



УДК 612.014(043.3)

## **Гепатопротекторный эффект гипобарической гипоксии (экспериментальное исследование)**

**И.М. Прищепа, О.Н. Малах, Т.Ю. Крестьянинова**

*Изучено влияние гипобарической гипоксии на гепатобилиарную систему и показатели метаболизма. Выявлено протекторное воздействие гипобарической гипоксии при искусственно смоделированном токсическом гепатите. Обосновано применение метода адаптации к гипобарической гипоксии для лечения токсического гепатита. Выявлена оптимальная адаптация к гипоксии (высота 3500 м).*

В процессе своей жизнедеятельности организм человека подвергается воздействию различных экологических факторов, одним из которых является гипоксический. Наиболее часто встречающейся причиной развития гипоксии является понижение парциального давления кислорода в окружающем воздухе. Первой реакцией организма на гипоксическое воздействие является увеличение минутного объема дыхания и кровообращения. После чего запускаются внутриклеточные реакции адаптации. При умеренной гипоксии в каждой клетке включаются реакции активной адаптации, направленные на сохранение энергетического гомеостаза.

Устойчивость организма к недостатку кислорода определяется его генетическими и фенотипическими свойствами, а именно: характером его энергетического обмена, степенью совершенства его регуляторных механизмов, их способностью перестраиваться и приспособливаться к гипоксическим условиям, сохраняя жизнедеятельность [1]. Кислородный гомеостаз человека обеспечивается сопряженным функционированием органов внешнего дыхания, кровообращения, гемопоза, системами биологических (аэрогематический, гематопаренхиматозный) барьеров, тканевым дыханием и нейрогуморальными механизмами. Так, вентиляция легких обеспечивает доставку основного объема кислорода из атмосферного воздуха в альвеолы, кровотоком переносит оксигемоглобин в капилляры тканей. На всем остальном протяжении, значительную часть которого составляют полупроницаемые мембраны, кислород транспортируется из одной среды в другую благодаря диффузии, скорость которой является главным лимитирующим фактором проникновения кислорода в митохондрии. Для каждого этапа транспорта кислорода существуют оптимальные физиологические пределы парциального давления кислорода [2, 3, 4], обеспечивающие наилучшие условия для его утилизации. Нарушение в деятельности системы транспорта кислорода на любом этапе может быть причиной гипоксии.

Большая часть потребляемого организмом кислорода расходуется на окислительное фосфорилирование, поэтому при гипоксии, прежде всего, снижается концентрация АТФ.

Наряду с энергетическим дефицитом в условиях кислородной недостаточности накапливаются недоокисленные продукты: восстановленные пиридиннуклеотиды, органические кислоты – пировиноградная и молочная. В условиях кислой среды внутриклеточного содержимого изменяется активность клеточных ферментов, образование стероидных гормонов, нейромедиаторов и других биологически активных веществ. Накапливаются токсические продукты метаболизма, что приводит к еще более глубоким нарушениям функций организма. Гипоксия, независимо от механизмов ее развития, приводит не только к прекращению процессов синтеза структурных компонентов мембран, но и к их непосредственному разрушению [5]. Вместе с тем пребывание в условиях гипоксии позволяет активизировать адаптационные и метаболические резервы организма, сформировать длительный по времени «структурный след» [6]. Существенной чертой адаптации к гипоксическому воздействию является активация биосинтеза белков и нуклеиновых кислот, что приводит к формированию комплекса структурных изменений, которые проявляются, в частности, в увеличении емкости коронарного русла в 1,5–2 раза, увеличении массы и дыхательной поверхности легких, увеличении эффективности систем, ответственных за выведение из организма натрия и воды. Важные изменения происходят в системе нейро-эндокринной регуляции. При этом в коре головного мозга накапливаются ограничивающие стресс-факторы (дофамин, серотонин, опиоидные пептиды). В печени увеличивается активность детоксикационных систем, которые обеспечивают окисление холестерина и выведение его из организма в виде желчных кислот [7]. Существенные изменения реализуются при адаптации к периодическому действию гипоксии в условиях барокамеры в системе иммунитета, где, в частности, происходит изменение соотношения Т- и В-лимфоцитов в сторону преобладания последних и, соответственно, ограничение иммунных реакций, опосредованных Т-лимфоцитами с увеличением выраженности гуморального иммунного ответа [8].

Такой системный «структурный след» адаптации обеспечивает защиту организма не только от недостатка кислорода. Он обладает широким перекрестным защитным эффектом – предупреждает стрессорные повреждения сердца, печени, желудка и других важных органов, ограничивает размеры ишемических и адренергических некрозов в сердце, тормозит развитие наследственной гипертонии – у животных, предупреждает стрессорную дислиппротеидемию, подавляет аллергические реакции замедленного типа [9].

Таким образом, повышение неспецифической резистентности организма, развивающейся при адаптации к гипоксии, может играть важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний, а также повышении устойчивости к неблагоприятным факторам внешней среды, а именно к токсическому действию ксенобиотиков.

Следует отметить, что в настоящее время достаточно изучены биохимические и морфологические проявления токсического гепатита. Хорошо известны гистохимическая картина поражения печени, функциональное состояние клеточных и субклеточных структур, активность клеточных ферментов обмена белков, жиров и углеводов. Вместе с тем, практически отсутствуют исследования, касающиеся применения гипобароадаптации для лечения патологии печени. В связи с этим является актуальным обоснование применения метода адаптации к гипобарической гипоксии для лечения токсического гепатита.

Целью настоящей работы является морфофункциональная характеристика гепатопротекторных эффектов адаптации к гипоксии при экспериментальном токсическом гепатите. Задачи: провести сравнительный анализ особенностей метаболических сдвигов в организме экспериментальных животных в условиях различных режимов гипобароадаптации и при гепатотоксическом воздействии; оценить гепатопротекторный эффект предварительной адаптации к гипобарической гипоксии при экспериментальном токсическом гепатите.

**Материалы и методы.** Эксперимент проводился на 150 белых беспородных крысах-самцах со средней массой 150–200 г в соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными [10]. В процессе исследования животные содержались в закрытом помещении при обычном световом режиме.

Все животные были разделены на шесть групп. Первую группу составили животные, служившие контролем. Вторая группа – животные, прошедшие курс гипобароадаптации на высоте 6000 м над уровнем моря. В третью группу вошли животные, в течение 22-х дней адаптированные к воздействию гипоксии в барокамере. Четвертую группу составили животные, подвергшиеся токсическому воздействию четыреххлористого углерода. Пятая группа – крысы с токсическим гепатитом, предварительно прошедшие курс адаптации к гипоксии в условиях барокамеры в течение 22-х дней. В шестую группу вошли животные, которые в течение 22-х дней адаптировались к гипоксии, затем подвергались токсическому воздействию СС14, после чего снова в течение 5-ти дней адаптировались к гипоксии в барокамере.

Адаптация к гипобарической гипоксии животных второй группы осуществлялась в барокамере при разряжении воздуха, соответствующем высоте 6000 м над уровнем моря. Начальное давление в барокамере было равно 760 мм рт. ст. В первый день длительность сеанса адаптации составляла 10 мин, на 2-й – 20, на 3-й – 30 мин, после чего делался перерыв на двое суток. Затем снова повторяли данный режим адаптации к гипоксии. Полный курс бароадаптации составлял 6 сеансов. Подъем и спуск животных на заданную высоту осуществлялся со скоростью 30 м/с. Забор материала осуществлялся 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». Общее число гипоксических сеансов для данной группы было равным 22. Забор материала для исследования производили на следующий день.

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 подвергали 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 – специфического гепатотропного яда, вызывающего развитие острого и хронического гепати-

тов, а также цирроз печени.  $CCl_4$  вводили однократно внутривенно через зонд в дозе 0,8 мл на 100 г массы в виде 50% масляного раствора (оливковое масло) [43]. Забор материала у животных четвертой группы производили на третьи сутки после введения тетрахлорметана.

Определялись биохимические показатели сыворотки крови: общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, креатинин, индекс атерогенности липидов, мочевины, билирубин, глюкоза, гамма-глутамилтрансфераза, общий белок, щелочная фосфатаза, аспаратаминотрансфераза, мочевины, аланинаминотрансфераза, альбумин.

**Результаты и их обсуждение.** Динамика липидных компонентов сыворотки крови после адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м отражена в табл. 1. Так, гипобароадаптация на высоте 6000 м способствовала снижению уровня общего холестерина на 30% по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы, где концентрация составляла  $1,75 \pm 0,06$  ммоль/л. Данное понижение, возможно, обусловлено снижением содержания холестерина в липопротеинах, синтезируемых в печени (ХС-ЛПВП). Вместе с тем, уровень ХС-ЛПВП повысился до  $0,88 \pm 0,06$  ммоль/л против  $0,75 \pm 0,02$  ммоль/л в контроле ( $p < 0,05$ ), а содержание ХС-ЛПНП понизилось с  $0,8 \pm 0,06$  ммоль/л до  $0,02 \pm 0,002$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Следовательно, имело место достоверное повышение на 17% ХС-ЛПВП и снижение на 98% ХС-ЛПНП. Содержание триглицеридов составляло  $1,18 \pm 0,13$  ммоль/л, что было в 3,9 раз выше аналогичного показателя контрольной группы, где концентрация составляла  $0,3 \pm 0,01$  ммоль/л (возможно за счет увеличения его синтеза). Индекс атерогенности липидов после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м уменьшился в 3,2 раза.

После адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 3500 м наблюдается аналогичная картина изменений в липидтранспортной системе. Так, концентрация общего холестерина в сыворотке крови составила  $1,63 \pm 0,05$  ммоль/л, что соответствует норме. Однако данный показатель был выше на 25% аналогичного показателя в группе животных, прошедших адаптацию на высоте 6000 м ( $p < 0,001$ ). Такое изменение может быть связано с тем, что режим адаптации на высоте 3500 м является менее стрессорным для организма животных. Одновременно происходит достоверное повышение ХС-ЛПВП и снижение ХС-ЛПНП. У крыс, адаптированных к гипоксии в течение 22-х дней на высоте 3500 м, уровень ХС-ЛПВП увеличился на 36%, а уровень ХС-ЛПНП понизился на 45% по сравнению с контролем. При сравнении двух режимов адаптации было выявлено, что у животных, адаптированных на высоте 6000 м, уровень ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП ниже соответственно на 14% ( $p < 0,05$ ) и 95% ( $p < 0,001$ ), чем содержание этого же показателя в сыворотке крови крыс, прошедших адаптацию на высоте 3500 м. Содержание триглицеридов в сыворотке крови животных этой группы было достоверно выше и составило  $0,7 \pm 0,04$  ммоль/л по сравнению с аналогичным показателем в контроле ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем, данный показатель у животных, адаптированных к гипоксии на высоте 3500 м, был ниже в 2 раза аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 6000 м ( $p < 0,01$ ). Индекс атерогенности липидов достоверно понижается до  $0,6 \pm 0,07$  против  $1,3 \pm 0,07$  в контроле ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что в группе животных, прошедших курс гипобароадаптации на высоте 6000 м, индекс ниже на 31% аналогичного показателя у животных, адаптированных на высоте 3500 м ( $p < 0,05$ ). Ука-

занные изменения в липидтранспортной системе свидетельствуют об активации обратного транспорта холестерина при данных режимах адаптации к действию гипоксии, причем при адаптации на высоте 6000 м она более выражена.

Изменения в липидтранспортной системе после введения  $CCl_4$  также показаны в табл. 1. У животных при токсическом поражении печени наблюдалась тенденция к повышению уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП, а также снижение ХС-ЛПВП. Введение  $CCl_4$  вызывало увеличение общего холестерина в сыворотке крови до  $1,9 \pm 0,07$  ммоль/л, что было выше на 35,8% и 16,5% аналогичного показателя у адаптированных крыс на высоте 6000 м и 3500 м соответственно. Возможно, такое повышение было обусловлено увеличением содержания холестерина атерогенных классов. Содержание ХС-ЛПНП повышалось до  $0,9 \pm 0,09$  ммоль/л против  $0,8 \pm 0,06$  ммоль/л в контроле и  $0,44 \pm 0,04$  ммоль/л в группе животных, прошедших адаптацию к гипоксии на высоте 3500 м, что было выше на 12,5% и 51,1% соответственно. Следует отметить, что наибольший процент увеличения (на 97,8%) данного показателя наблюдался при сравнении с аналогичным у животных, адаптированных к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м. Уровень ХС-ЛПВП после введения тетрахлорметана составил  $0,6 \pm 0,08$  ммоль/л, что ниже на 20% показателя контрольных животных и на 46,7%-58,8% у крыс, адаптированных к гипоксическому воздействию. Такое перераспределение холестерина между липопротеинами вызывало увеличение индекса атерогенности липидов в 2,4 раза и 7,6–5,2 раза по сравнению с контролем и группами, адаптированных к воздействию гипоксии ( $p < 0,001$ ). Уровень триглицеридов у животных с токсическим поражением печени увеличился на 60% и 36,4% по сравнению с контролем и группой, адаптированной к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м. Следует отметить, что различия данного показателя между животными, прошедшими адаптацию к гипоксии, и крысами, подвергшимися токсическому воздействию  $CCl_4$ , являются недостоверными.

Таким образом, показатели липидтранспортной системы в зависимости от воздействия внешних факторов ведут себя по-разному. При воздействии гипоксии активируется обратный транспорт холестерина и снижается активность прямого. А при воздействии четыреххлористого углерода, наоборот, снижается активность обратного и повышается активность прямого. Данные изменения могут быть связаны с тем, что прямое токсическое поражение вызывает в первую очередь необратимую гибель гепатоцита, в то время как гипоксия вызывает незначительные изменения.

Таблица 1

**Влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия на липидный обмен**

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2	Группа 3	Группа 4
ХС, ммоль/л	$1,75 \pm 0,06$	$1,22 \pm 0,07$	$1,63 \pm 0,05$	$1,9 \pm 0,07$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$0,75 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,08$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$0,8 \pm 0,06$	$0,02 \pm 0,002$	$0,44 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,09$
Триглицериды, ммоль/л	$0,3 \pm 0,01$	$1,18 \pm 0,13$	$0,7 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,06$
ИАЛ	$1,3 \pm 0,07$	$0,41 \pm 0,04$	$0,6 \pm 0,07$	$3,1 \pm 0,5$

**Примечание.** Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Достоверность различий показателей липидного обмена**

Группы	ХС	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	Триглицериды	ИАЛ
1–2	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001
1–3	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
1–4	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,001	p<0,001
2–3	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,01	p<0,05
2–4	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,01	p<0,001
3–4	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p<0,001

Влияние адаптации к гипобарической гипоксии и токсического воздействия тетрахлорметана на белоксинтетическую функцию печени отражено в табл 3. Так, уровень общего белка после гипобароадаптации на высоте 6000 м составил  $66,14 \pm 0,6$  г/л, что было на 5% ниже, чем в контроле, где концентрация аналогичного показателя была равна  $69,9 \pm 0,6$  г/л. Изменение содержания альбумина характеризуется его достоверным понижением до  $23,9 \pm 0,44$  г/л против  $28,02 \pm 0,3$  г/л в контрольной группе, т.е. на 15%. Содержание общего белка после бароадаптации на высоте 3500 м по отношению к контролю достоверно увеличилось на 5% и составило  $73,5 \pm 0,8$  г/л ( $p < 0,001$ ). При сравнении двух режимов адаптации было выявлено, что у животных, адаптированных на высоте 6000 м уровень данного показателя ниже на 10%, чем его содержание в сыворотке крови крыс, прошедших адаптацию на высоте 3500 м ( $p < 0,001$ ). При адаптации крыс на высоте 3500 м было отмечено достоверное повышение уровня альбумина на 8% и 20,9% по сравнению с контролем и животными с другим режимом адаптации соответственно ( $p < 0,001$ ). Введение  $CCl_4$  вызывало недостоверное увеличение общего белка до  $74,4 \pm 2,5$  г/л. Вместе с тем одновременно происходило достоверное понижение уровня альбумина на 4,7% и 11,6% по сравнению с аналогичным показателем в контроле и группой после курса гипобароадаптации на высоте 3500 м и повышение на 10,5% по сравнению с животными, прошедшими адаптацию к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м.

Выявлена корреляционная зависимость между компонентами липидтранспортной системы и сывороточными белками после гипобароадаптации различной интенсивности. Так, средняя степень корреляционной зависимости после курса адаптации к гипоксическому воздействию на высоте 6000 м наблюдалась между альбумином и общим холестерином  $r = +0,69$  ( $p < 0,05$ ), и высокая между альбумином и ХС-ЛПВП  $r = +0,71$  ( $p < 0,05$ ). У животных, прошедших бароадаптацию на высоте 3500 м, была отмечена умеренная степень корреляции между показателями общего белка и ХС-ЛПВП  $r = +0,61$  ( $p < 0,05$ ), а также уровнем общего белка и общего холестерина  $r = -0,59$  ( $p < 0,05$ ), альбумина и общего холестерина  $r = -0,51$  ( $p < 0,05$ ) и сильная между альбумином и ХС-ЛПВП  $r = +0,78$  ( $p < 0,05$ ). После введения тетрахлорметана не прослеживалась высокая корреляционная зависимость между липидными и белковыми компонентами сыворотки крови. Это вероятно связано с тем, что четыреххлористый углерод вызывает грубые изменения структуры и функций гепатоцитов.

Анализ уровня креатинина показал его повышение на 11% в группе животных, прошедших бароадаптацию на высоте 3500 м, и на 29% в сыворотке крови крыс, адаптированных к гипоксии на высоте 6000 м. У животных, адаптированных на высоте 3500 м, содержание креатинина было ниже на 14% аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 6000 м ( $p < 0,001$ ). Показатель креатинина в сыворотке крови животных с токсическим гепатитом достоверно увеличилось на 13%. Вместе с тем различия этого показателя при сравнении с аналогичным в группе животных после адаптации к гипоксии на высоте 3500 м недостоверны.

Уровень мочевины в сыворотке крови животных после курса гипобароадаптации на высоте 6000 м составил  $7,37 \pm 0,37$  ммоль/л, что было выше на 27% аналогичного показателя в контроле ( $5,8 \pm 0,07$  ммоль/л). Показатель мочевины после курса бароадаптации на высоте 3500 м составил  $4,9 \pm 0,2$  ммоль/л, что было ниже на 16% аналогичного показателя контрольной группы. Следует отметить, что данный показатель у животных с таким режимом адаптации был также ниже, чем в группе крыс, прошедших курс бароадаптации на высоте 6000 м, но на 50,4% ( $p < 0,001$ ). Уровень мочевины после введения  $CCl_4$  увеличился на 67%. Следует отметить, что данный показатель у этой группы животных был также выше, чем у крыс, адаптированных к гипоксии, но на 36,6%–98%.

После гипобароадаптации на высоте 3500 м было выявлено увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на 29%, а при адаптации крыс на высоте 6000 м отмечено также повышение, но на 33%. Вместе с тем различия этого показателя в группах с различными режимами гипобароадаптации недостоверны. При токсическом поражении печени было выявлено достоверное увеличение уровня мочевой кислоты на 40% по сравнению с аналогичным показателем в контроле. Различия уровня мочевой кислоты в группах животных, прошедших курс гипобароадаптации и подвергшихся воздействию четыреххлористого углерода, недостоверны.

Выявлена средняя корреляционная зависимость между показателями общего белка и креатинина  $r = +0,56$  ( $p < 0,05$ ), а также между уровнем альбумина и мочевины  $r = -0,51$  ( $p < 0,05$ ) после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м. В группах животных, прошедших курс гипобароадаптации на высоте 3500 м и с токсическим поражением печени тетрахлорметаном, наблюдалась средняя и высокая степень корреляции между показателями общего белка и креатинина соответственно  $r = +0,63$  и  $r = +0,78$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, влияние химического (тетрахлорметана) и физического (гипобарическая гипоксия на высоте 6000 м) факторов на азотистый обмен сходно и выражается 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 повышаются, но не так резко. Уровень мочевины при таком режиме адаптации имеет тенденцию к понижению. Адаптация к гипоксии на высоте 6000 м приводит к угнетению белоксинтетической функции печени, а адаптация на высоте 3500 м – к ее активации. Введение тетрахлорметана снижает синтез альбумина.

Таблица 3

**Влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия на белоксинтетическую функцию печени**

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Общий белок, г/л	69,9±0,6	66,14±0,6	73,5±0,8	74,4±2,5
Альбумин, г/л	28,02±0,3	23,9±0,44	30,2±0,5	26,7±0,3
Креатинин, мкмоль/л	64,96±0,6	83,57±1,89	71,8±1,2	73,4±1,75
Мочевина, ммоль/л	5,8±0,07	7,37±0,37	4,9±0,2	9,7±1,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	107,5±1,4	143,4±17	138,15±5,03	150,6±5,6

**Примечание.** Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в табл. 4.

Таблица 4

**Достоверность различий показателей, характеризующих белоксинтетическую функцию печени**

Группы	Общий белок	Альбумин	Креатинин	Мочевин	Мочевая кислота
1–2	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,05
1–3	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
1–4	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,01	p<0,001
2–3	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p>0,05
2–4	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p>0,05
3–4	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p>0,05

Пигментообразующая функция печени характеризуется динамикой уровня билирубина. Так, после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м содержание данного показателя составляло 1,25±0,13 мкмоль/л, что превосходило аналогичный показатель контрольной группы в 3 раза, где концентрация была 0,42±0,01 мкмоль/л (p<0,001). Уровень билирубина после курса бароадаптации на высоте 3500 м увеличился также в 3 раза и составил 1,3±0,3 мкмоль/л. Однако не обнаружена достоверность различия этого показателя в группах адаптированных животных. Содержание билирубина после введения CCl<sub>4</sub> составляло 9,6±1,6 мкмоль/л, что было больше в 22,9 раза и 7,4–7,7 раза, чем в контроле и у животных, адаптированных к гипоксии, соответственно.

Динамика ферментов цитолиза и холестаза после бароадаптации и токсического воздействия четыреххлористого углерода. Весьма чувствительным показателем печени при повреждении ее мембран является изменение активности АЛТ и АСТ сыворотки крови. После адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м имеет место тенденция понижения уровня АСТ до 235,35±14,17 Е/л против 257,3±11 Е/л. Активность АЛТ увеличилась почти в 2 раза (с 68,6±1,6 Е/л в контроле до 131,91±18,98 Е/л после курса бароадаптации). Одновременно с этим увеличивается активность ферментов холестаза. Так, уровень ГГТ составлял 7,22±0,8 Е/л, что было выше в 1,8 раза аналогичного показателя в контроле, где концентрация была 4,1±0,2 Е/л. Активность ЩФ после курса гипобароадаптации увеличилась в 2,5 раза.



Результаты эксперимента показали снижение активности ферментов цитолиза в группе адаптированных животных на высоте 3500 м. Так, выявлено достоверное понижение в сыворотке крови АЛТ на 18% и АСТ на 12%. Выявлена недостоверность различия показателя АСТ при сравнении групп с различными режимами адаптации к гипоксии. Следует отметить, что в сыворотке крови животных, адаптированных на высоте 6000 м, активность АЛТ в 2,3 раза выше аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 3500 м ( $p < 0,001$ ). Одновременно с этим, как и у животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 6000 м, также отмечалось достоверное увеличение активности ферментов холестаза. Так, после адаптации на высоте 3500 м увеличилась активность ГГТ в 1,8 раза, а ЩФ – в 1,2 раза. Следует отметить недостоверность различия показателя ГГТ при сравнении групп адаптированных животных. Вместе с тем активность ЩФ после курса гипобароадаптации в течение 22-х дней на высоте 3500 м в 1,2 раза ниже аналогичного показателя у животных после адаптации на высоте 6000 м ( $p < 0,001$ ).

Изменение одного из основных показателей развития токсического гепатита АЛТ характеризуется увеличением его активности в 1,6 раза после введения тетрахлорметана. Следует отметить, что активность данного показателя также была выше по сравнению с группой адаптированных к гипоксии животных, но в 2 раза. Однако, у животных с токсическим гепатитом хотя и происходит повышение уровня АЛТ по сравнению с контролем 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 контролем и животными, адаптированными к гипоксии, соответственно. Уровень ферментов холестаза, а именно ГГТ и ЩФ, после введения  $CCl_4$  также повышается. Так, активность ГГТ достоверно увеличилась в 5,2 раз. 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 контролем и группой крыс, адаптированных к гипоксии на высоте 3500 м.

Выявлена цитолитическая картина поражения печени после адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м, коэффициент равен 1,3. Следует отметить, что при адаптации к гипоксическому воздействию на высоте 3500 м цитолитический эффект меньше, чем при адаптации на высоте 6000 м (1,43). Характер поражения печени после введения  $CCl_4$  соответствует цитолитической картине ее поражения.

Адаптация к гипоксии различной интенсивности и токсическое воздействие тетрахлорметана приводят к увеличению активности ферментов холестаза. Однако для гипобароадаптации на высоте 3500 м оно является наименьшим. Влияние адаптации к гипоксии на высоте 6000 м и воздействия  $CCl_4$  на показатели, характеризующие синдром цитолиза сходны: повышение уровня билирубина и АЛТ, но при этом содержание АСТ соответствует норме.

Таким образом, изменения в липидтранспортной системе животных после адаптации к гипоксическому воздействию различной интенсивности сходны: понижение уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП, индекса атерогенности липидов и повышение содержания ХС-ЛПВП, триглицеридов. Однако сдвиг данных показателей после адап-

тации к гипобарической гипоксии на высоте 3500 м не такой выраженный, как после курса бароадаптации на высоте 6000 м. Развившийся патологический процесс при воздействии тетрахлорметана характеризуется обратной картиной изменения липидтранспортной системы в отличие от адаптации к гипоксии, т.е. отражает тенденцию повышения в сыворотке крови липидных компонентов.

Адаптация к гипобарической гипоксии на высоте 3500 м способствует увеличению белоксинтетической функции печени в отличие от бароадаптации на высоте 6000 м и токсического воздействия четыреххлористого углерода, которые приводят к ее нарушению. Причем значительное подавление данной функции печени и высокий катаболизм белка наблюдается после адаптации к гипоксическому воздействию на высоте 6000 м.

Введение  $CCl_4$  вызывает изменения азотистого обмена, аналогичные таковым после адаптации к гипоксии: повышение уровня креатинина, мочевины и мочевой кислоты. Однако после гипобароадаптации на высоте 3500 м наблюдается понижение уровня мочевины.

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

Адаптация к гипоксии на высоте 3500 м характеризуется отсутствием эффекта цитолитичности в отличие от адаптации на высоте 6000 м и токсического воздействия тетрахлорметана, где наблюдается цитолитическая картина поражения печени.

Синдром холестаза имеет место как при адаптации к гипоксии, так и при токсическом воздействии четыреххлористого углерода. Однако нарушения печени по холестатическому типу были менее выражены после курса гипобароадаптации на высоте 3500 м.

Патологические изменения показателей метаболизма, характеризующих азотистый обмен, синдром холестаза, цитолитический синдром, имеют сходство при воздействии гипоксии и тетрахлорметана. Однако в последнем случае эти изменения максимальны и минимальны при адаптации к гипоксии на высоте 3500 м. Характер изменений при адаптации на высоте 6000 м имеет промежуточное значение.

Анализ печеночных срезов показал, что у контрольных животных печень обычного строения. Гепатоциты располагаются 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. Внутридольковые синусоиды выстланы плоскими эндотелиальными клетками, между которыми расположены Купферовские клетки. Желчные протоки несколько спазмированы и выстланы железистым эпителием. В портобилиарных треугольниках встречаются умеренно выраженные круглоклеточные инфильтраты.

Строение печени после 22-дневного курса бароадаптации на высоте 3500 м в целом соответствует контрольной группе. Наряду с этим наблюдается внутрисосудистый гемолиз в портальных сосудах, что свидетельствует о воздействии гипоксии непосредственно на элементы красной крови с понижением стойкости эритроцитов и их

усиленным распадом в результате дестабилизации мембран. Очевидно, это было связано с нарушением обмена липидов в клетках. Вместе с тем был выявлен эритростаз в синусоидах. Однако синусоиды не расширены, что свидетельствует об отсутствии притока крови к печени и гипертензии сосудов. Следовательно, в прилегающих гепатоцитах не имеет место атрофия и некроз, а также фиброз. В одном случае наблюдалась баллонная дистрофия, которая носила очаговый характер.

Морфология печени животных, которые подверглись воздействию  $CCl_4$ , соответствует морфологическим изменениям при хроническом персистирующем токсическом гепатите. Строение печени было нарушено, и в цитоплазме гепатоцитов наблюдались средние и крупные вакуоли (капли), заполненные жиром, т.е. выявлена жировая дистрофия. Непосредственной причиной накопления липидов в печени является нарушение ферментативных процессов обмена липидов вследствие блокады токсическими агентами жирных кислот, синтеза апопротеинов и липопротеидов. Выявлена гидропическая баллонная дистрофия, которая является выражением очагового колликвационного некроза, который возник за счет нарушений водно-электролитного обмена, а также повышения уровня показателей, характеризующих синдром цитолиза: билирубин, АЛТ. Гепатоциты с данным типом некроза были увеличены в размерах, нарушена целостность их клеточных мембран вследствие ПОЛ и денудации белков. Вокруг очагов некроза наблюдалась инфильтрация паренхимы лимфоцитами. Выявлено сдавливание синусоидов клеточными инфильтратами вследствие баллонной дистрофии. Это свидетельствует об ухудшении циркуляции крови в печени, что способствовало прогрессированию цитолитического процесса. Имел место склероз.

Распределение ядер гепатоцитов по объемным размерным классам после адаптации к гипоксии и токсического воздействия приведены в табл. 5.1. Размеры ядер гепатоцитов у животных контрольной группы находились в пределах  $80\text{--}800\text{ мкм}^3$ . Так, наибольший процент ( $71,8\pm 5,2\%$ ) приходится на долю ядер с объемом  $200\text{--}400\text{ мкм}^3$ . Ядра с размером  $80\text{--}200\text{ мкм}^3$  составляют  $26\pm 6,1\%$ . Вместе с тем на долю  $400\text{--}600\text{ мкм}^3$  и  $600\text{--}800\text{ мкм}^3$  приходится соответственно по  $1,8\pm 1,1\%$  и  $0,4\pm 0,4\%$ .

В группе животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 3500 м, также наибольший процент ( $82,2\pm 3,6\%$ ) составляют ядра с объемом  $200\text{--}400\text{ мкм}^3$ . Вместе с тем наименьший процент ( $1\pm 1\%$ ) приходится на размер  $600\text{--}800\text{ мкм}^3$ . Объемы  $80\text{--}200\text{ мкм}^3$  и  $400\text{--}600\text{ мкм}^3$  имеет соответственно  $12,8\pm 3,4\%$  и  $4\pm 2,1\%$  ядер. Таким образом, анализ результатов исследования показал уменьшение ядер с объемом  $80\text{--}200\text{ мкм}^3$ . Для крыс, прошедших курс бароадаптации (3500 м), на данный объем приходится  $12,8\pm 3,4\%$ , что было ниже на 13%, чем в контроле. После гипобароадаптации имеет место тенденция увеличения на 10,4% ядер с объемом  $200\text{--}400\text{ мкм}^3$  и на 2,2% ядер с объемом  $400\text{--}600\text{ мкм}^3$ . После адаптации к гипоксии на высоте 3500 м ядра с объемом  $600\text{--}800\text{ мкм}^3$  составляли только 5%, что было больше аналогичного показателя контрольной группы. Для животных контрольной группы и крыс, адаптированных к гипоксическому воздействию на высоте 3500 м, не обнаружено ядер с объемом  $800\text{--}1000\text{ мкм}^3$ .

После курса гипобароадаптации средний объем ядра гепатоцитов изменялся незначительно: пределы колебаний объема  $260,17\text{--}297,47\text{ мкм}^3$ , что было больше на 10,9% аналогичного показателя контрольной группы, где объем равен  $251,42\pm 16,17$  ( $p>0,05$ ).

При анализе профиля распределения ядер гепатоцитов, в зависимости от их объема, выявлено, что у животных с токсическим гепатитом максимальное число ядер принадлежит к классам: 200–400 мкм<sup>3</sup> – 37,3±8,6% и 400–600 мкм<sup>3</sup> – 42,3±8,6%, при среднем объеме ядер равном 474,9±48,8 мкм<sup>3</sup>. Вместе с тем минимальное число ядер соответствует первому классу: 80–200 мкм<sup>3</sup> – 2,2±1,2%. На ядра с объемами 600–800 мкм<sup>3</sup> и 800–1000 мкм<sup>3</sup> приходилось соответственно по 12,35±5,8% и 5,85±4,5%. Следует отметить выраженную гетерогенность размеров ядер у животных после введения тетрахлорметана. Таким образом, введение ССІ<sub>4</sub> привело к уменьшению количества ядер следующих классов: 80–200 мкм<sup>3</sup> на 23,8% и 10,6%, 200–400 мкм<sup>3</sup> – на 34,5% и 44,9% по сравнению с контролем и животными, адаптированными к гипоксии, соответственно. Вместе с тем произошло достоверное увеличение процента ядер с объемами 400–600 мкм<sup>3</sup> на 40,5%. Следует отметить, что число ядер, принадлежащих к данному классу, также было больше, чем у животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 3500 м, но на 38,3%. После введения ССІ<sub>4</sub> происходило достоверное увеличение количества ядер с большим диаметром. Так, число ядер с объемами 600–800 мкм<sup>3</sup> увеличилось на 11,95% и 11,35% по сравнению с группой контроля и животными, адаптированными к гипоксии на высоте 3500 м. Следует отметить, что для контрольной группы и крыс, прошедших курс бароадаптации не обнаружено ядер с объемом 800–1000 мкм<sup>3</sup> в отличие от животных с токсическим гепатитом.

После введения ССІ<sub>4</sub> средней объем ядра гепатоцитов равен 474,9±48,8 мкм<sup>3</sup>, что было больше на 89% и 70,3% аналогичных показателей контрольной группы и животных, прошедших курс бароадаптации на высоте 3500 м, соответственно (см. табл. 5).

Таблица 5

**Профиль распределения ядер гепатоцитов по объемным размерным классам у крыс при адаптации к гипоксии и токсическом воздействии**

Объем ядра, мкм <sup>3</sup>	Количество ядер, %		
	Группа 1 (контроль)	Группа 3	Группа 4
80–200	26±6,1	12,8±3,4	2,2±1,2
200–400	71,8±5,2	82,2±3,6	37,3±8,6
400–600	1,8±1,1	4±2,1	42,3±8,6
600–800	0,4±0,4	1±1	12,35±5,8
800–1000	–	–	5,85±4,5

**Примечание.** Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в табл. 6.

Таблица 6

**Достоверность различий размерных классов объема ядра гепатоцита печени крыс**

Группы	Количество ядер с различными объемами, %				
	80–200 мкм <sup>3</sup>	200–400 мкм <sup>3</sup>	400–600 мкм <sup>3</sup>	600–800 мкм <sup>3</sup>	800–1000 мкм <sup>3</sup>
1–3	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	–
1–4	p<0,01	p<0,01	p<0,001	p<0,05	–
3–4	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p>0,05	–

Таблица 7

**Достоверность различий среднего объема ядра гепатоцита печени крыс**

Показатель	Группы		
	1–3	1–4	3–4
Средний объем ядра гепатоцита, мкм <sup>3</sup>	p>0,05	p<0,01	p<0,01

Таким образом, адаптация к гипоксии на высоте 3500 м является оптимальным режимом, который не вызывает значительных структурных изменений ткани печени. Введение тетрахлорметана, наоборот, приводит к грубым изменениям печеночной ткани, что способствует гибели животных (смертность составляет 35,8%).

Адаптация к гипоксии на высоте 3500 м не вызывает структурных изменений печеночной ткани. Строение печени после введения тетрахлорметана полностью соответствовало морфологическим изменениям при токсическом гепатите: жировая и баллонная дистрофии, очаговый некроз, склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Гипобароадаптация на высоте 3500 м не приводит к увеличению среднего объема ядра гепатоцита. У животных с токсическим поражением печени четыреххлористым углеродом средний объем ядра гепатоцита увеличился почти в 2 раза.

Адаптация к гипоксическому воздействию на высоте 3500 м не вызывает достоверных изменений в профиле распределения размерных классов объема ядра гепатоцита. Введение тетрахлорметана приводит к резкому сдвигу в профиле в сторону увеличения процента ядер, принадлежащих к классам с большими объемами.

В ходе наших исследований установлено, что любой режим адаптации к гипобарической гипоксии приводит к изменениям в липидтранспортной системе, которые выражаются в активации обратного транспорта холестерина. Однако при адаптации к гипоксии на высоте 6000 м этот процесс более выражен, чем у животных, адаптированных на высоте 3500 м в течение 22-х дней. Наибольшая активация обратного транспорта холестерина при адаптации к гипоксии на высоте 6000 м может быть связана со значительным усилением функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов. Ряд авторов полагают, что моноциты и макрофаги принимают участие в обратном транспорте холестерина [95].

Изменение белоксинтетической функции печени после курса гипобароадаптации на высоте 3500 м выражалось в увеличении синтеза общего белка и альбумина. Адаптация на высоте 6000 м подавляла данную функцию печени. Уменьшение содержания альбумина свидетельствует об изменении онкотического давления и как следствие перемещении «свободной» воды из сосудистого русла в печень, вызывая отеки. Уровень мочевины и мочевой кислоты был ниже после бароадаптации на высоте 3500 м соответственно на 50,4% и 33%, чем после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м. Данные изменения указывают на значительный катаболизм белков у крыс, прошедших адаптацию на высоте 6000 м. У животных, адаптированных на высоте 3500 м, уровень креатинина был ниже на 14% аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 6000 м.

Изменение белоксинтетической функции печени в группе животных, адаптированных к воздействию гипоксии на высоте 6000 м, может быть связано с подавлением

синтеза РНК вследствие значительного повреждения структур организма, где этот синтез протекает наиболее интенсивно (рибосомы, митохондрии, гранулярная эндоплазматическая сеть). Увеличение данной функции у крыс, адаптированных на высоте 3500 м, является следствием активизации пластических процессов в связи с повышением функциональной активности ядер (увеличение процента ядер, принадлежащих к классу 200–400 мкм<sup>3</sup>, и среднего объема гепатоцита – 278,82±18,65 мкм<sup>3</sup>) и структур, ответственных за синтез РНК в результате незначительного их повреждения при данном режиме. В целом при адаптации к гипоксии отмечается активация синтеза белка [135].

Значительное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови крыс, прошедших адаптацию к воздействию гипоксии на высоте 6000 м, связано с тем, что такой жесткий режим сам по себе является повреждающим фактором, приводящим к более активной секреции мозговым веществом надпочечников адреналина, который усиливает расщепление гликогена в печени, что и привело к большему увеличению содержания этого показателя. Данные изменения свидетельствуют о значительном развитии гликолиза в группе крыс, прошедших адаптацию к гипоксии на высоте 6000 м, что говорит о значительных метаболических сдвигах и больших структурных нарушениях в организме, на ликвидацию последствий которых требуется значительное количество энергии по сравнению с группой животных, адаптированных на высоте 3500 м.

В целом не обнаружено резких отличий в уровне билирубина в крови животных с различными режимами адаптации.

Следует отметить, что у животных, адаптированных на высоте 6000 м, активность АЛТ в 2,3 раза выше аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 3500 м. Указанные изменения свидетельствуют об эффекте цитолитичности после адаптации на высоте 6000 м, что может быть связано с нескомпенсированной активацией ПОЛ и окислительного повреждения Na, K-АТФазы в результате многократной «гипероксии», возникающей после возвращения животных из условий гипобарической гипоксии к нормобарической нормоксии, приводящей к значительной дестабилизации клеточных мембран, в отличие от бароадаптации на высоте 3500 м в течение 22-х дней.

Вместе с тем активность ЩФ после курса гипобароадаптации в течение 22-х дней на высоте 3500 м в 1,2 раза ниже аналогичного показателя у животных после адаптации на высоте 6000 м, что свидетельствует о меньших сдвигах печени по типу холестатических у крыс этой группы в результате меньшей степени выраженности изменения морфологической целостности гепатоцитов.

В результате токсического поражения печени СС<sub>4</sub> имела место тенденция к повышению общего холестерина, что может быть обусловлено задержкой выделяемого холестерина с желчью, вследствие сдавливания синусоидов клеточными инфильтратами в результате баллонной дистрофии или нарушения белкового обмена. Ряд авторов указывают на снижение общего холестерина при токсическом гепатите [1]. Наши исследования показали достоверное увеличение в 2,4 раза индекса атерогенности липидов после однократного введения тетрахлорметана, что может быть связано с исходным состоянием липидотранспортной системы. Вместе с тем ряд исследований [4] указывает на снижение данного показателя при токсическом гепатите. Введение СС<sub>4</sub> способствовало понижению уровня ХС-ЛПВП на 20% и повышению содержания ХС-ЛПНП

на 12,5%. Следует отметить, что изменения данных показателей находятся в пределах нормы. Наряду с этим выявлено достоверное увеличение триглицеридов при токсическом гепатите на 150%. Повышение данного показателя подтверждается и другими авторами [7]. При обзорном изучении гистологических препаратов нами была выявлена жировая дистрофия, т.е. в цитоплазме наблюдались крупные вакуоли, заполненные жиром.

Ожирение печени закономерно сопровождается понижением содержания РНК и белка в гепатоцитах, что приводит к снижению белоксинтетической функции печени. Так, было выявлено достоверное снижение альбуминов в сыворотке крови на 4,7% после введения тетрахлорметана. Вместе с тем имела место тенденция повышения уровня общего белка. Нарушение синтеза белка в печени при токсическом гепатите связано с уменьшением АТФ в результате повреждения паренхимы, что подтверждается наличием гидропической баллонной дистрофии, которая является выражением очагового колликвационного некроза. У больных с холестатическим синдромом и очаговыми поражениями печени показатели содержания общего белка не изменяются [3].

Наиболее существенные изменения при токсическом гепатите в области азотистого обмена связаны с нарушением мочеобразования в печени и дезаминирования аминокислот. Однако, несмотря на значительный распад белка в организме, содержание мочевины и мочевой кислоты в крови было повышенным. Полученные результаты могут зависеть от ряда трудно учитываемых факторов, как, например, распространенность и стадия некротических изменений паренхимы печени, наличие почечной недостаточности. Следует также учитывать высокую способность печени к синтезу мочевины, вследствие которой существенные нарушения мочеобразования наблюдаются лишь при патологическом перерождении свыше 90% всей ткани печени. В нашем случае некротические изменения в печени носили очаговый характер. Однако ряд авторов отмечает пониженное содержание мочевины в крови [6].

Уровень креатинина после введения тетрахлорметана повысился на 13%. Следовательно, дистрофические изменения печеночных клеток могут быть обусловлены главным образом нарушениями энергетической системы гепатоцита, а не снижением ее белоксинтетической функции. Данное утверждение также подтверждается и тем, что максимальное число ядер приходится на два размерных класса 200–400 мкм<sup>3</sup> и 400–600 мкм<sup>3</sup>, что подтверждается и средним объемом гепатоцитов – 474,9±48,8 мкм<sup>3</sup>. Также следует отметить выраженную гетерогенность размеров ядер – у животных с токсическим гепатитом регистрировались ядра всех размерных классов, что является признаком прогрессирующего патологического процесса в печени в результате воздействия СС<sub>14</sub>.

Токсическое поражение печени приводит к нарушению ее пигментообразующей функции, что подтверждается увеличением билирубина в 22,9 раза. Ряд исследований [24] указывает на значительное повышение данного показателя в крови при развитии токсического гепатита.

При токсическом поражении печени количество глюкозы в крови увеличилось на 13%. По данным различных авторов происходит как понижение, так и повышение уровня глюкозы. Это, в свою очередь, может зависеть от различных изменений функций или уровня активности энзиматических систем и гормональных факторов (усиленный выброс надпочечниками адреналина), в значительной степени определяющих и

регулирующих количество гликогена в печени, а также вследствие повреждения паренхимы печени.

При токсическом гепатите наблюдается преимущественная активность АЛТ, что также подтверждается нашими исследованиями и является свидетельством цитолитического процесса в печени. Это связано с развитием диффузного склерозирования. Также при токсическом гепатите повышается уровень ЩФ, что подтверждается данными литературы [2] и свидетельствует о холестатических изменениях в печени. Повышение данного показателя связано с дисфункцией мембран гепатоцитов или с застоем желчи вследствие некротических изменений в печени [6].

Изменения биохимических показателей при токсическом гепатите заключаются в увеличении содержания билирубина, триглицеридов и активности АЛТ и ЩФ, что приводит к тяжелому поражению печени по цитолитическому типу с холестатическим компонентом.

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 липопротеидов высокой плотности на 61%, что свидетельствует об активации обратного транспорта холестерина. Вместе с тем анализ гистологических срезов не показал накопления липидов в гепатоцитах, в отличие от животных с токсическим гепатитом, где была выявлена жировая дистрофия. Таким образом, подтвердилось нормализующее действие предварительной адаптации к барокамерной гипоксии на липидный обмен при токсическом гепатите.

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 повышается на 39% по сравнению с контролем, он был ниже на 17% аналогичного показателя у крыс с токсическим гепатитом, что указывает на меньший катаболизм белков. Предварительная бароадаптация способствует нормализации креатинина при токсическом поражении печени. Таким образом, у предварительно адаптированных животных наблюдается повышение белоксинтетической функции печени, в отличие от животных с токсическим гепатитом, где наблюдается угнетение биосинтеза белка. Хотя у предварительно адаптированных животных при токсическом гепатите также наблюдалась гетерогенность ядер, как и у крыс с токсическим гепатитом, но сдвиг к увеличению числа ядер с большими объемами не такой резкий. Здесь значительный процент ядер ( $52,2 \pm 9,5\%$ ) принадлежит классу  $200\text{--}400 \text{ мкм}^3$ , что подтверждается показателем среднего объема гепатоцита –  $420,2 \pm 41,58 \text{ мкм}^3$ .

Уровень билирубина после предварительной бароадаптации понизился на 93% по сравнению с неадаптированными животными. Результаты нашего эксперимента показали снижение активности ферментов цитолиза, причем для АЛТ имеет место тенденция к нормализации. Таким образом, предварительная адаптация к гипоксии при токсическом гепатите приводит к отсутствию эффекта цитолитичности, что подтверждается данными гистологических срезов, где морфологические изменения соответствуют норме. 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%.



При отравлении тетрахлорметаном смертность животных составляла 35,8%. В то же время смертность после предварительной адаптации к гипоксии с последующим введением  $\text{CCl}_4$  понизилась в 3,4 раза и составила 10,7%.

Реакция липидного спектра крови в ответ на повторную гипобароадаптацию при токсическом гепатите была аналогична реакции в группе животных, предварительно адаптированных к гипоксии с последующим отравлением тетрахлорметаном. Уровень ХС-ЛПВП повысился на 115%, а ХС-ЛПНП и индекс атерогенности липидов понизились на 47% и 48% соответственно, по сравнению с неадаптированными животными.

Повторная гипобароадаптация в течение 5 дней при токсическом гепатите не вызывала значительных изменений в белковом обмене по сравнению с животными пятой группы. Как и у животных без повторной адаптации к гипоксии имела место тенденция к нормализации содержания общего белка и повышению уровня альбумина на 18% по сравнению с крысами с токсическим поражением печени. Вместе с тем было выявлено понижение содержания креатинина по сравнению с неадаптированными животными. Следует отметить нормализацию количества ядер с объемами 200–400  $\text{мкм}^3$ . Вместе с тем увеличение процента ядер, принадлежащих классам: 400–600  $\text{мкм}^3$ , 600–800  $\text{мкм}^3$  и 800–1000  $\text{мкм}^3$  – является недостоверным по сравнению с контролем.

Уровень билирубина после повторной адаптации к гипоксии увеличивается в 3,8 раза и 2,4 раза по сравнению с нормой и аналогичным показателем у животных, прошедших бароадаптацию с токсическим поражением печени тетрахлорметаном, и понизился в 5,9 раза по сравнению с неадаптированными крысами.

Повторная гипобароадаптация при токсическом гепатите способствовала повышению активности АСТ на 7,1%, 175%, 27,4% соответственно и понижению АЛТ на 26%, 55% и 27% соответственно по сравнению с контролем, а также с четвертой и пятой группами. Вместе с тем динамика ферментов холестаза после кратковременной повторной адаптации к гипоксии характеризовалась нормализацией ГГТ и повышением активности ЩФ на 35%, 22% и 43% соответственно, по сравнению с четвертой, пятой и контрольной группами.

Повышение уровня билирубина, АСТ и ЩФ связано с действием дополнительного стрессора, которым является повторная бароадаптация. Однако ее режим не является мощным стрессорным фактором, так как структурные изменения в печени, в общем, соответствуют норме, хотя в одном случае и наблюдался некроз.

Таким образом, 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, отсутствии 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.

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 холеста-

за. 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.

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  $9,6 \pm 1,6$  ммоль/л до  $0,69 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а также снижении активности ЩФ с  $402 \pm 27,9$  Е/л до  $330,8 \pm 21,8$  Е/л ( $p < 0,05$ ) и ГГТ с  $21,3 \pm 3,2$  Е/л до  $6,02 \pm 0,44$  Е/л ( $p < 0,001$ ).

При токсическом гепатите предварительная адаптация к гипобарической гипоксии снижает выраженность гематологических и структурных изменений в печени крыс, которые проявляются в повышении среднечеточного объема эритроцита до  $17,87 \pm 0,2$  фл ( $p < 0,001$ ) и среднечеточного 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  $420,2 \pm 41,58$  мкм<sup>3</sup> ( $p < 0,01$ ). Предварительная адаптация к гипоксии в условиях искусственного жилого высокогорья при токсическом поражении печени  $CCl_4$  повышает уровень выживаемости на  $25,1 \pm 3,3\%$  ( $p < 0,05$ ).

### Л и т е р а т у р а

1. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике / Ф.З. Меерсон [и др.]; под общ. ред. Ф.З. Меерсона. – М.: Наука, 1989. – 70 с.
2. Барбашова, З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы / З.И. Барбашова. – М.: Изд-во АН СССР, 1960. – 216 с.
3. Смолягин, А.И. Иммунологические аспекты воздействия на организм адаптации к периодическому действию гипоксии: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.00.36 / А.И. Смолягин; Оренбург. гос. мед. акад. – Челябинск, 1997. – 41 с.
4. Данияров, С.Б. Работа сердца в условиях высокогорья / С.Б. Данияров. – Л.: Медицина, 1979. – 152 с.
5. Технологии адаптационной медицины: возможности и перспективы применения гипобарической гипокситерапии / Э.А. Доценко [и др.] // Ученые записки УО «ВГУ им. П.М. Машерова». – 2002. – Т. 1. – С. 218–233.
6. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
7. Денисов, С.Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С.Д. Денисов, Т.С. Морозкина // Здоровоохранение. – 2001. – № 4. – С. 40–42.
8. Меерсон, Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 269 с.
9. Структурные изменения в печени собак при адаптации к высокогорью / Е.В. Орлова [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 6. – С. 714–717.
10. Хехт, А. Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы / А. Хехт. – М.: Медицина, 1975. – 503 с.

Поступило 22.10.2009