstructive jaundice (experimental study). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2002; 7 (2): 45–50. (In Russian)
 32. Gal'perin E.I., Kotovskiy A.E., Momunova O.N. Rate of biliary ducts' decompression by the tumorous obstructive jaundice. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2011; 8: 33–40. (In Russian)
 33. Gal'perin E.I., Momunova O.N. The classification of obstructive jaundice severity. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2014; 1: 5–9. (In Russian)
 34. Varela-Rey M., Beraza N., Lu S.C., Mato J.M., Martínez-Chantar M.L. Role of AMP-activated protein kinase in the control of hepatocyte priming and proliferation during liver regeneration. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2011; 236 (4): 402–408. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.010352>
 35. Winder W.W., Thomson D.M. Cellular energy sensing and signaling by AMP-activated protein kinase. *Cell. Biochem. Biophys.* 2007; 47 (3): 332–347. <https://doi.org/10.1007/s12013-007-0008-7>
 36. Li C.X., Wang H.W., Jiang W.J., Li G.C., Zhang Y.D., Luo C.H., Li X.C. The inhibition of aldose reductase accelerates liver regeneration through regulating energy metabolism. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 3076131. <https://doi.org/10.1155/2020/3076131>
 37. Dyuzheva T.G., Mudryak D.L., Semenenko I.A., Shefer A.V., Stepanchenko A.P., Belykh E.N. Effect of pancreatic necrosis configuration on the dynamics of external pancreatic fistulas after acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2023; 28 (2): 70–78. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-2-70-78> (In Russian)

Сведения об авторе [Authors info]

Гальперин Эдуард Израилевич – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Научно-клинического отдела ГKB им. С.П. Боткина. <https://orcid.org/0000-0001-5088-5538>. E-mail: edgalp@mail.ru

Для корреспонденции *: Гальперин Эдуард Израилевич – 119991, Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация. Тел.: +7-917-579-32-82. E-mail: edgalp@mail.ru

Eduard I. Galperin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Researcher of Scientific and clinical department, S.P. Botkin City Clinical Hospital. <https://orcid.org/0000-0001-5088-5538>. E-mail: edgalp@mail.ru

For correspondence *: Eduard I. Galperin – 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. Phone: +7-917-579-32-82. E-mail: edgalp@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 10.09.2023.
Received 10 September 2023.

Принята к публикации 31.10.2023.
Accepted for publication 31 October 2023.