Печень: анатомия, гистология и метаболизм
(в помощь учителю биологии и химии)

И. А. Чиркина, доцент кафедры анатомии
Витебского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук,
В. В. Олъшанникова, доцент кафедры анатомии
Витебского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук,
А. А. Чиркин, заведующий кафедрой химии
Витебского государственного университета имени П. М. Машерова,
доктор биологических наук, профессор

Масса печени составляет в среднем 22 г/кг массы тела; у человека с массой тела 70 кг масса печени — 1,5 кг (рис. 1).

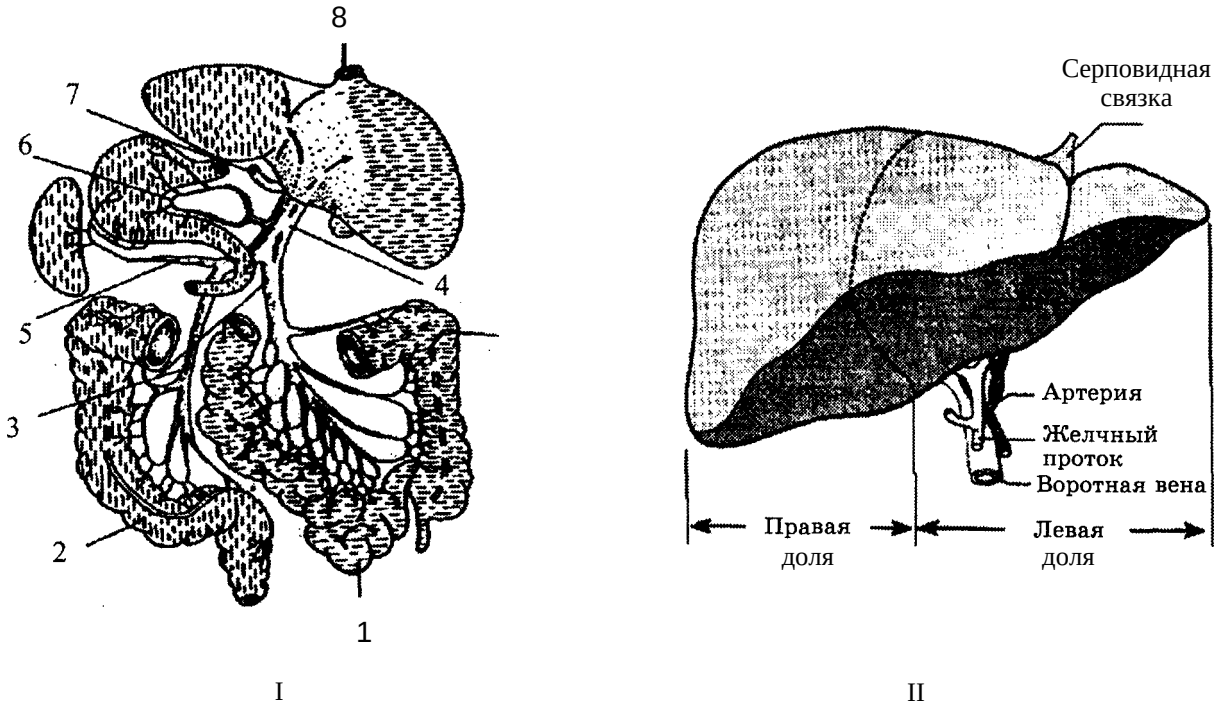

Рисунок 1 — Анатомия печени. I — Кровоснабжение печени: *1* — тонкая кишка, *2* — толстая кишка, 3 — мезентериальные вены, *4* — воротная вена, 5 — селезёночная вена, *6* — желудочная вена, *7* — печёночная артерия, *8* — нижняя полая вена. II — Передняя поверхность печени [1]

Верхняя граница печени (правой доли) проходит на уровне V ребра до точки, расположенной на 1 см ниже правого соска. Верхняя граница левой доли проходит по верхнему краю VI ребра до точки пересечения с левой среднеключичной линией (на 2 см ниже левого соска). Нижний край печени проходит от хрящевого конца IX ребра справа к хрящу VIII ребра слева. По правой среднеключичной линии нижний край расположен по краю рёберной дуги. Нижний край печени пересекает срединную линию посередине расстояния между основанием мечевидного отростка и пупком. Левая граница печени — на 5 см левее от края грудины. У пожилых людей нижняя граница печени находится ниже, чем у молодых, а у женщин ниже, чем у мужчин.

Развитие печени

Печень закладывается в конце 3-й недели внутриутробного развития из энтодермальной выстилки передней стенки средней кишки. Выпячивание разделяется на две части, а именно печёночную и билиарную. Печёночная часть включает бипотентные клетки-предшественницы, которые затем дифференцируются в гепатоциты и в дуктальные клетки, образующие ранние примитивные желчные протоки (дуктальные пластинки). Быстрорастущие клетки печёночной части выпячивания энтодермы перфорируют смежную мезодермальную ткань и встречаются с растущими в её направлении капиллярными сплетениями, происходящими из желточной и пупочной вен. Из них в дальнейшем развитии формируются синусоиды. Начиная со второй половины эмбриогенеза в печени формируются структурно-функциональные единицы — печёночные дольки. Билиарная часть выпячивания энтодермы в процессе соединения с пролиферирующими клетками печёночной части и с передней кишкой образует желчный пузырь и внепечёночные желчные протоки. Желчь начинает выделяться на 12-й неделе развития. Из мезодермальной поперечной перегородки образуются гемопоэтические клетки, клетки Купфера и клетки соединительной ткани. У плода основной функцией печени является гемопоэз, который, начиная с 8-го месяца внутриутробного развития плода, постепенно затухает. После родов в печени сохраняется только небольшое количество гемопоэтических клеток.

Кровообращение в печени

Уникальное расположение печени определяет особенности её кровоснабжения: кровь поступает по двум сосудам — артериальная по печёночной артерии (20-30 % получаемой печенью крови) и венозная — по воротной вене (70-80 % получаемой печенью крови), а оттекает по одному — печёночной вене. Система притока крови образована многократно делящимися ветвями воротной вены и печёночной артерии: долевые, сегментарные, междольковые и вокругдольковые. На всём протяжении эти сосуды сопровождаются аналогичными по названию желчными протоками и вместе составляют триады. Рядом с ними располагаются лимфатические сосуды. ***От вокругдольковых вен и артерий начинаются кровеносные капилляры. Они входят в печёночную дольку и сливаются, образуя внутридольковые синусоидные сосуды*** (система циркуляции крови в дольках). По ним течёт смешанная кровь в направлении от периферии к центру долек, где расположена центральная вена. Система оттока крови от долек начинается центральными венами, которые впадают в поддольковые (собирательные) вены, а затем кровь поступает в печёночные вены и нижнюю полую вену [2].

Структурно-функциональные единицы печени

При микроскопическом исследовании в ткани печени выделяют около 500 тысяч ***«классических» долек*** диаметром 1-2 мм, каждая из которых представляет собой радиально расположенные анастомозирующие пластинки печёночных эпителиальных клеток — гепатоцитов, сходящиеся к центральной дольковой вене (центр дольки). По современным представлениям пластинки печёночных клеток имеют толщину в одну клетку. Снаружи печёночная долька ограничена терминальной пластинкой, которая отделяет дольку от междольковой соединительной ткани.

По периферии дольки располагаются от 3 до 5 триад, которые содержат разветвления портальной вены, печёночной артерии и желчный проток. Между печёночными пластинками радиально располагаются синусоидальные капилляры, несущие кровь от периферии дольки к её центру — центральной вене (рис. 2).

Синусоидальные капилляры отходят внутрь долек от междольковых вен, несущих портальную кровь. **В *начальные отделы синусоидальных капилляров впадают артериальные капилляры, которые несут артериальную кровь. В итоге клетки печени омывает смешанная кровь, несущая питательные вещества от кишечника и кислород из аорты.*** Кровь от долек через центральные вены поступает в печёночные вены и далее в нижнюю полую вену. Внутри каждой печёночной пластинки между гепатоцитами находится желчный каналец. В центре дольки в области

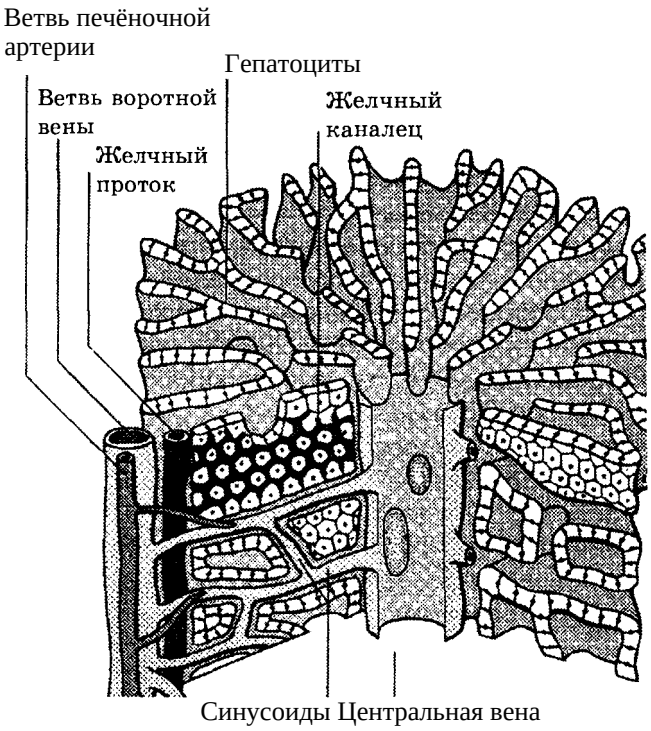

Рисунок 2 — Строение печёночной дольки (по P. J. Johnson, 1995, с изменениями) [1]

центральной вены желчные канальцы замкнуты, а на периферии долек они впадают в желчные междольковые канальцы, которые затем сливаются в желчные протоки. Таким образом, ***в пределах дольки кровь и желчь не смешиваются и движутся в противоположном направлении*** [1; 3].

Представления о «классической» дольке объясняют «эндокринную» функцию печени, т. е. выделение метаболитов и биорегуляторов непосредственно в кровь.

Многие исследователи структурной и функциональной единицей паренхимы печени считают **сегмент.** Он состоит из группы клеток печени, получающих питание от терминальной портальной венулы и печёночной артериолы, расположенных в междольковой соединительной ткани между двумя триадами. Кровь перемещается через синусоиды к центральным печёночным венам двух смежных долек. Образно сегмент можно сравнить с ромбом, в острых углах которого находятся центральные печёночные вены двух долек, а в тупых углах — две смежные триады (рис. 3).

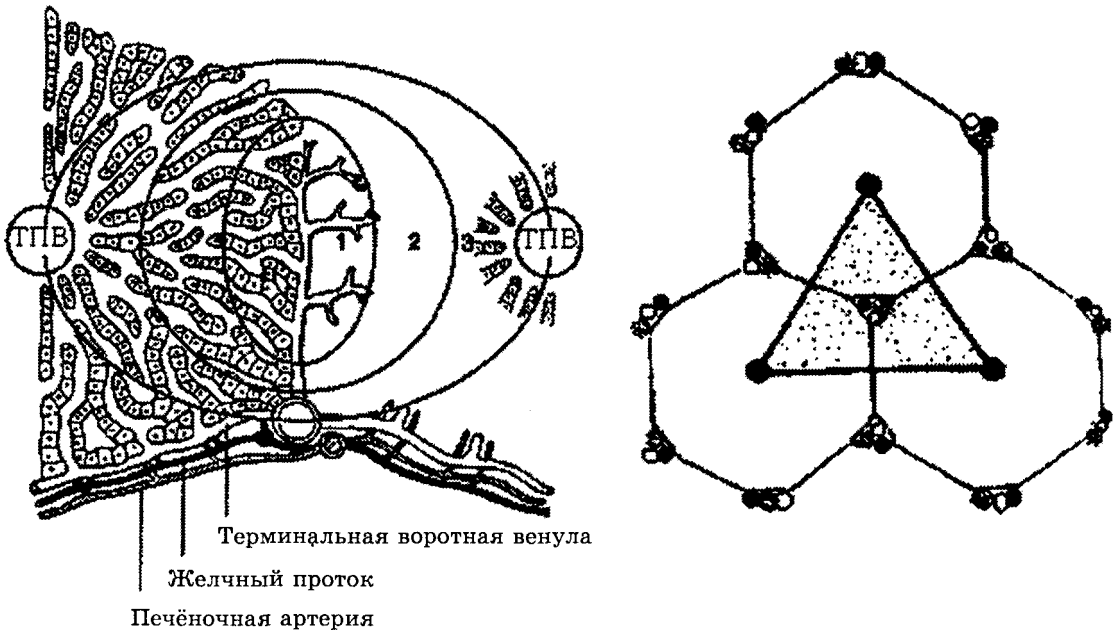

Рисунок 3 — I — строение сегмента. ТПВ — терминальная печёночная венула (по P. J. Johnson, 1995) [1].
II — портально-печёночная долька (по В. Л. Быкову, 1997) [4]

Междольковые артериолы и венулы делят этот ромб пополам, от них в противоположные стороны по направлению к центральным венам (ТПВ) формируются синусы и пластинки гепатоцитов.

Гепатоциты делят на 3 зоны. Клетки, прилегающие к артериоле (зона 1), получают богатую кислородом, субстратами и биорегуляторами кровь и обладают высокой метаболической активностью. Здесь проис-

ходят гликогенолиз, освобождение глюкозы, синтез мочевины, вторая фаза конъюгации ксенобиотиков, образование глюкуронидов. В гепатоцитах зон 2 и 3, расположенных по направлению к центральной вене (ТПВ), осуществляются первая фаза биотрансформации ксенобиотиков (гидроксилирование), обезвреживание этанола, потребление глюкозы, синтез глутамина.

Кроме «классической» дольки и сегмента, выделяют третий вариант структурно-функциональной единицы печени — ***портально-печёночную дольку*** (рис. 3). Она имеет форму треугольника, в вершинах которого находится центральные вены трёх соседних долек, а в центре — триада. В данной структурно-функциональной единице органа ток желчи направлен от периферии к центру, т. е. в общий для соседних «классических» долек желчный проток. ***Функционирование портальной печёночной дольки определяет экзокринную (выделительную) функцию печени.***

Лимфатические сосуды впадают в печёночные, чревные, правые поясничные, верхние диафрагмальные, окологрудные лимфатические узлы. Иннервация печени осуществляется ветвями блуждающих нервов и печёночного (симпатического) сплетения [5].

Клетки печени

В ткани печени на долю гепатоцитов приходится 72 % от объёма органа; 35 % всех клеток (т. е. 8,1 % объёма органа) приходится на другие клетки, из которых на долю звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов (клетки Купфера) приходится 34 %, на эндотелиальные клетки — 44 %, на жировые клетки (клетки Ito) — 22 % и Pit-клетки — до 5 %. Оставшийся объём печени (около 20 %) составляет межклеточное вещество. На долю желчевыносящих путей приходится около 1 % объёма органа (рис. 4).

Гепатоциты определяют обе основные функции печени — «эндокринную» и «экзокринную». Снаружи «классической» печёночной дольки в области терминальной пластинки находятся камбиальные элементы гепатоцитов и клеток желчных протоков. Предполагают, что гепатоциты на протяжении жизненного цикла могут мигрировать по печёночным пластинкам, постепенно утрачивая способность к делению. В процессе миграции происходит изменение фенотипических свойств клеток. Основное место гибели гепатоцитов — область вокруг центральной вены. Продолжительность жизни гепатоцитов составляет 200-400 суток.

Высокий уровень организации метаболизма в гепатоците определяется многообразием его мембранных структур: мембраны шероховатого ретикулума — 35 % (биосинтез белков), внутренние мембраны митохондрий — 32 % (образование АТФ), мембраны гладкого эндоплазматического ретикулума — 16 % (метаболизм ксенобиотиков), мембраны аппарата Гольджи — 7 % (пострибосомальная трансформация белков, шаперонинг), плазматическая мембрана — 2 % (сигнальные и транспортные системы), лизосомальные, пероксисомальные и эндосомальные мембраны — по 0,4 % (катаболизм молекул), ядерная мембрана — 0,2 % (перенос субчастиц рибосом и РНК).

Около четверти гепатоцитов являются двуядерными клетками. Для эпителиальных клеток печени характерна полиплоидия:

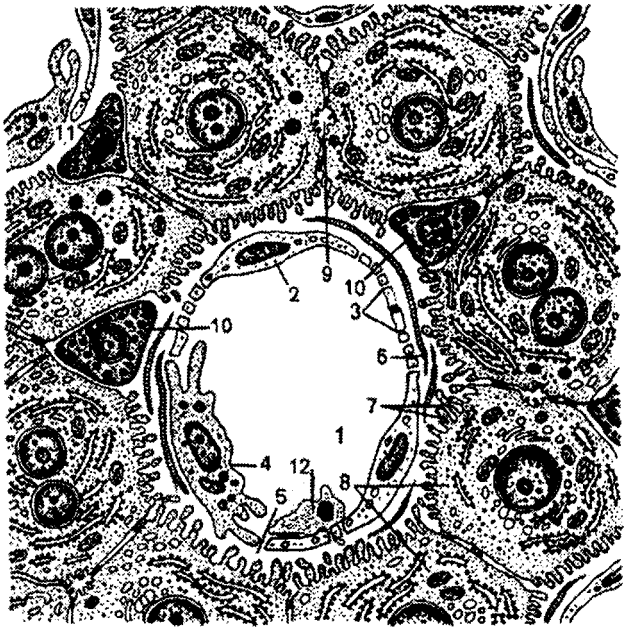

Рисунок 4 — Ультрамикроскопическое строение печени по Е. Ф. Котовскому с дополнениями: *1* — внутридольковый синусоидный сосуд, *2* — эндотелиальная клетка, *3* — ситовидные отростки, *4* — звёздчатые макрофаги, клетки Купфера, 5 — перисинусоидальное пространство, *6* — ретикулярные волокна, *7* — микроворсинки гепатоцитов, *8* — гепатоциты, *9* — желчный капилляр, *10* — перисинусоидальные гепатоциты, клетки Ito, *11* — жировые включения, *12* — Pit-клетка [2]

55-80 % гепатоцитов — тетраплоидные, 5-6 % — октаплоидные и 10 % — диплоидные. В гепатоцитах зоны 1 (перипортальные) преобладает шероховатый эндоплазматический ретикулум (биосинтез экспортных белков), а в гепатоцитах зоны 3 (центрилобулярные) в большей степени представлен гладкий эндоплазматический ретикулум (микросомальное окисление).

Плазматическая мембрана гепатоцита структурно и функционально дифференцирована. Часть мембраны, прилежащая к синусу (40-50 % всей поверхности), покрыта многочисленными микровыростами и характеризуется высоким содержанием гликопротеинов и сиаловых кислот. На своей поверхности она несёт множество рецепторов. Здесь наиболее интенсивно происходят процессы эндо- и экзоцитоза. Эта мембрана обладает высокой АТФ-ной активностью. В зонах контакта двух соседних гепатоцитов располагается латеральная часть мембраны (30-40 % от поверхности клетки). В ней — низкое содержание гликопротеинов и гликолипидов. Она отличается высоким содержанием щелевых контактов, т. е. белковых структур, образованных концентрически расположенными субъединицами с просветом в середине, с помощью которых соседние клетки контактируют друг с другом и даже обмениваются низкомолекулярными веществами. Сравнительно небольшая поверхность клетки (около 10 %) приходится на канализированную мембрану, обращённую в сторону желчных ходов. Эта мембрана также характеризуется наличием микровыростов и высоким содержанием гликопротеинов. Здесь определяются активности щелочной фосфатазы, у-глутамилтрансферазы, 5-нуклеотидазы. В этой части мембраны ограничены процессы латеральной диффузии, что обеспечивает прочность структуры желчного хода [6].

Распределение метаболических процессов в структурных элементах гепатоцита: ядро — программа метаболизма клетки, патология при генетических дефектах; рибосомы, шероховатый эндоплазматический ретикулум — синтез экспортных белков плазмы крови (кроме иммуноглобулинов), факторы свёртывания крови, холинэстераза, лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ); гладкий эндоплазматический ретикулум — глюкозо-6-фосфатаза (освобождение глюкозы), биотрансформация и конъюгация метаболитов и цитозоль — гликолиз, пентозофосфаті обмена углеводов, глюконеогенез, п] ние моносахаридов, аминокислот, пр трансаминирование (АсАТ, 2/3); ы дрии — цикл трикарбоновых кислот, тельное фосфорилирование (продукци Р-окисление жирных кислот, синтез ны, АсАТ (1/3); лизосомы — кислы лазы (фосфатаза, р-глюкуронидаза, клеаза, дезоксирибонуклеаза, а-гликс у-амилаза и др.). В клетках ретик^ телиальной системы осуществляете* иммуноглобулинов [7].

Маркерами гепатоцитов считают е ный белок альбумин, цитохром Р45I кератины 8 и 18, ферменты фруктозой тальдолаза, аргиназа, аланин-амин фераза, а(альфа)-глутатион-Э-трансфе]

Гепатоциты отделены от синусоиде **телиальными клетками.** Эти клетки удлинённую форму, причём в упло: цитоплазме имеются скопления мел* (ситовидные пластинки) и крупные от* Между эндотелиоцитами, составляют 50 % от клеток, выстилающих c h h j имеются щели. Базальная мембрана ствует. Такая фенестрация эндотелия ляет плазме омывать микроворсинки цитов в пространстве Диссе. ***Фенесп эндотелия лежит в основе алкоголен ражения печени за счёт проникновен патоциты липополисахаридных эндо нов кишечного происхождения.*** В ци[1] ме эндотелиальных клеток содержите* лизосом и пиноцитозных пузырьков.] Купфера не вступают в контакт с пери арной цитоплазмой эндотелиальных г Они, как правило, располагаются межд; в составе «стенки» синусоида. Спосо эндотелиальных клеток к эндоцитозу чем у клеток Купфера. Наиболее изве маркером эндотелиальных клеток яв. фактор Виллебранда (фактор VIII си свёртывания крови).

До четверти клеток синусоидов предс ны клетками Купфера (основная часть і ретикулоэндотелиальной системы). Эти ки представляют семейство мононукле фагоцитов. В их цитоплазме много ли пероксисом, включений пигментов и ж содержащих белков. Клетки Купфера : щают из крови чужеродный материал

ссов и др. Они имеют большую погло-
/ю поверхность, располагаясь в щелях
»ндотелиальными клетками или рас-
аясь на них. Многочисленные отрост-
ок Купфера через фенестрированный
ій проникают в пространство Диссе.
жи обновляются как за счёт деления,
з моноцитарных предшественников
юзгового происхождения. Средняя
.ительность жизни клеток Купфера
О дней.

и Ito, запасающие жир, содержат ви-
и продуцируют волокнистые компо-
единительной ткани междолькового
ства. На их долю приходится около
клеток синусоидов. Они расположе-
странстве Диссе и с помощью пауко-
отростков как бы охватывают сину-
>ая роль сфинктера, регулирующего
чёночный кровоток. У человека в
эанится 70-80 % общего запаса ви-
, причём 3/4 его запасов содержится
•. Ito и только 1/4 — в гепатоцитах,
іясь в миофибробласты, клетки Ito теряют липоидные капли с запасами витамина А. Этот процесс происходит при фиброзных изменениях в печени. Считают, что ***любое повреждение печени запускает, фиброгенную функцию клеток Ito, которые превращаются в коллагенпродуцирующие единицы*** (коллагены типов I, III, IV, гликопротеины — фибронектин, ламинин, нидоген/энтактин, тенасцин, гликозамингликаны и протеогликаны). Витамин А препятствует развитию фиброгенеза [2; 3; 4; 8].

На **Pit-клетки,** близкие к натуральным клеткам-киллерам, приходится около 5 % клеток синусоидов. Они располагаются в просвете синусоида, прикрепляясь отростками к эндотелиоцитам, реже их можно обнаружить в пространстве Диссе. Pit-клетки содержат характерные гранулы с плотным центром, похожим на фруктовую косточку. Эти клетки контактируют с клетками Купфера и гепатоцитами. Все непаренхиматозные клетки участвуют в продукции факторов, контролирующих регенерацию печени (эпидермальный ростовой фактор, трансформирующий ростовой фактор-а и фактор роста гепатоцитов) [2; 3; 9].

Желчные капилляры

ые капилляры располагаются вну-
эчных пластинок и из-за малых раз-
5-1,5 мкм) требуют специальных
ыявления. Желчные капилляры не
ственной стенки, так как они явля-
ью пространства между соседними
ши, тщательно изолированного спе-
ванными контактами для предупре-
эосачивания желчи в кровь, нахо-
з синусоидах. Они анастомозируют,
гь, по которой желчь перемещается
ии «классической» дольки, где по-
’ерминальные желчные канальцы
>ти канальцы выстланы плоскими
-кубическими) светлыми эпители-
слетками. Далее желчь поступает
ковые желчные протоки. Мелкие
иваются в более крупные, которые
призматическим эпителием и уже
слоем соединительной ткани (соб-
тастинкой).

ночные желчные пути включают
іевый долевые желчные протоки,
ночный проток, пузырьковый про-
[й желчный проток. Все эти пути
примерно одинаково: состоят из слизистой, мышечной и адвентициальной оболочек. В слизистой оболочке, образованной однослойным призматическим эпителием, имеются железы, секрет которых на поверхности эпителия уменьшает цитотоксическое действие желчных кислот. Маркерами эпителия желчных протоков считают цитокератины 7 и 19, а также л(пи)-глутатион-Э-трансфераза.

Желчный пузырь — это тонкостенный грушевидный мешотчатый орган объёмом до 70 мл, в котором накапливается и концентрируется в 10 раз желчь. ***Под влиянием холецистокинина происходит сокращение стенки пузыря и выделение желчи в 12-перстную кишку.*** Стенка желчного пузыря состоит из трёх слоёв: слизистая, волокнисто-мышечная и серозная оболочки. Слизистая оболочка (эпителий и собственная пластинка) способна приобретать складчатую (пустой пузырь) или уплощённую форму. Эпителий — однослойный призматический. Цитоплазма клеток эпителия содержит секреторные гранулы у апикального полюса. Секрет этих желёз также защищает поверхность пузыря от цитотоксического действия желчных кислот. Апи-

кальная поверхность этих клеток имеет мно-
го коротких микроворсинок, которые могут
участвовать в процессе концентрации желчи
с помощью АТФ-зависимых мембранных на-
триевых насосов. Собственная пластинка об-
разована рыхлой волокнистой соединительной
тканью с большим количеством нервов и сосу-
дов. Волокнисто-мышечная оболочка образо-
вана пучками гладкомышечных клето
рые образуют чередующиеся с эластш
волокнами соединительной ткани сл
оболочка чувствительна к холецисто*
Серозная оболочка покрывает основну
желчного пузыря. Она переходит в а
циальную оболочку в области прикре
желчного пузыря к печени [2; 3; 4].

Функции печени

Сложное строение печени, особенности кро-
воснабжения и соотношение клеточных эле-
ментов обеспечивают выполнение многочис-
ленных функций.

1. Общеметаболическая:

- синтез экспортных белков плазмы крови;
- конъюгация билирубина, образование желчи, выведение гидрофобных молекул;
- метаболизм (или перевод в форму, выво-
димую почками, — гидрофильных молекул);
- межуточный обмен углеводов, белков, аминокислот, липидов, образование энергии (АТФ) и её транспортных форм (глюкоза, ке-
тоновые тела, ЛПОНП);
- поддержка гомеостаза онкотического давления, глюкозы, липидов, железа и др.;
- депонирование гликогена, железа, липи-
дов, витамина B_{12}, фолиевой кислоты.

2. Секреторная (экзокринная):

- синтез и выделение желчи;
- экскреция метаболитов, участвующих в кишечно-печёночной рециркуляции.

3. Инкреторная — выделение непосред-
ственно в кровь синтезированных или преоб-
разованных молекул.

4. Барьерная:

- защитная функция как реализация специ-
фических и неспецифических клеточных и гуморальных механизмов (фагоцитоз, эндоци-
тоз, экзоцитоз, транспорт IgA из пространств
Диссе в желчь и др.);
- обезвреживающая функция, включаю-
щая метаболизм и конъюгацию молекул с це-
лью повышения их гидрофильности и выведе-
ние из организма.

5. Кроветворение в периоде 2-8 месяцев внутриутробного развития и синтез тромбо-
поэтина.

Печень выполняет роль одного из цен-
тральных органов системы иммунитета. В эм-
бриональном периоде она служит источником
первичной популяции В-лимфоцитов — пред-
В печени происходят их антигензав
дифференцировка и превращение в
В-лимфоциты. В эмбриональной печ
наружены также и клетки-предшеств
Т-лимфоцитов, здесь происходит
ренцировка лимфоцитов-супрессор<
чень способна захватывать и обезвре
клетки и молекулы с чужеродной ге
ской информацией. Для этого фунв
руют клетки Купфера, которые секре
интерлейкин-1, фактор некроза ощ
простагландины E_2, D_2 и несут на себе
торы для $Б_c$-фрагмента иммуноглобу;
для $C_{1д}$-комплемента. В печени соде
различные типы лимфоцитов, облад
цитотоксическими свойствами: Т-ки
NK-клетки, Pit-клетки (способны ра
вать и разрушать опухолевые клетки
же клетки, заражённые вирусами геі
L-фетопротеин, синтезируемый гепа^{р}
ми, обладает иммуносупрессорным эфе
Функционирование гепатоцитов свз
регулирующими эффектами системы
лейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8).

В каждой клетке печени содержи
сколько тысяч ферментов. Частично
ходятся в нормальной плазме кров
повреждениях печени их уровень моя
личиваться или уменьшаться. Возе
«ферментативные спектры», или «4
тативные констелляции», дозволяют
о характере и глубине поражения <
Следовательно, определение активное
ментов (примерно в 60-70 % случаев
лирует с количеством белков-ферме:
плазме или сыворотке крови может ис
ваться для диагностики заболеваний
и желчевыводящих путей. А исслед
спектра желчных кислот (отражение (
теза и кишечно-печёночной рециркул*
системы обезвреживания ксенобйотйі
зволяет детализировать механизмы п

ятральная функция печени — общемеическая — включает многочисленные ссы реализации и поддержки обмена ТВ.

иен углеводов. Хорошо известно, что удаления печени смерть наступает от ликемии. Поэтому ***главная метаболия функция печени — поддержание гогаза глюкозы*** путём: 1) депонирования и изации гликогена (постоянный контроль тическим гормоном инсулином и катабоким гормоном глюкагоном), что предотіет большие колебания уровня глюкозы зи в связи с приёмами пищи; 2) быстрой [изации гликогена по аденилатциклазноханизму после связывания адреналина с >анными рецепторами при остром стрессе шение внутриклеточной концентрации 5), когда из-за разветвлённой структуры •гена одномоментно может выделиться % глюкозы; 3) глюконеогенеза из ами-;лот, индуцируемого глюкокортикоидари хроническом стрессе; 4) превращения х моносахаридов (фруктоза, галактоза) жозу. Поддержание постоянного уровня эзы в крови является необходимым усло- для жизнедеятельности и функциония клеток нервной системы и эритрона ки этих тканей содержат мембранные печики глюкозы — GLUT — с низкой веяой Кт). Наличие глюкозо-6-фосфатазы атоцитах и практически полное отсут- этого фермента в мышечных клетках ечивает превращение ***в метаболическом*** е ***Кори:*** глюкоза из печени поступает в ды, там она фосфорилируется и преврася в реакциях гликолиза до лактата с ованием АТФ; лактат из мышц поступаіечень, где по реакциям глюконеогенеза >ащается в глюкозо-6-фосфат. Глюконео- происходит также и в почках, хотя приэ в 4-5 раз менее интенсивно. Поэтому [о констатировать, что ***поставщиками озы в системный кровоток являются варительный тракт (глюкоза пищи), іь и почки (глюконеогенез). Остальные и и органы являются потребителями озы.***

>и острых повреждениях печень утрачиспособность адекватно поддерживать конэацию глюкозы в крови, что и приводит івйтйю гипогликемии. При хронических поражениях печени чаще встречается гипергликемия, которая определяется неспособностью печени резервировать глюкозу в виде гликогена, а периферических тканей — её утилизировать.

Обмен липидов. Печень обеспечивает образование желчи. Желчные кислоты в кишечнике необходимы для переваривания пищевых липидов (эмульгирование, создание условий для липолиза) и всасывания гидрофобных продуктов пищеварения (образование транспортных мицелл, солюбилизация). Поступившие в печень в составе ремнантов (остатков) хиломикронов ***пищевые липиды подвергаются распаду и последующему ресинтезу в липиды, характерные для данного организма.*** В составе синтезированных в гепатоцитах ЛПОНП (липопротеинов очень низкой плотности) эти липиды выделяются в кровь и используются для пластических и энергетических нужд периферических тканей. Клетки печени используют для собственного энергообеспечения короткоцепочечные жирные кислоты, которые подвергаются в митохондриях гепатоцитов р-окислению до ацетил-КоА. Ацетильная группа ацетил-КоА «сгорает» в цикле трикарбоновых кислот, и в цепях переноса электронов во внутренней мембране митохондрий образуется энергия в виде АТФ. Избыток ацетил-КоА идёт на биосинтез кетоновых тел, в виде которых осуществляется транспорт энергии из печени к периферическим тканям. В процессе такого транспорта утрачивается примерно 30 % энергии. В печени из ацетил-КоА синтезируются жирные кислоты, холестерин, триглицериды, фосфолипиды. Эти компоненты используются при сборке липопротеиновых частиц (липопротеинов высокой плотности — ЛПВП и ЛПОНП). ***«Отработанный» холестерин из периферических тканей приносится в печень, где превращается в желчные кислоты.*** Для удаления липидов из печени особое значение имеют амфифильные фосфолипиды (фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатид ил этанол амин). Для синтеза основного из них — фосфатидилхолина (лецитина) требуется метилирование за счёт универсального донора метильных групп S-аденозилметионина (для лечения в виде препарата гептрала). Отметим, что ***источниками метильных групп являются аминокислота серин, а также***

холин или бетаин, переносчиками метильных групп выступают витамины фолиевая кислота и B_{12}, а процесс метилирования катализируется ферментами метилтрансферазами.

При нарушении процессов метилирования происходит задержка липидов в печени. К этому ведут также снижение окисления жирных кислот (потребление этанола), повышение синтеза жирных кислот в клетках печени и снижение скорости превращений триглицеридов. Накопление липидов — стеатоз печени. Накопление липидов и активация специальных непаренхиматозных клеток, запасающих липиды (клетки Ito), ведёт к усилению продукции ими волокнистых компонентов соединительной ткани и при прогрессировании процесса — к циррозу печени.

В последние годы большое внимание уделяется короткоцепочечным жирным кислотам (до 6 углеродных атомов), поступающг чень после всасывания в толстом кип (гепатотоксические эффекты).

Метаболизм белков. 75 % плазменн ков, за исключением иммуноглобулин» тезируется в печени (табл.). Кроме аль(транскобаламина II и С-реактивного пр все синтезированные экспортные белк ются гликопротеинами. В настоящее в] совсем ясна цель гликозилирования Например, фибронектин благодаря rj лированию защищается от протеолиза, гуляторных белков — это способ связы рецепторами, а для церулоплазмина оп ние времени полужизни в кровеносной Поскольку процесс гликозилирования с аппаратом Гольджи, можно ожидат шений экспорта и функционировани белков печени при алкогольном и нео ческом типах поражения печени.

***Таблица* — Белки печёночного происхождения в плазме крови и их функции**
(J. E. Sherwin, J. R. Sobenes, 1996) [10]

Фракция	Белок	Количество, г/л	Основная функция
	Преальбумин	0,1-0,4	Связывает ретинол-связываюп лок, тироксин
Альбумин	Альбумины	40-50	Связывает Ca^{2+}, T_4, билирубиг
Альфа-1 глобулины	Антитрипсин	2-4	Ингибирование 90 % протеол ской активности плазмы
	ЛПВП	3-8	Обратный транспорт холестер*
	Ретинол-связывающий белок	0,03-0,06	Транспорт ретинола
Альфа-2 глобулины	T_4-связывающий глобулин	0,01-0,02	Транспорт тироксина
	Гаптоглобины (три типа)	1-3	Транспорт свободного гемогло(
	ЛПОНП	1,5-2,0	Прямой транспорт триглицер] холестерина
	Церулоплазмин	0,2-0,6	Транспорт меди. Феррооксида:
	Протромбин	0,1	Предшественник тромбина
	Ангиотензиноген	—	Предшественник ангиотензина
	Эритропоэтин	< 0,05	Эритропоэтический гормон
Бета-1 глобулины	ЛПНП	4-10	Прямой транспорт холестерин!
	Плазминоген	0,3	Предшественник фибринолизи
	Фибриноген	3	Фактор свёртывания крови I
Бета-1,2 глобулины	Комплемент (C_4)	0,5-1,8	Лизис чужеродных клеток
	Трансферрин	2-4	Транспорт железа
Бета-2 глобулины	Гликопротеины	0,3	Неизвестно
Гамма-глобу-	Глобулины групп крови и	[illegible]	Антитела, глобулины кпови.

i,xx xvxxxv/x wvpuuiiJJXA. чру XlEVX-l,njflу -D.DilIVJIdTI“

жспортными белками в кровеносном наиболее значима ***роль альбумина в жании онкотического давления.*** По-ен печени, которые ведут к снижению теза и экспорта альбумина, сопрово-ди развитием периферических отёков и

істно, что мужчина с массой тела 70 кг эмальном питании экскретирует 10-20 г а 24 часа. Это производные аминокис-торые не могут реутилизироваться ор-ом. Такой азот превращается в печени вину и выделяется с мочой почками. !нь поступают аминокислоты пищи [ышц для собственного метаболизма орта к периферическим тканям. Так тонирует ***глюкозо-аланиновый цикл, ю которому в мышцах глюкоза рас-гся до пирувата, превращающегося в аланин в реакции трансамини-я (АлАТ); аланин поступает в пе-<новъ трансаминируется в пируват '), который затем превращается в о-6-фосфат по реакциям глюконеоге-***іроматйческйе аминокислоты (ААК — іланйн, тирозин и триптофан) метабо-ются в печени, а аминокислоты с раз-тными углеводородными радикалами , — лейцин, изолейцин и валин) не-мы для метаболизма мышц, нервных и р-клеток островкового аппарата под-енной железы. Отношение АРУЦ/ААК іается при острых заболеваниях пече-сое снижение АРУЦ и повышение ААК іежать в основе патогенеза печёночной лопатии (поражения мозга).

зультате всасывания в кишечнике, ме-зма периферических тканей и собствен-гок печени возникает аммиак, который подвергаться ***местному обезврежи-*** с образованием транспортных форм глутамина и аланина (в результате минирования, АлАТ). Глутамин в пе-езамидируется, и выделившийся или ивший с портальной кровью аммиак эт в ***конечное обезвреживание*** — цикл 1 мочевины в митохондриях гепатоци-днако для функционирования цикла :ны необходимы два условия: на синтез ***I*** молекулы мочевины требуются 3 мо-я АТФ; для обезвреживания одного азота аммиака требуется поступление иднихи атима азота в составе аспарагиновой кислоты из фонда аминокислот печени. Отсю-да следует, что при нарушении биоэнергетики и метаболизма аминокислот в гепатоцитах будут создаваться условия для развития печёночной комы. Полностью ***цикл синтеза моче-вины представлен только в гепатоцитах,*** поэтому ферменты этого цикла являются ор-ганоспецифичными, и их появление в плазме крови будет свидетельствовать о поражении ткани печени.

В печени под влиянием интерлейкинов синтезируются белки острой фазы (при по-вреждении тканей и воспалении). Напри-мер, количество С-реактивного протеина мо-жет увеличиться за 6-8 часов после начала воспалительной реакции в сотни и тысячи раз. В последние годы считают, что при-мерно двукратное повышение концентрации С-реактивного протеина может предшество-вать приступу стенокардии.

Мочевина (более 50 %), креатинин, амми-ак, мочевая кислота, свободные аминокисло-ты составляют основную массу небелкового (ранее — остаточного) азота плазмы крови. В настоящее время об этом показателе судят по концентрации мочевины в крови.

Обмен нуклеотидов. В цитозоле гепатоци-тов из аммиака через стадию карбамоилфос-фата совместно с реакциями пентозофосфат-ного пути метаболизма углеводов образует-ся фосфорибозилпирофосфат, необходимый для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. В практическом отношении важно, что ***в биосинтезе пуриновых нуклео-тидов вначале синтезируется углеводно-фосфорная основа нуклеотида и лишь за-тем пристраивается пуриновое кольцо, а в биосинтезе пиримидиновых нуклеотидов вначале строится азотистое основание — оротовая кислота и лишь затем пристраи-вается фосфорибозилпирофосфат.*** Эти про-цессы необходимы для биосинтеза нуклеи-новых кислот, т. е. для процессов деления клеток (репликация) и репаративного синтеза ДНК с целью восстановления после действия алкилирующих веществ, ионизирующего из-лучения и пр. Поэтому для стимуляции вос-становительных процессов в печени необхо-димо следующее: 1) стимуляция пентозофос-фатного пути обмена углеводов, для чего в простейшем случае используют витамины: PP (никотиновую кислоту) как предшественник

НАДФ — кофактора глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, 6-фосфоглюконат дегидрогеназы и транскетолазы и B_x (тиамин) как предшественник тиаминпирофосфата — кофактора транскетолазы; 2) для стимуляции биосинтеза ***пиримидиновых нуклеотидов*** достаточно вводить сразу пиримидиновое азотистое основание оротат калия; 3) для стимуляции биосинтеза ***пуриновых нуклеотидов*** необходимо обеспечивать биосинтез пуринового кольца доставкой глутамина, глицина, аспарагиновой кислоты и витамина фолиевой кислоты (лучше совместно с витамином B_{12}). В ряде случаев необходимо подавить избыточное деление клеток печени. Наиболее уязвимой является реакция синтеза тимидинмонофосфата (тимидилатсинтаза, которая функционирует в комплексе с фолатредуктазными ферментами). Препараты группы метатрексата способны ингибировать фолатредуктазу и таким образом замедлять образование тимидинмонофосфата, необходимого Для биосинтеза ДНК и деления клеток.

Биотрансформация и экскреция. Лёгкие и почки предназначены для выделения газообразных и водорастворимых продуктов метаболизма. ***Печень предназначена для метаболизма гидрофобных молекул с целью повышения их растворимости в воде и перевода их в молекулярные формы, способные выделяться с желчью и мочой.*** В процессе биотрансформации выделяют две стадии. В первой стадии происходит введение в трансформируемую молекулу полярных групп, способных вступать в реакции конъюгации во второй стадии. Первая стадия происходит в гладком эндоплазматическом ретикулуме и осуществляется системой микросомального окисления с помощью семейств (изоферментов) цитохрома Р450 (монооксигеназные, гидроксилазные системы, или оксигеназы со смешанной функцией). Для функционирования микросомального окисления необходим вспомогательный субстрат — НАДФН, который образуется в пентозофосфатном пути обмена углеводов или в реакции, катализируемой малик-ферментом. Далее, во второй фазе, модифицированные молекулы конъюгируются с глюкуроновой кислотой, ацетильными, метильными радикалами, а также в случае желчных кислот — с глицином, таурином или сульфатом. Наиболее мощным являетсЯ пVТК. теятя

мый изоформами глюкуронил-транс
Кроме того, существует неокислип
путь биотрансформации через глу
Для интегральной оценки биотран
ции веществ в печени используют из
клиренса экзогенных веществ. Сам
биотрансформации связан с детоксі
ксенобиотиков, но в некоторых слу
может усилить токсичность или уві
канцерогенность экзогенного веществ

Секреция желчи. Желчь как экзок
секрет печени включает желчные пи
желчные кислоты, холестерин, фосфо
(в основном лецитин), неорганически
и небольшое количество белков. Пе
основное место синтеза холестерина
вращения его (80 %) в желчные кі
которые являются основными источ
органических анионов желчи (рис. 5).
ные кислоты — финальные экскреі
метаболиты холестерина.

Желчные кислоты подвергаются
гации с глицином или таурином (пре
ственно при белковом питании) и слу*
поддержания в растворимой фазе желч
стерина и других гидрофобных продук
таболизма липидов. Желчные кислоте
ляются через желчевыводящие пути в
ник и затем реабсорбируются в термин!
отделах подвздошной кишки, всасыва
в составе портальной крови возвраща
печень.

Ключевой и регуляторной стадией £
теза желчных кислот является 7а-г
силаза, которая в норме ингибируете:
сорбированными желчными кислотами

В печени образуются первичные ж<
кислоты (холевая и хенодезоксихолева
торые в конъюгированном состоянии
цином (преимущественно при углеводн
тании) или таурином (преимуществен*
белковом питании) поступают в киш»
В толстом кишечнике оставшиеся поел»
сорбции желчные кислоты частично дек
гируют и превращаются во вторичные
ные кислоты под действием бактериа
7а-дегидроксилазы (дезоксихолевая и
холевая кислоты). Третий метаболит —
дезоксихолевая кислота (стереоизомер х
зоксихолевой кислоты) образуется в еле
количествах и относится к третичным

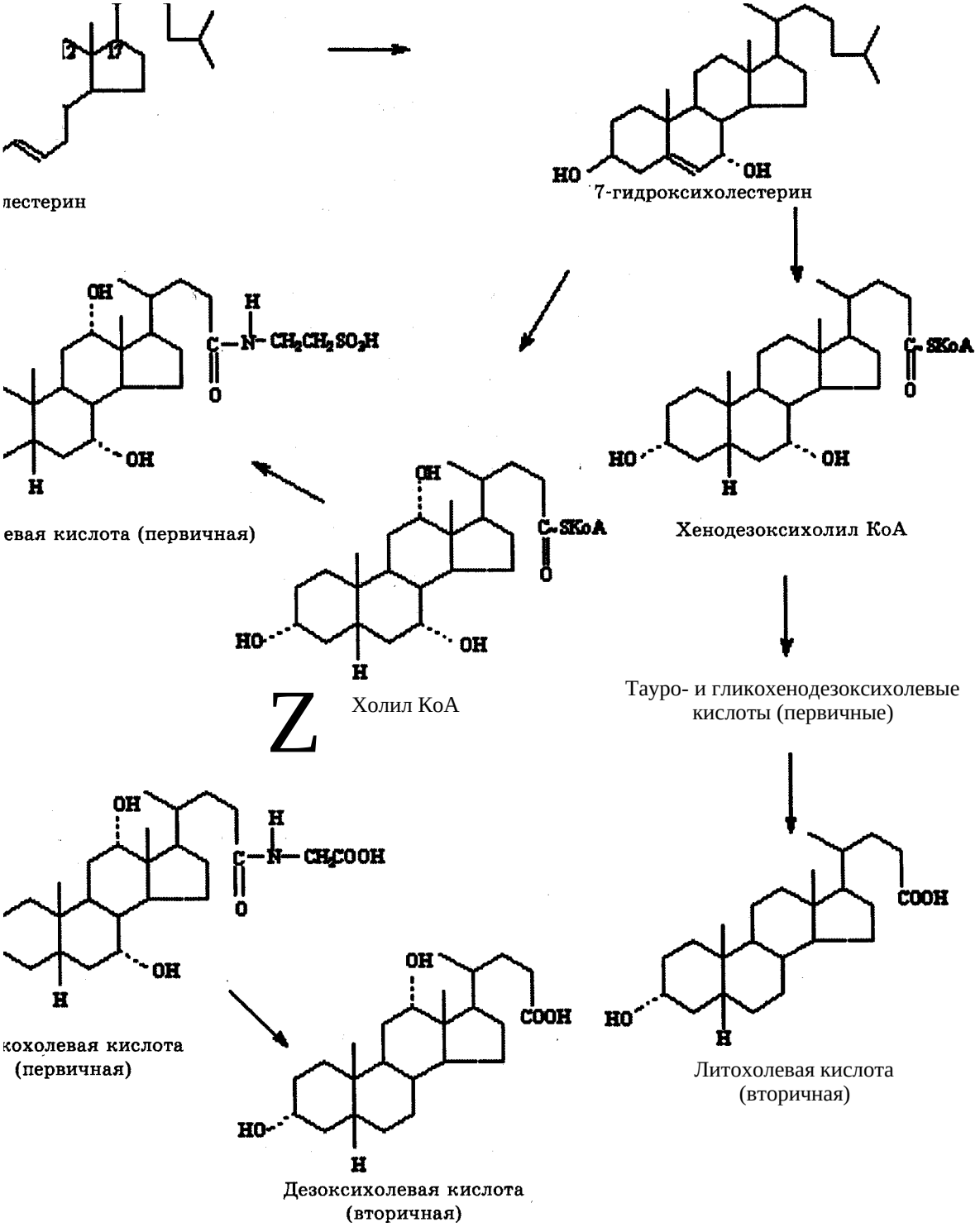

Рисунок 5 — Биосинтез желчных кислот

;езоксихолевая кислота препятствует зому перерождению клеток в конечэлах толстого кишечника. Утрата пиэнцентраций урсодезоксихолевой киезле приёма пищи у лиц с удалённым желчным пузырем может вести к развитию опухолей толстого кишечника.

Соотношение желчных кислот в нормальной желчи здорового человека следующее: гликохолевая кислота — 38 %, гликодезок-

сихолевая кислота — 20 %, гликолитохолевая кислота — 4 % и гликохенодезоксихолевая кислота. — 38 %. Содержание желчных кислот в нормальной сыворотке крови таково: холевая кислота — 38 % зоксихолевая кислота — 34 %, д левая кислота — 28 % и литохолев та — 2 % .

Метаболизм образования билирубина и желчных пигментов

Билирубин является метаболитом, повышение концентрации которого в крови сопряжено с проявлением желтухи — одного из важнейших признаков заболеваний печени. ***Основным источником билирубина является распад гема гемоглобина эритроцитов.*** Значительно меньшим источником билирубина являются другие гемопротеины: каталаза, миоглобин и цитохромы. Количество билирубина может повышаться при заболеваниях крови талассемии и пернициозной анемии. Лимитирующим скорость образования билирубина является этап окисления гемоглобина в биливердин (гем-оксигеназа); затем следует восстановление в билирубин при участии биливердин-редуктазы с образованием эквимолярных количеств углекислоты и атомов трёхвалентного железа. Эта реакция происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы (преимущественно в печени, селезёнке и костном мозге). Железо связывается с трансферрином и возвращается к местам хранения в печени и костном мозге. Глобин деградирует до аминокислот. Билирубин правильнее называть билирубин 1Ха, так как это дериват изомера протопорфирина IX. Химическая структура билирубина объясняет его низкую растворимость в воде. Фотоизомеры билирубина более полярные и могут экскретироваться прямо в желчь без конъюгации, что лежит в основе фототерапии желтухи новорождённых.

Превращение гема в билирубин требует 2-3 часа. За сутки образуется 250-500 мг билирубина. Это составляет 80-85 % от образованного билирубина; остальные 15-20 % образуются из клеточных предшественников эритроцитов в костном мозге и других гемопротеинов. Очень немного билирубина образуется при распаде циркулирующих эритроцитов в кровеносном русле.

Образованный непрямой билирубин транспортируется в комплексе с альбумином (1:1); дополнительные низкоаффинные места связывания на альбумине появляются при гипербилирубинемии. Такое связывание лимитирует порт его в печень. Тироксин и некот нобиотики могут заполнять места се на альбумине и тем самым препя транспорту билирубина.

В печени билирубин активно п ся через синусоидальные мембраны вается с лигандином (глутатион-т] за В). Лигандин является цитозолю носчиком органических анионов. Э препятствует диффузии билируби патоцита или в другие внутригеп: ные компартменты. В гепатоцита? бин конъюгируется с глюкуроновой (УДФ-глюкуронилтрансфераза) с об ем гидрофильных моно- и диглюк (прямой билирубин). На конъюгиро лирубина приходится до 85-90 % от цессов конъюгации в печени.

В среднем 15-25 мкмоль/л (8~ неконъюгированного билирубина в плазме крови здоровых лиц. У го человека в крови практически но быть конъюгированного билир; 5 мкмоль/л, или 0-2 мг/л). При і небольшая часть фракции неконъюг го билирубина может ковалентно с: ся с альбумином. Такую фракцию 8-билирубин. Она реагирует как ко ванный билирубин и циркулирует в тех пор, пока кровеносное русло не молекулы альбумина.

В 1916 году Ванден Берг и Мюлле ли, что у пациентов с обструктивнс хой билирубин выявляется в прямот акции Эрлиха (1883), а определени бина у пациентов с гемолитической требует предварительной обработкі плазмы крови спиртом (непрямая] Это и дало основание для деления би на несвязанный, непрямой, неконъь ный и связанный, прямой и конък ный. В настоящее время для надёж деления этих фракций билирубина использовать метод щелочного меі Моно- и диглюкуронидные конъюгат:

ъюгированный билирубин не вступает в аю и экстрагируется хлороформом вме- метиловыми эфирами. Затем пигмен- лят методом ВЭЖХ или тонкослойной тографией. При использовании тако- (хода оказалось, что конъюгированный убин вообще не определяется в плазме здорового человека или пациентов с омом Жильбера. Третья форма билиру- — дельта-билирубин (били-альбумин), тствующая в норме в небольших (следо- от общего билирубина при гепатоцеллюлярных и холестатических желтухах. Для его образования требуется повреждение механизмов экскреции при сохранности механизмов конъюгации. Эта форма определяется в крови после прекращения желтухи и исчезновения билирубина из мочи. В настоящее время ведутся экспериментальные исследования, согласно которым комплекс билирубина с альбумином может регулировать деление клеток печени (стимуляция регенераторных процессов) [11].

Накопление железа в печени

;лезо входит в состав гема гемоглобина, же гемоподобных структур миоглобина, азы, пероксидазы и цитохромов. Железо ится также в составе FeS-белков НАДН- рогеназы, сукцинатдегидрогеназы. В ге- бине содержится 2500 мг железа, в мио- не, каталазе, пероксидазах, цитохромах и ;лках — 300 мг железа, в трансферрине — а в ферритине и гемосидерине — 1000 мг за. Итого в организме мужчины содер- 1 около 4 г железа. ***В организме женщи- іходйтся от 2 до 3 г железа из-за более*** *й ***концентрации гемоглобина в крови и него объёма циркулирующей крови, чем кчин. В печени здорового человека нака- тятся примерно 700 мг железа.***

эбычной диете содержится 10-30 мг же- сутки. Всасывается всего 5-10 % пище- железа. Железо в пище присутствует в и-форме (Fe^{3+}). Железо в ферри-форме юримо в кислой среде желудка, но дела- нерастворимым при более высоких значе- pH 12-перстной кишки. В кислой среде ■дка трёхвалентное железо превращает- двухвалентную ферро-форму и в форме зоримых хелатов (аскорбиновая кислота, эа, аминокислоты) всасывается. Нерас- амые комплексы с железом дают фосфа- яйца, сыр, молоко), оксалаты, фитаты гения) и танаты (чай), что уменьшает явание железа. Гем из гемоглобина мяса и после переваривания белковой части збируется клетками слизистой. Здесь по- засщепления порфиринового кольца осво- бождается железо. Этот процесс всасывания более эффективен, чем абсорбция негемино- вого железа (например, в виде гематогена). Непосредственно после всасывания Fe^{2+} вновь превращается в Fe^{3+} и временно сохраняется в слизистой кишечника в виде ферритиновых комплексов. Апопротеины ферритина синте- зируются в печени. Железо освобождается в плазму крови в виде ферро-формы и быстро окисляется в ферри-форму, после чего связы- вается с трансферрином (синтезированный в печени al-глобулин). У здоровых взрослых трансферрин насыщен ферри-формой железа на 25-30 %. В печени трансферрин освобож- дает железо, которое входит затем в состав ферритиновых комплексов. Ферритин — это первичная запасная форма железа; апоферри- тин связывает железо как коллоидное гидро- окисное соединение. Небольшое количество железа запасается как гемосидерин — нерас- творимый комплекс Fe^{3+} с ферритином. Гра- нулы гемосидерина хранят железо, если недо- статочно апоферритина. Отношение железа к белку выше в гемосидерине, чем в ферритине.

Ежедневные потери железа у мужчин и женщин в постменопаузальном периоде — по 1 мг. При менструации женщины теряют 20- 40 мг железа, поэтому суточная потребность в железе для них выше и составляет 2 мг. Во время беременности и кормления грудью плод и ребёнок потребляют до 900 мг желе- за, поэтому суточная потребность в железе у беременных и кормящих грудью женщин со- ставляет 3-4 мг [11].

Обмен порфиринов в печени

интез гема может происходить во мно- клетках, но преимущественно в костном е и печени. Синтез порфиринов в пече- ни начинается от конденсации глицина и сукцинил-КоА в реакции, катализируемой аминолевулинат-синтазой и активируемой пи-

ридоксальфосфатом (витамин B_6). Образует-ся 8-аминолевулиновая кислота (АЛК). Это скорость-лимитирующая реакция биосинтеза порфиринов. Две молекулы АЛК ведут к обра-зованию порфобилиногена (ПБГ). Затем моле-кулы порфобилиногена конденсируются в ли-нейную тетрапиррольную структуру — гидрок-симетилбилан. Последний циклизуется в уро-порфириноген. Это критическая стадия синте-за. Затем под действием уропорфириноген III косинтазы образуется уропорфириноген III и спонтанно — уропорфириноген I. При после-дующем декарбоксилировании образуются ко-пропорфириноген I и копропорфириноген III. Начиная от аминолевулиновой кислоты до этого этапа, превращения происходят в ци-тозоле. Затем в митохондриях идут превра-щения оксидазного характера, ведущие через протопорфириноген IX, протопорфирин IX к синтезу гема. ***Поскольку в эритроцитах нет митохондрий, то в них реализует половина метаболического пути*** бь ***за порфиринов.*** АЛК, ПБГ, УРО (уj риногены), КОПРО (копропорфирин» ПРОТО (протопорфириногены) я* основными экскретируемыми форме фиринов. ПРОТО экскретируется с КОПРО — с калом и мочой, остальньк литы водорастворимы и выделяются с

Два фермента АЛК-дегидрогеназ* рохелатаза ингибируются свинцом (м свинцового отравления). При отсутст: порфириноген III косинтазы не об{ уропорфириноген III, а следовательн шается синтез гема. При отсутствии тов биосинтеза порфиринов возникаю' рии. Пять из них наследуются по ау доминантному типу. Для порфирий вс поражения печени, эритроцитов, кож ной системы и др. [11].

Список цитированных источников

1. *Johnson, P. J.* The assessment of hepatic function and investigation of jaundice / P. J. Johnsor Biochemistry. Metabolic and clinical aspects. Ed. Marshall W. J., Bangert S. K., Churchill Liv 1995. — P. 217-236.
2. *Афанасьев, Ю. И.* Гистология, цитология и эмбриология / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юринг Медицина, 1999. — 744 с.
3. *Улумбеков, Э. Г.* Гистология (введение в патологию) / Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Челышева ГЭОТАР, 1997. — 960 с.
4. *Быков, В. Л.* Частная гистология человека (краткий обзорный курс) / В. Л. Быков. — 2- СПб. : СОТИС, 1997. — 300 с.
5. *Сапин, М. Р.* Анатомия человека: в 2 т. / М. Р. Сапин. — М. : Медицина, 1987. — 480 с.
6. *Мусил, Я.* Основы биохимии патологических процессов / Я. Мусил. — М. : Медицина, 432 с.
7. *Хашен, Р.* Очерки по патологической биохимии / Р. Хашен, Д. Шейх. — М. : Медицина, 253 с.
8. *Маянский, Д. Н.* Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени / Д.] ский, А. А. Зубахин // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктол 1998. — № 6. — С. 6-13.
9. *Доценко, М. Л.* Основы гепатологии: учеб, пособие / М. Л. Доценко [и др.]. — Витебск : ВГМУ, 196 с.
10. *Sherwin, J. E.* Liver function / J. E. Sherwin [etc.]; Clinical chemistry. Theory, analysis, and co: Kaplan L. A., Pesce A. J. eds. Mosby, 1996. — P. 505-527.
11. *Schreiber, W. E.* Iron, porphyrin, and bilirubin metabolism / W. E. Schreiber; Clinical chemistry analysis, and correlation. Kaplan L. A., Pesce A. J. eds. Mosby, 1996. — P. 696-715.