

**Учреждение образования
«ВИТЕБСКАЯ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ГОСУДАРСТВЕННАЯ
АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»**

УДК 574.24:612.014(043.3)

Малах Ольга Николаевна

**ГЕНАТОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АДАПТАЦИИ К
ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ
(экспериментальное исследование)**

03.00.13 --физиология

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата биологических наук**

Витебск – 2003

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. По современным представлениям печень является центральным звеном защиты организма от ксенобиотиков [Я.И. Гонский с соавт., 1996; М.М. Корда, 1998]. Именно в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов осуществляется процесс биотрансформации многих веществ с участием микросомальных монооксигеназ, зависящих от цитохрома Р-450 [А.Р. Гутникова с соавт., 2001]. Другой стороной данного процесса является образование промежуточных метаболитов, в частности, свободных радикалов, которые оказывают повреждающее воздействие на гепатоцит [С.Д. Подымова, 1993; Е.О. Данченко с соавт., 2001].

Экологическая ниша обитания человека характеризуется постоянным ростом качественного и количественного состава ксенобиотиков, что и обуславливает повышенный риск повреждения гепатоцитов. Такая тенденция подтверждается данными Всемирной организации здравоохранения, согласно которым токсические поражения печени различной природы составляют значительную часть в структуре общей заболеваемости, причем наблюдается рост и хронизация патологического процесса [А.Р. Гутникова с соавт., 2001].

В связи с этим важной задачей представляется поиск и экспериментальное обоснование технологий, позволяющих уменьшить гепатотоксические эффекты влияния ксенобиотиков на организм. Так, известно, что адаптация к гипоксии характеризуется выраженными перекрестными эффектами. Рост устойчивости органов и тканей организма к недостатку кислорода сопровождается повышением их резистентности к ряду других факторов внешней среды: температуре, физической нагрузке [Ф.З. Мсереел 1993; Э.А. Доценко с соавт., 2002]. Известно, что длительное пребывание в условиях высокогорья значительно увеличивает активность ферментной системы цитохрома Р-450 в печени и, как следствие, повышает способность окислять холестерин и увеличивает резистентность к токсическим факторам [Г.И. Блажиевская с соавт., 1998; M.R. Losser et al., 1996; X. Wang et al., 1995]. Установлено, что гипобароадаптация приводит к улучшению биоэнергетики гепатоцитов при токсическом гепатите [А.Р. Гутникова с соавт., 2001].

С другой стороны, известно, что гипоксия сама по себе оказывает повреждающий эффект на органы и ткани организма. Поэтому, предполагая наличие перекрестного гепатопротекторного эффекта адаптации к гипоксии, следует учитывать возможность повреждения гепатоцита в условиях гипоксического воздействия.

Таким образом, актуальным является изучение условий гипобароадаптации, сопровождающихся минимальными изменениями со стороны гепатоцита, а также оценка гепатопротекторного эффекта гипобароадаптации.

Связь работы с крупными научными программами, темами. Работа выполнялась в рамках Республиканской межвузовской программы

«Разработать научно-обоснованные подходы и приемы биологического тестирования ксенобиотиков для оценки и прогнозирования их биологической безопасности», утвержденной Министерством образования Республики Беларусь, № госрегистрации 20021294 от 22.04.2002 г. (сроки выполнения 2001-2005 гг.).

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы является морфофункциональная характеристика гепатопротекторных эффектов адаптации к гипоксии при экспериментальном токсическом гепатите.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ особенностей метаболических сдвигов в организме экспериментальных животных в условиях различных режимов гипобароадаптации и при гепатотоксическом воздействии.
2. Оценить динамику гематологических показателей в экспериментальных условиях воздействия химических (гепатотропный яд) и физических (гипобарическая гипоксия) факторов различной интенсивности.
3. Сравнить особенности структурных изменений печеночной ткани при воздействии физического фактора различной интенсивности и гепатотропного яда.
4. Оценить гепатопротекторный эффект предварительной адаптации к гипобарической гипоксии при экспериментальном токсическом гепатите.

Объект и предмет исследования. Объект исследования – печень, форменные элементы и сыворотка крови, предмет исследования – гепатопротекторный эффект адаптации к гипобарической гипоксии.

Гипотеза. Предварительная адаптация к гипобарической гипоксии обеспечивает гепатопротекторный эффект, что проявляется меньшей выраженностью как системных (метаболических и гематологических), так и органических (морфологических) нарушений, индуцированных гепатотропным ядом.

Методология и методы проведенного исследования. В работе использованы следующие методы:

1. Адаптации к гипобарической гипоксии.
2. Модель токсического гепатита у экспериментальных животных, при воздействии тетрахлорметана.
3. Определения биохимических показателей сыворотки крови: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ), креатинин, индекс атерогенности липидов (ИАЛ), мочевины, билирубин общий, глюкоза, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), общий белок, щелочная фосфатаза (ЩФ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), мочевиная кислота, аланинаминотрансфераза (АЛТ), альбумин.
4. Определения гематологических показателей: эритроциты, среднеклеточный объем эритроцита, ширина распределения эритроцитов,

абсолютная ширина распределения эритроцитов, гематокрит, тромбоциты, средний объем тромбоцита, ширина распределения тромбоцитов, компонентный объем тромбоцита, большие тромбоциты, лейкоциты, концентрация гемоглобина, среднечастотный объем гемоглобина, средняя концентрация гемоглобина, лимфоциты, гранулоциты, моноциты.

5. Гистоморфологическое исследование печени.

6. Статистическая обработка полученных результатов методами параметрической и непараметрической статистики.

Научная новизна и значимость полученных результатов. Впервые изучен и экспериментально обоснован гепатопротекторный эффект предварительной адаптации к гипобарической гипоксии при токсическом поражении печени. Установлено, что предварительная гипобароадаптация приводит к нормализации липидного обмена, повышению белоксинтетической функции печени, а также отсутствию эффекта цитолитичности и снижению смертности животных в условиях экспериментального токсического гепатита. Впервые проведен сравнительный анализ динамики метаболических и гематологических показателей в условиях различных режимов адаптации к гипобарической гипоксии и при токсическом воздействии, обоснован оптимальный режим гипобароадаптации. Впервые дана оценка структурным изменениям в печени при воздействии физического фактора (гипобарическая гипоксия) различной интенсивности и гепатотропного яда.

Практическая (экономическая, социальная) значимость полученных результатов. По материалам исследования разработан и экспериментально обоснован оптимальный режим предварительной гипобароадаптации, обеспечивающий гепатопротекторный эффект при токсическом поражении печени. Полученные результаты использовались в качестве дополнительного теста для оценки функционального состояния печени у пациентов, проходивших курс лечения в отделении гипобароадаптации ГУ «Республиканский липидный лечебно-диагностический центр метаболической терапии». Результаты используются в работе гепатологического отделения Витебской областной клинической инфекционной больницы. Материалы диссертации используются в учебном процессе Витебского государственного университета им. П.М. Машиерова на кафедре анатомии, физиологии и валеологии человека, а также в научно-исследовательской работе лаборатории морфофункциональных методов исследования Гродненского государственного медицинского университета.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Динамика метаболических показателей, характеризующих белоксинтетическую функцию, азотистый и углеводный обмены, гепатотоксический и холестатический синдромы при адаптации к гипоксии в условиях искусственного нежилого высокогорья ближе по

своему характеру к изменениям, возникающим при экспериментальном токсическом гепатите.

2. Адаптация к гипоксии в условиях искусственного жилого высокогорья оказывает влияние на показатели метаболического статуса, при сохранении целостности морфологической структуры печени, в то время как при экспериментальном токсическом гепатите в основе изменения метаболического статуса лежат грубые органо-структурные нарушения печени.
3. Характер изменений форменных элементов крови при адаптации к гипоксии в условиях искусственного жилого высокогорья связан с повышением кислородтранспортной функции крови, а также перераспределением числа лейкоцитов в сторону относительного лимфоцитоза.
4. Предварительная адаптация к гипоксии в условиях искусственного жилого высокогорья обеспечивает гепатопротекторный эффект, который характеризуется повышением жизнеспособности, снижением выраженности метаболических и структурных изменений у животных с экспериментальным токсическим гепатитом.

Личный вклад соискателя. Соискателем самостоятельно проводилась адаптация экспериментальных животных к гипобарической гипоксии и моделирование токсического гепатита. Показатели метаболического статуса и динамика гематологических показателей у животных, адаптированных к гипоксии, изучались на базе ЛУ «Республиканский липидный лечебно-диагностический центр метаболической терапии». Гистоморфологическая оценка препаратов печени проводилась в лаборатории морфофункциональных изменений в тканях. Результаты государственного медицинского университета. Авторский коллектив самостоятельно проводил статистическую обработку результатов исследований и подготовил рукописную диссертацию.

Апробация результатов диссертации. Материалы работы доложены и обсуждены на 13 и 14 научных сессиях профессорско-преподавательского состава Витебского государственного университета им. П.М. Машерова и ведущих ученых Республики Беларусь (Витебск, ВГУ, 2001 г., 2002 г.), на VI (VI) научной конференции студентов, магистрантов и аспирантов Витебского государственного университета им. П.М. Машерова (Витебск, ВГУ, 2002 г.). Материалы работы обсуждались на научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Витебск, ВГМУ, 2002 г.), на VI международной сессии БГАФК по итогам научно-исследовательской работы за 2001 год (Минск, 2002 г.), на II Международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, ВГМУ, 2002 г.), на 6 съезде Республиканского научного общества специалистов клинической лабораторной диагностики (Минск, 2002 г.), на 5 Международном симпозиуме гепатологов Беларуси (Гродно, 2002 г.), на II и III Региональных научно-практических конференциях ведущих специалистов, аспирантов и студентов

(Гомель, Гомельский государственный университет им. Франсиска Скорины, 2002, 2003 гг.), на VII осенней конференции, посвященной дню пожилых людей (Минск, 2002 г.), на 5-м Конгрессе Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Москва, 2002 г.), на III Международном симпозиуме «Актуальные проблемы биофизической медицины» (Киев, 2002 г.), на Международной научно-технической конференции «Медэлэктроника-2002» (Минск, 2002 г.), на 2-й Международной научно-практической конференции «Достижения современной биологии и биологическое образование» (Минск, БГУ, 2002 г.), на X Международной научно-практической конференции «Прогноз отдаленных последствий Чернобыльской катастрофы: экологические, медицинские и социальные аспекты. Реабилитация пострадавших» (Минск, 2002 г.), на Международной конференции ведущих специалистов, молодых ученых и студентов «Сахаровские чтения 2003 года: экологические проблемы XXI века» (Минск, 2003 г.), на 5-м съезде гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь (Минск, 2003 г.), на Республиканской научно-практической конференции «Здоровье человека: экологические, педагогические и медицинские аспекты» (Витебск, ВГУ, 2003 г.), на II Международной научной конференции «Ксенобиотики и живые системы» (Минск, 2003 г.).

Опубликованность результатов. Материалы диссертации опубликованы в 13 печатных работах, в том числе статей в рецензируемых журналах – 3, статей в сборниках – 3, материалов – 4, тезисов докладов – 3. Опубликованные материалы составляют 35 страниц.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 141 странице машинописи, иллюстрирована 35 таблицами и 24 рисунками. Работа состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований и главы, посвященной анализу и обсуждению результатов, а также заключения, списка литературы, состоящего из 224 источников, из которых 119 отечественные, 105 иностранные источники.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 150 белых беспородных крысах-самцах со средней массой 150-200 г. Животные были разделены на шесть групп. Первую группу составили животные, служившие контролем. Вторая группа – животные, прошедшие курс гипобарадаптации на высоте 6000 м над уровнем моря. В третью группу вошли животные, адаптированные к воздействию гипоксии в барокамере в течение 22-х дней. Четвертую группу составили животные, подвергшиеся токсическому воздействию тетрахлорметана (CCl₄). Пятая группа – крысы с токсическим гепатитом, предварительно прошедшие курс адаптации к гипоксии в условиях барокамеры в течение 22-х дней. В шестую группу вошли

животных, которые в течение 22-х дней адаптировались к гипоксии, затем подвергались токсическому воздействию ССІ₄, после чего снова в течение 5-ти дней адаптировались к гипоксии в барокамере.

Адаптация животных к воздействию гипоксии осуществлялась в барокамере с проточной вентиляцией, которая представляла собой цилиндрический корпус с шлюзовой герметической дверью с иллюминатором диаметром 30 см. Управление осуществлялось вручную при помощи вентиля, регулирующего забор и подток и спуск.

Адаптация к гипобарической гипоксии животных второй группы осуществлялась в барокамере при разрежении воздуха, соответствующем высоте 3500 м над уровнем моря. Начальное давление в барокамере было равно 760 мм. рт. ст. В течение 20-ти дней адаптации составила 10 мин на 1 и 20 на 3 и 30 мин после чего делался перерыв на двое суток. Затем снова повторяли цикл адаптации к гипоксии. Полный курс бароадаптации составил 6 сеансов. Подъем и спуск животных на заданную высоту осуществлялся со скоростью 30 м/с. Материал для исследования забирали на 9-й день.

Адаптация к гипобарической гипоксии животных третьей группы осуществлялась в барокамере, в которой создавали давление, соответствующее условиям на высоте 3500 м над уровнем моря. Первичное давление в бароустановке было равно 760 мм. рт. ст. Подъем крыс на заданную высоту осуществлялся со скоростью 8 м/с, а спуск производился со скоростью 5 м/с. В течение 22 суток животные проводили в барокамере ежедневно по одному часу с учетом времени на полный «подъем» и «спуск». Забор материала для исследования производили на следующий день после окончания курса.

Предварительная адаптация к гипобарической гипоксии для пятой и шестой групп осуществлялась в режиме, аналогичном для третьей группы. На 23-й день вводили тетрахлорметан. Затем крыс шестой группы снова подвергли воздействию гипобарической гипоксии в том же режиме, но в течение 5 дней. После чего на 25 день у животных пятой и на 28 день у крыс шестой групп производили забор материала. Общее количество гипоксических сеансов для пятой группы было равным 22, а для шестой – 27.

Токсическое поражение печени вызывали введением тетрахлорметана по методике [Е.О. Данченко, 1994]. Забор материала у животных четвертой группы производили на третьи сутки после введения тетрахлорметана.

Биохимический и гематологический анализы крови проводили на базе ГУ «Республиканский липидный лечебно-диагностический центр метаболической терапии» Минздрава Республики Беларусь. Гематологическое исследование производили с помощью анализатора клеток СА620 «MEDONIC» (Швеция). Данный прибор является единственным зарегистрированным в Республике Беларусь анализатором, имеющий каналы для работы с кровью животных. Биохимическое исследование сыворотки крови проводили при

помощи диагностических наборов фирмы *Сотмау Diana* (Польша) на спектрофотометре PV 1251С «Солар» (Республика Беларусь).

Оценка характера поражения печени производилась на основе лабораторных показателей активности печеночных ферментов: ЩФ и АЛТ. Для определения холестатической или цитолитической природы поражения использовалась формула [М.Э. Буриан, 1999]

Для морфологического анализа готовили гистологические препараты печени по методике [А.Г. Сапожников с соавт., 2000]. Морфометрические исследования и описание микропрепаратов проводили совместно с кандидатом биологических наук Р.Е. Лисом (ЦНИЛ Гродненского государственного медицинского университета). На гистологических препаратах проводили общую оценку состояния печени с помощью компьютерного анализатора изображений BIOSCAN-NT (Республика Беларусь).

Формирование базы данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета *Microsoft Excel 97* в оболочке *Windows 98*. Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов [С. Гланц, 1999; Г.Г. Автандилов, 1990; Г.Ф. Лакин, 1980].

Динамика биохимических и гематологических показателей у крыс после гипобароадаптации различной интенсивности и при токсическом воздействии

Динамика биохимических показателей после гипобароадаптации различной интенсивности и при токсическом воздействии показана в табл. 1. Адаптация к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м и 3500 м приводит к изменениям в липидтранспортной системе, которые выражаются в активации обратного транспорта холестерина, причем в первом случае этот процесс более выражен. Воздействие тетрахлорметана повышает активность прямого транспорта холестерина.

Изменения белоксинтетической функции печени после курса гипобароадаптации на высоте 3500 м выражались в увеличении синтеза общего белка и альбумина, что, вероятно, отражает активизацию пластических процессов в связи с повышением функциональной активности ядер (увеличение процента ядер, принадлежащих к классу 200-400 мкм³ и среднего объема ядра гепатоцита – 278,82±18,65 мкм³). Адаптация на высоте 6000 м и токсическое воздействие ССl₄ подавляли данную функцию печени. В отношении тетрахлорметана это подтверждалось тем, что максимальное число ядер приходится на два размерных класса 200-400 мкм³ и 400-600 мкм³, которое подтверждалось и средним объемом ядра гепатоцита – 474,9±48,8 мкм³.

Влияние тетрахлорметана и гипобарической гипоксии на высоте 6000 м на азотистый обмен сходно и выражалось в повышении в сыворотке крови

уровня креатинина, мочевины и мочевой кислоты. Следует отметить, что при адаптации к гипоксии на высоте 3500 м данные показатели также повышались, но менее выражено. Уровень мочевины при таком режиме адаптации понижался.

Изменения углеводного обмена после адаптации к гипоксическому воздействию сходны с таковыми при токсическом поражении печени CCl_4 и выражались в повышении уровня глюкозы. Причем значительное увеличение данного показателя наблюдалось после курса гипобароадаптации на высоте 6000 м.

Токсическое поражение печени приводило к нарушению ее пигментообразующей функции, что подтверждалось увеличением билирубина в 22,9 раза. Вместе с тем гипобароадаптация различной интенсивности приводила к повышению данного показателя только в 3 раза.

После адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м имела место тенденция понижения уровня АСТ. Активность АЛТ увеличивалась почти в 2 раза. Уровень ГГТ был выше в 1,8 раза. Активность ЩФ после курса гипобароадаптации на высоте 6000 м увеличивалась в 2,5 раза. После адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 3500 м выявлено достоверное понижение в сыворотке крови АЛТ на 18% и АСТ на 12%, а также увеличение активности ГГТ в 1,8 раза, а ЩФ – в 1,2 раза. Вместе с тем активность ЩФ после курса гипобароадаптации в течение 22-х дней на высоте 3500 м в 1,2 раза была ниже аналогичного показателя у животных после адаптации на высоте 6000 м ($p < 0,001$). После введения тетрахлорметана увеличивалась активность в 1,6 раза АЛТ. Следует отметить, что активность данного показателя также была выше по сравнению с группой адаптированных к гипоксии животных. Однако, у животных с токсическим гепатитом хотя и происходит повышение уровня АЛТ по сравнению с контрольными животными и крысами, прошедшими курс гипобароадаптации, но эти различия недостоверны. Вместе с тем выявлено достоверное снижение активности АСТ в 2,6 раза и 2,3 раза по сравнению с контрольными и животными, адаптированными к гипоксии, соответственно. Уровень ферментов холестаза, а именно ГГТ и ЩФ, после введения CCl_4 также повышался. Так, активность ГГТ достоверно увеличивалась в 5,2 раза. При сравнении активности аналогичного показателя в группе животных после курса бароадаптации также было выявлено ее повышение, но в 3 раза. Одновременно происходило достоверное увеличение в 2,2 раза и 1,9 раза активности ЩФ по сравнению с контрольной группой и группой крыс, адаптированных к гипоксии на высоте 3500 м.

Характер поражения печени свидетельствовал о цитолитической картине ее поражения после адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м и введения CCl_4 , коэффициент равен 1,3 и 1,35, соответственно. При адаптации к гипоксическому воздействию на высоте 3500 м цитолитический эффект меньше (1,43).

Динамика гематологических показателей после гипобароадаптации различной интенсивности и при токсическом воздействии показана в табл. 2. Изменение уровня содержания эритроцитов в крови животных, прошедших различные режимы адаптации, находилось в пределах нормы. Среднеклеточный объем эритроцита имел тенденцию к увеличению после адаптации к гипоксии на высоте 3500 м. У животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 6000 м, данный показатель уменьшался. Изменения показателя гематокрита при различных режимах адаптации соответствовали норме. При адаптации к гипоксии на высоте 6000 м уменьшался среднеклеточный гемоглобин. Вместе с тем адаптация на высоте 3500 м приводила к увеличению данного показателя. Следует отметить, что при таком режиме адаптации увеличивалась концентрация гемоглобина и средняя концентрация гемоглобина, что свидетельствовало о повышении кислородной емкости крови в отличие от другого режима адаптации к гипоксии. Содержание эритроцитов и показатель гематокрита при токсическом гепатите находились в норме. Вместе с тем наблюдалось увеличение среднеклеточного объема эритроцита и повышение среднеклеточного гемоглобина.

Введение тетрахлорметана и гипобароадаптация не вызывали значительных изменений со стороны тромбоцитов.

Изменения содержания лейкоцитов были связаны с их увеличением на 76% после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м и уменьшением на 23% после курса бароадаптации на высоте 3500 м. Изменения лейкоцитарной формулы животных, прошедших адаптацию к гипоксии на высоте 3500 м, характеризовались повышением уровня лимфоцитов на 27%, и снижением на 98% уровня гранулоцитов и на 87% – моноцитов. У крыс, адаптированных на высоте 6000 м, также увеличивалось количество лимфоцитов на 17,6%, уменьшалось содержание гранулоцитов на 58,3% и нормализовывался уровень моноцитов. Колебание уровня лейкоцитов после введения тетрахлорметана находилось в пределах нормы. Изменения лейкоцитарной формулы при токсическом гепатите характеризовались увеличением гранулоцитов, а также снижением лимфоцитов и моноцитов.

Функциональное состояние печени после предварительной гипобароадаптации при токсическом гепатите

Динамика биохимических показателей после предварительной адаптации к гипоксии при токсическом воздействии тетрахлорметана отражена в табл. 1. Предварительная бароадаптация при токсическом гепатите способствовала уменьшению уровня триглицеридов на 16%, ХС-ЛПНП на 52%, и индекса атерогенности в 2 раза, а также повышению антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности на 61%, что свидетельствовало об активации обратного транспорта холестерина.

Выявлена положительная динамика белкового обмена у предварительно адаптированных животных. Так, содержание общего белка нормализовалось, а уровень альбумина был выше на 22,1%, чем у животных с токсическим гепатитом. Вместе с тем, хотя уровень мочевины и повышался на 39% по сравнению с контролем, он был ниже на 17% аналогичного показателя у крыс с токсическим гепатитом, что указывало на меньший катаболизм белков. Предварительная бароадаптация способствовала нормализации креатинина при токсическом поражении печени.

В сыворотке крови животных, предварительно адаптированных к гипоксии и затем подвергшихся токсическому воздействию, содержание глюкозы повышалось на 15,6% по сравнению с контролем. Вместе с тем различия данного показателя по сравнению с животными с токсическим гепатитом являются недостоверными.

Уровень билирубина после предварительной бароадаптации снижался на 93% по сравнению с животными с токсическим гепатитом. Выявлено также снижение активности ферментов цитолиза, причем для АЛТ имела место тенденция к нормализации. Вместе с тем было выявлено повышение уровня ферментов холестаза. Однако их активность была ниже, чем у животных с токсическим гепатитом, соответственно для ГГТ на 71,7% и для ЩФ на 18%.

Динамика гематологических показателей после предварительной адаптации к гипоксии при токсическом воздействии CCl_4 отражена в табл. 2. Содержание эритроцитов после предварительного курса гипобароадаптации при токсическом гепатите снижалось. Вместе с тем имеет место тенденция к увеличению среднечелочного объема эритроцита, был выявлен рост среднечелочного гемоглобина и средней концентрации гемоглобина по сравнению с неадаптированными животными. Имела место тенденция к нормализации показателя гематокрита и концентрации гемоглобина после предварительной адаптации к гипоксии при токсическом гепатите.

Следует отметить, что у животных с токсическим поражением печени после предварительного курса гипобароадаптации было выявлено снижение содержания тромбоцитов по сравнению с неадаптированными животными, а также нормализация таких показателей, как средний объем тромбоцита, ширина распределения тромбоцитов и процентное содержание больших тромбоцитов.

Изменения числа лейкоцитов в крови животных после предварительной бароадаптации при токсическом гепатите характеризовались снижением их содержания на 22,8% по сравнению с контролем. Однако различия данного показателя между адаптированными и неадаптированными животными недостоверны. Имела место тенденция к нормализации уровня лимфоцитов. Следует отметить, что предварительная адаптация к гипоксии при токсическом гепатите способствовала понижению содержания гранулоцитов по сравнению с неадаптированными животными.

После повторного курса гипобароадаптации (шестая группа) выявленные изменения менее значимы по сравнению с предварительной (пятая группа).

Структурные изменения состояния печени у крыс после гипобароадаптации различной интенсивности, при токсическом воздействии и после предварительной гипобароадаптации при токсическом гепатите

Анализ печеночных срезов показал, что у контрольных животных печень обычного строения. Гепатоциты располагались в виде балок, расходящихся радиально от центральной дольковой вены. Цитоплазма печеночных клеток, располагающихся в центральных отделах долек, с умеренно выраженной зернистостью. В центральных дольковых венах иногда встречались форменные элементы крови.

Строение печени после 22-х дневного курса бароадаптации на высоте 3500 м в целом соответствовало таковому в контрольной группе. Наряду с этим наблюдался внутрисосудистый гемолиз в портальных сосудах, эритростаз в синусоидах. Однако синусоиды не были расширены, что свидетельствовало об отсутствии притока крови к печени и гипертензии сосудов. Следовательно, в прилегающих гепатоцитах не имели место атрофия и некроз, а также фиброз. В одном случае наблюдалась баллонная дистрофия, которая носила очаговый характер.

У крыс, подвергшихся воздействию CCl_4 , морфологические изменения в печени полностью соответствовали наблюдаемым при хроническом гепатите: жировая и баллонная дистрофия, очаговый некроз, склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация. Имело место сдавление синусоидов клеточными инфильтратами вследствие развивающейся баллонной дистрофии.

Изучение состояния животных с токсическим гепатитом показало, что выживаемость в этой группе составляла $64,2 \pm 9,1\%$. В то же время, выживаемость в группе предварительно адаптированных животных с токсическим гепатитом достигала $89,3 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$). Следовательно, предварительная адаптация к гипоксии при отравлении CCl_4 уменьшала смертность, что свидетельствовало о более мягком протекании патологического процесса. У крыс, предварительно прошедших курс гипобароадаптации с токсическим гепатитом, морфологические изменения печени в основном соответствовали норме. Вместе с тем имели место внутрисосудистый гемолиз в портальных сосудах и эритростаз в синусоидах. В нескольких случаях наблюдался перипортальный лимфоцитоз с пороговым некрозом, а также лимфогранулема. Размеры ядер гепатоцитов гетерогенны, имело место увеличение их диаметра.

Распределение ядер гепатоцитов по объемным размерным классам после адаптации к гипоксии и при токсическом воздействии приведены в таблице 3. Размеры ядер гепатоцитов у животных контрольной группы находились в пределах $80-800 \text{ мкм}^3$. Наибольший процент ($71,8 \pm 5,2\%$) приходился на долю ядер с объемом $200-400 \text{ мкм}^3$. В группе животных, прошедших курс бароадаптации, также наибольший процент ($82,2 \pm 3,6\%$) составляли ядра

Таблица 1
Динамика биохимических показателей после гипобароадаптации различной интенсивности и при токсическом воздействии

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6
ХС, ммоль/л	1,75±0,06	1,22±0,07* p ₂₋₃ <0,001	1,63±0,05°	1,9±0,07	2,4±0,04* p ₅₋₆ <0,001	2,11±0,07*°
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,75±0,02	0,88±0,06* p ₂₋₃ <0,05	1,02±0,03*°	0,6±0,08	1,52±0,04* p ₅₋₆ <0,001	1,29±0,05*°
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,8±0,06	0,02±0,002* p ₂₋₃ <0,001	0,44±0,04*°	0,9±0,09	0,59±0,05*°	0,48±0,04*°
ТГ, ммоль/л	0,3±0,01	1,18±0,13 * p ₂₋₃ <0,01	0,7±0,04*	0,75±0,06*	0,63±0,04*	0,7±0,04*
ИАЛ	1,3±0,07	0,41±0,04* p ₂₋₃ <0,05	0,6±0,07*°	3,1±0,5*	0,6±0,04*°	0,67±0,05*°
Общий белок, г/л	69,9±0,6	66,14±0,6* p ₂₋₃ <0,001	73,5±0,8*	74,4±2,5	72,16±0,77*	70,55±1,12
Альбумин, г/л	28,02±0,3	23,9±0,44* p ₂₋₃ <0,001	30,2±0,5*°	26,7±0,3*	32,6±0,5*°	31,57±0,68*°
Креатинин, мкмоль/л	64,96±0,6	83,57±1,89* p ₂₋₃ <0,001	71,8±1,2*	73,4±1,75*	66,19±1,08*°	71,5±6,5
Мочевина, ммоль/л	5,8±0,07	7,37±0,37* p ₂₋₃ <0,001	4,9±0,2*°	9,7±1,2*	8,09±0,42*	8,88±0,85*
Мочевая кислота, мкмоль/л	107,5±1,4	143,4±17*	138,15±5,03*	150,6±5,6*	175,96±11,79*	194,6±13,3*°
Глюкоза, ммоль/л	5,59±0,1	9,86±0,89* p ₂₋₃ <0,001	6,4±0,2*	6,3±0,3*	6,46±0,18*	6,76±0,5*

Билирубин общий, мкмоль/л	0,42±0,01	1,25±0,13* ^с	1,3±0,3* ^с	9,6±1,6*	0,69±0,08* ^с p ₂₋₅ <0,001	1,63±0,24* ^с
АСТ, Е/л	257,3±11	235,3±14,17°	230,6±7,3* ^с	100,1±26,6*	216,31±11,4* ^с p ₂₋₆ <0,01	275,5±14,4°
АЛТ, Е/л	68,6±1,6	131,91±18,98* p ₂₋₃ <0,001	56,3±3,1*	112,5±31,5	69,85±6 p ₂₋₆ <0,05	50,99±3,99*
ГГТ, Е/л	4,1±0,2	7,22±0,8* ^с	7,2±0,8* ^с	21,3±3,2*	6,02±0,44* ^с	4,93±0,47* ^с
ЩФ, Е/л	181,7±9,9	454,4±27,1* p ₂₋₃ <0,001	212,8±8,9* ^с	402±27,9*	330,8±21,8* ^с p ₂₋₆ <0,05	259,5±19,3* ^с

Примечание. * - p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ° - p<0,05 по сравнению с четвертой группой; p₂₋₃ и p₂₋₆ - достоверность различий между группами.

Таблица 2

Динамика гематологических показателей после гипобароадаптации различной интенсивности и при токсическом гепатите

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6
Эритроциты, 10 ¹² /л	7,7±0,1	8,4±0,4	7,6±0,2	7,76±0,3	7,27±0,19*	6,97±0,25* ^с
Среднеклеточный объем эритроцита, фл	46,9±0,4	44,42±0,72* ^с p ₂₋₃ <0,001	48±0,47°	50,1±0,7*	50,1±0,5*	51,1±0,7*
Ширина распределения эритроцитов, °	15,5±0,2	18,02±0,62* ^с p ₂₋₃ <0,01	15,7±0,3°	14,4±0,2*	18,1±0,4* ^с	18,1±0,4* ^с
Абсолютная ширина распределения эритроцитов, фл	34,6±0,4	37,83±1,12*	38±0,5* ^с	38,5±0,5*	40,5±0,9*	41,2±1,1* ^с
Гематокрит, %	36,1±0,6	37,28±1,78	36,65±1,07	38,6±1,2	36,3±0,9	35,27±1,04°
Концентрация гемоглобина, г/л	124,1±1,9	128,2±5,79	132,7±3,7*	132,9±4,0	129,2±3	125,5±3,9

Среднеклеточный гемоглобин, пг	16,1±0,1	15,32±0,25** P ₂₋₃ <0,001	17,4±0,1**	17,28±0,2*	17,87±0,2**	18,2±0,2**
Средняя концентрация гемоглобина, г/л	343,9±0,9	345±2,6 P ₂₋₃ <0,001	363,1±1,99**	345,4±1,8	357±1,7**	355,7±1,1**
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	363,9±38,9	397,4±69,9	324±48,7	300,75±20,9	261,9±22,4*	312,5±32,26
Средний объем тромбоцита, фл	6,97±0,03	6,71±0,06**	6,65±0,09*	6,99±0,08	6,9±0,07	6,8±0,1
Ширина распределения тромбоцитов, фл	9,45±0,07	9,05±0,16*	9±0,16*	9,4±0,2	9,38±0,13	9,2±0,1*
Большие тромбоциты, %	11,2±0,2	9,65±0,45**	10,6±0,5	12,1±0,58	11,7±0,5	11,6±0,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	14,5±0,8	25,56±3,85** P ₂₋₃ <0,001	11,17±0,79*	11,98±1,2	11,2±0,5*	12,8±0,8
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	7,4±0,1	8,7±0,5**	9,4±0,4*	5,96±0,66*	7,7±0,2°	4,3±2,7°
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	9±0,1	5,25±0,35* P ₂₋₃ <0,001	0,15±0,01**	6,9±0,8*	3,35±0,38**	5,7±1,23*
Моноциты, 10 ⁹ /л	1,5±0,1	1,4±0,03 P ₂₋₃ <0,001	0,2±0,1*	1,2±0,1*	0,7±0,08**	0,8±0,2**
Лимфоциты, %	41,4±0,1	56,55±0,15** P ₂₋₃ <0,001	97,5±0,2**	43,2±3	69,15±2,05** P ₅₋₆ <0,01	39,6±9,81
Гранулоциты, %	50,3±0,2	34,45±0,22** P ₂₋₃ <0,001	1,9±0,1**	47,8±2,8	25,95±1,7** P ₅₋₆ <0,001	53,3±3,4
Моноциты, %	8,3±0,2	9±0,4° P ₂₋₃ <0,001	1,4±0,2*	7,48±0,15*	4,9±0,3**	7,1±4,91

Примечание. * - p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ° - p<0,05 по сравнению с четвертой группой; P₂₋₃ и P₅₋₆ - достоверность различий между группами.

с объемом 200-400 мкм³. Следует отметить, что сравнительный анализ показателей объема ядер гепатоцитов между контрольной и третьей группами не показал достоверных различий. После курса гипобароадаптации средней объем ядра гепатоцитов изменялся незначительно: пределы колебаний объема 260,17-297,47 мкм³, что было больше аналогичного показателя контрольной группы, где объем равен 251,42±16,17 (p>0,05).

При введении CCl₄ и сочеганном действии гипобароадаптации и CCl₄ наблюдался сдвиг профиля распределения ядер в сторону увеличения количества ядер с большим диаметром. Как у предварительно адаптированных, так и неадаптированных животных максимальное число ядер приходилось на два размерных класса 200-400 мкм³ и 400-600 мкм³. Однако в группе с токсическим поражением печени происходило достоверное увеличение ядер гепатоцитов размерного класса 400-600 мкм³, по сравнению с предварительно адаптированными животными, что подтверждалось и различиями в средних объемах гепатоцитов соответственно 474,9±48,8 мкм³ и 420,2±41,58 мкм³. У животных, прошедших курс предварительной бароадаптации при токсическом воздействии тетрахлорметана хотя и происходило снижение количества ядер размерного класса 200-400 мкм³ по сравнению с контролем, но эти различия недостоверны. После повторного курса гипобароадаптации выявленные изменения менее значимы по сравнению с предварительной.

Таблица 3

Профиль распределения ядер гепатоцитов по объемным размерным классам

Объем ядра, мкм ³	Количество ядер, %				
	Группа 1 (контроль)	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6
80-200	26±6,1	12,8±3,4°	2,2±1,2*	5,1±1,8*	9±6,3
200-400	71,8±5,2	82,2±3,6°	37,3±8,6*	52,2±9,5	68,75±7,1°
400-600	1,8±1,1	4±2,1°	42,3±8,6*	25,1±4,3*	15,5±7,1°
600-800	0,4±0,4	1±1	12,35±5,8*	13±3,3*	5±2,8
800-1000	-	-	5,85±4,5	4,6±2,9	1,75±1,75

Примечание. * - p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ° - p<0,05 по сравнению с четвертой группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

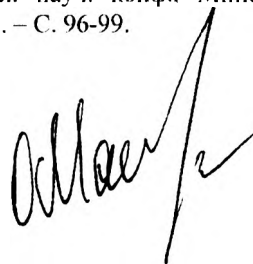
1. Адаптация к условиям искусственного жилого высокогорья приводит к статистически достоверным изменениям метаболического статуса на фоне неизменной морфологической картины печени, что проявляется в активации обратного транспорта холестерина и белоксинтетической функции печени, а также в повышении уровня глюкозы, отсутствию эффекта цитолитичности. Гипобароадаптация на высоте 3500 м над уровнем моря не приводит к увеличению среднего объема ядра гепатоцита и не вызывает достоверных изменений в профиле распределения размерных классов объема ядра гепатоцита [3, 7, 12].

2. Адаптация в условиях искусственного жилого высокогорья по сравнению с адаптацией в условиях нежилого приводит к достоверно менее выраженным изменениям показателей метаболизма, характеризующих липидтранспортную систему, белоксинтетическую и пигментообразующую функции печени, а также углеводный обмен, синдром цитолиза и холестаза. При адаптации к гипоксии в условиях искусственного нежилого высокогорья динамика метаболических показателей, характеризующих белоксинтетическую функцию, азотистый и углеводный обмены, цитолитический и холестатический синдромы, ближе по своему характеру к изменениям, возникающим при экспериментальном токсическом гепатите [3, 7, 8].
3. Основные изменения гематологических показателей после адаптации в условиях искусственного жилого высокогорья связаны с увеличением кислородтранспортной функции крови в результате роста концентрации гемоглобина со $124,1 \pm 1,9$ г/л в контроле до $132,7 \pm 3,7$ г/л ($p < 0,05$), среднеклеточного гемоглобина с $16,1 \pm 0,1$ пг в контроле до $17,4 \pm 0,1$ пг ($p < 0,001$) и перераспределением лейкоцитов в сторону относительного лимфоцитоза (уровень лимфоцитов повысился с $41,4 \pm 0,1\%$ в контроле до $97,5 \pm 0,2\%$, $p < 0,001$) [9].
4. Предварительная адаптация к гипобарической гипоксии снижает выраженность метаболических изменений у крыс с токсическим гепатитом, что достоверно отличается от таковых показателей у животных, подвергшихся токсическому воздействию без предварительной гипобароадаптации, и проявляется в повышении содержания альбумина с $26,7 \pm 0,3$ г/л до $32,6 \pm 0,5$ г/л ($p < 0,001$), снижении содержания креатинина с $73,4 \pm 1,75$ мкмоль/л до $66,19 \pm 1,08$ мкмоль/л ($p < 0,001$), понижении уровня билирубина с $9,6 \pm 1,6$ мкмоль/л до $0,69 \pm 0,08$ мкмоль/л ($p < 0,001$), а также снижении активности ПЦФ с $402 \pm 27,9$ Е/л до $330,8 \pm 21,8$ Е/л ($p < 0,05$) и ГТТ с $21,3 \pm 3,2$ Е/л до $6,02 \pm 0,44$ Е/л ($p < 0,001$) [2, 3, 4, 6, 11, 13].
5. При токсическом гепатите предварительная адаптация к гипобарической гипоксии снижает выраженность гематологических и структурных изменений в печени крыс, которое проявляется в повышении среднеклеточного объема эритроцита до $17,87 \pm 0,2$ фл ($p < 0,001$) и среднеклеточного гемоглобина до $357 \pm 1,7$ пг ($p < 0,001$), а также нормализации уровня лимфоцитов и снижении уровня гранулоцитов до $3,35 \pm 0,38 \cdot 10^9$ /л ($p < 0,001$) и моноцитов до $0,7 \pm 0,08 \cdot 10^9$ /л ($p < 0,001$). После предварительной адаптации к гипоксии при токсическом гепатите средний объем ядра гепатоцита увеличился до $420,2 \pm 41,58$ мкм³ ($p < 0,01$). Предварительная адаптация к гипоксии в условиях искусственного жилого высокогорья при токсическом поражении печени CCl_4 повышает уровень выживаемости на $25,1 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$) [1, 5, 9, 10].

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Малах О.Н. Изменение клеточного состава крови крыс, адаптированных к воздействию гипоксии и подвергшихся токсическому воздействию // *Веснік Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя П.М. Машэрава.* – 2002. – №2(24). – С. 147-149.
2. Малах О.Н. Влияние предварительной адаптации к гипобарической гипоксии на организм с токсическим гепатитом // *Медэлектроніка-2002. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: Сб. тр. конф.* – Минск, 2002. С. 100-102.
3. Доценко М.Л., Малах О.Н. Адаптация к гипоксии повышает устойчивость печени к токсическому воздействию гепатотропных ядов (экспериментальное исследование) // 5-й Международный симпозиум гепатологов Беларуси «Актуальные вопросы гепатологии»: Тез. докл., Гродно, 25-26 сентября 2002 г. / Министерство здравоохранения РБ. Бел. акад. мед. наук. Республиканский гепатологический центр. Гродненский мед. ун-т. – Гродно, 2002. – С.156-157.
4. Малах О.Н. Влияние предварительной адаптации к гипоксии на биохимические показатели крови у экспериментальных животных при токсическом воздействии // VII осенняя конференция, посвященная дню пожилых людей «Актуальные проблемы геронтологии»: Материалы конф. / Бел. общественное объединение гериатров и геронтологов. Бел. мед. акад. последилового образования. ГУ «Республиканский клинический госпиталь инвалидов ВОВ им. П.М. Машерова». – Минск, 2002. С. 62-63.
5. Малах О.Н. Изменение лейкоцитарной формулы крови крыс, адаптированных к высокогорью и подвергшихся токсическому воздействию // 5-й Конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммуофармакологии»: Тез. докл. науч. конгр., Москва, 12-14 ноября 2002 г. / Росс. Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. Государственный научный центр РФ Ин-т иммунологии Минздрава России. – Москва, 2002. Т. II. – С. 88.
6. Малах О.Н. Изменение некоторых биохимических показателей крови крыс, адаптированных к высокогорью и подвергшихся токсическому воздействию // VI Международная научная сессия БГАФК по итогам научно-исследовательской работы за 2001 год «Научное обоснование физического воспитания, спортивной тренировки и подготовки кадров по физической культуре и спорту»: Материалы науч. сессии. / Бел. гос. акад. физической культуры. – Минск, 2002. – С. 142-143.
7. Осипчук Д.М., Малах О.Н., Чешик А.А. Некоторые метаболические эффекты адаптации к гипоксии у экспериментальных животных // Конференция студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации»: Материалы конф. / Витебский

- государственный ордена дружбы народов медицинский университет. – Витебск, 2002. – С. 57-60.
8. Малах О.Н. Влияние предварительной гипобароадаптации на организм при радиоактивном воздействии // Международная конференция ведущих специалистов, молодых ученых и студентов «Сахаровские чтения 2003 года: экологические проблемы XXI века»: Материалы конф. / Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова. – Минск, 2003 г – С. 92-93.
9. Малах О.Н. Влияние предварительной гипобароадаптации на клеточный состав крови при токсическом воздействии // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии: Сб. науч. тр. / Науч. исслед. ин-т гематологии и переливания крови. – Минск, 2003. Т.1. – С. 90-92.
10. Экспериментальное обоснование использования гипобароадаптации при токсическом поражении печени. О.Н. Малах, Р.Е. Лис, В.М. Шейбак, М.Л. Доценко // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2003. – №3. – С. 122-124.
11. Малах О.Н., Юпатов Г.И., Доценко М.Л. Нарушения метаболизма при токсических гепатитах и их коррекция методом гипобароадаптации (экспериментальное исследование) // Медицинская панорама. – 2003. – №6(31). – С. 17-18.
12. Малах О.Н. Структурные изменения в печени крыс в условиях гипобароадаптации // Здоровье человека: экологические, медицинские и педагогические аспекты: Сб. ст. / Ред. кол: Прищепина И.М., Доценко Э.А., Чиркин А.А. и др. – Витебск: УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2003. – С. 194-197.
13. Малах О.Н. Динамика липидных компонентов крови крыс с экспериментальным токсическим гепатитом при повторной гипобароадаптации // II Международная научная конференция «Ксенобиотики и живые системы»: Тез. докл. науч. конф.. Минск, 11-15 нояб. 2003 г. / Бел. гос. ун-т. – Минск, 2003. – С. 96-99.



РЭЗЮМЭ

МАЛАХ ВОЛЬГА МІКАЛАЕЎНА

**Гепатапротэктарны эффект адаптацыі да гіпабарычнай гіпаксіі
(эксперыментальныя даследаванні)**

Ключавыя словы: печань, таксічны гепатыт, гіпабараадаптацыя, гіпаксія.

Аб'ект даследавання: печань, форменныя элементы крыві, сываратка крыві.

Прадмет даследавання: гепатапротэктарны эффект адаптацыі да гіпабарычнай гіпаксіі.

Мэта працы: марфафункцыянальная характарыстыка гепатапротэктарных эфектаў адаптацыі да гіпаксіі пры эксперыментальным таксічным гепатыце.

Метады: адаптацыя да гіпабарычнай гіпаксіі, мадэль таксічнага гепатыту, вызначэнне біяхімічных паказчыкаў, вызначэнне гематалагічных паказчыкаў, гістамарфалагічнага вывучэння печані, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі: вызначана, што гіпабараадаптацыя на вышыні 3500 м прыводзіць да змянення метабалічнага статусу на фоне нязменнай марфалагічнай карціны печані. Пры адаптацыі да гіпаксіі на вышыні 6000 м дынаміка метабалічных паказчыкаў, якія характарызуюць бялоксінтытычную функцыю, азоцісты і вугляводны абмены, цыталітычны і халестатычны сіндромы, бліжэй па характару да змяненняў, узнікаючых пры таксічным гепатыце. Змяненне гематалагічных паказчыкаў пасля курсу гіпабараадаптацыі на вышыні 3500 м характарызуецца павышэннем кіслародтранспартнай функцыі крыві і пераразмеркаваннем лейкоцытаў у бок адноснага лімфацытозу. Папярэдняя адаптацыя да гіпабарычнай гіпаксіі паніжае выражанасць змяненняў у печані з таксічным гепатытам, што прыводзіць да павышэння ўзроўню выжываемасці на 25,1±3,3% ($p<0,05$).

Вобласць прымянення: у практыцы лячэбных і даследчых устаноў, у вучэбным працэсе вышэйшых і сярэдніх медыцынскіх і ветэрынарных навучальных устаноў, а таксама універсітэтаў на біялагічных спецыяльнасцях.

РЕЗЮМЕ**МАЛАХ ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА****Гепатопротекторный эффект адаптации к гипобарической гипоксии
(экспериментальное исследование)**

Ключевые слова: печень, токсический гепатит, гипобароадаптация, гипоксия.

Объект исследования: печень, форменные элементы крови, сыворотка крови.

Предмет исследования: гепатопротекторный эффект адаптации к гипобарической гипоксии.

Цель работы: морфофункциональная характеристика гепатопротекторных эффектов адаптации к гипоксии при экспериментальном токсическом гепатите.

Методы: адаптация к гипобарической гипоксии, модель токсического гепатита, определения биохимических показателей, определения гематологических показателей, гистоморфологического изучения печени, статистические.

Полученные результаты: установлено, что гипобароадаптация на высоте 3500 м над уровнем моря приводит к изменениям метаболического статуса на фоне неизменной морфологической картины печени. При адаптации к гипоксии на высоте 6000 м над уровнем моря динамика метаболических показателей, характеризующих белоксинтетическую функцию, азотистый и углеводный обмена, цитолитический и холестатический синдромы, ближе по своему характеру к изменениям, возникающим при токсическом воздействии CCl_4 . Изменение гематологических показателей после курса гипобароадаптации на высоте 3500 м над уровнем моря характеризуется повышением кислородтранспортной функции крови и перераспределением лейкоцитов в сторону относительного лимфоцитоза. Предварительная адаптация к гипобарической гипоксии снижает выраженность метаболических, гематологических и структурных изменений в печени с токсическим гепатитом, что приводит к повышению уровня выживаемости на $25,1 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$).

Область применения: в практике лечебных и исследовательских учреждений, в учебном процессе высших и средних медицинских и ветеринарных заведений, а также университетов на биологических специальностях.

SUMMARY

MALAH OLGA NIKOLAYEVNA

**Hepatoprotective effect of adaptation to hypobaric hypoxia
(experimental research)**

Key words: liver, toxic hepatitis, hypobaroadaptation, hypoxia.

Object of research: liver, cells elements of blood, serum.

Subject of research: hepatoprotective effect of adaptation to hypobaric hypoxia.

The purpose of work: morphofunctional characteristics of hepatoprotective effects of adaption to hypoxia at experimental toxic hepatitis.

Methods: adaptation to hypobaric hypoxia, model of toxic hepatitis, biochemical methods, haematological methods, histomorphological study of liver slides, statistical methods.

The received results: it is shown that hypobaroadaptation at the height of 3500 m above the sea level leads to the changes of metabolic status with the morphological picture of the liver unchanged. At the adaptation to hypoxia at the height of 6000 m the dynamics of metabolic indices which characterise albumin synthetical function, nitrous and glucose metabolism, cytotoxic and cholestatic syndromes is closer in its character to the changes arising at the toxic influence of CCl_4 . The change of haematological indices after the course of hypobaroadaptation at the height of 3500 m above the sea is characterise with the rise of oxygentransposet function of blood and redistribution of leucocytes in the direction of relative lymphocytoses. Preliminary adaption to hypobaric hypoxia makes less obvious metabolic and structural changes in the liver with toxic hepatitis which leads to the rise of survival level on 25,1 ± 3,3% ($p < 0,05$).

Field of application: in the practice of medical and research institutions, in the academic process of studies in higher and secondary medical and veterinary institutions, at biological specialities of universities.