

В.Я. Березовський, Р.В. Янко, І.Г. Літовка, О.Г. Чака, Т.М. Заморська

Дозована нормобарична гіпоксія – немедикаментозний засіб стимуляції фізіологічної регенерації паренхіми печінки

Досліджували зміни цитоморфометричних показників функціональної активності та фізіологічної регенерації паренхіми печінки під впливом різних режимів дозованої нормобаричної гіпоксії саногенного рівня. Показано, що у щурів, які дихали гіпоксичною газовою сумішшю (10% кисню), збільшується кількість ядерець в ядрах гепатоцитів і двоядерних клітин, ядерно-цитоплазматичне і ядерцево-ядерне співвідношення. Зміна цих показників інтенсивніше проявляється при дозованій нормобаричній гіпоксії переривчастих режимів з чергуванням періодів деоксигенації і реоксигенації. Зроблено висновок, що дозована нормобарична гіпоксія підвищує функціональну активність і фізіологічну регенерацію паренхіми печінки.

Ключові слова: дозована нормобарична гіпоксія, фізіологічна регенерація, паренхіма печінки.

ВСТУП

Паренхіма печінки (гепатоцити) являє собою велику клітинну систему, яка виконує різноманітні метаболічні функції. До головних з них відносять детоксикаційну – знешкодження всіх шкідливих речовин [14]. Печінка активно бере участь в обміні речовин, лімфоутворенні, згортанні, зберіганні та регуляції кількості крові.

На жаль, забруднення навколишнього середовища, неякісне харчування, дія гепатотропних вірусів призводять до виникнення різних патологій печінки. За статистикою ВООЗ, 30% дорослого населення Землі страждає тими чи іншими захворюваннями печінки. Проблема полягає в тому, що відсоток поширення патологій печінки та смертності від них надто високий, а ефективність медикаментозного лікування значно нижча, ніж того хотілося б. Пошук немедикаментозних методів, які б могли підвищувати функціональну та регенераторну активність паренхіми печінки та запобігання її патології є вельми актуальним. Одним із таких методів може бути дихання

гіпоксичними газовими сумішами.

Показано, що використання дозованої нормобаричної гіпоксії (ДНГ) (чи «інструментальної оротерапії») позитивно впливає на кінетику кисневого метаболізму і кислотно-основного складу крові, нормалізує показники вуглеводного, жирового, білкового та електролітного спектрів крові, підвищує протизапальний потенціал, активізує діяльність життєво важливих систем організму та підвищує резистентність організму до різноманітних патогенних факторів [2, 8, 15]. Проте, незважаючи на численні літературні дані про позитивний вплив ДНГ на різні системи організму, серед учених не існує єдиної точки зору стосовно ефективності використання короткотривалого чи тривалого режиму подачі гіпоксичних газових сумішей, співвідношенням періодів деоксигенації та реоксигенації тощо.

Метою нашої роботи було дослідити вплив ДНГ різних режимів на цитоморфометричні показники функціональної та регенераторної активності паренхіми печінки.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 60 щурах-самцях лінії Вістар віком 3 міс, яких утримували на стандартному харчовому раціоні. Стан гіпоксії у тварин відтворювали розташуванням їх у герметичній камері, в яку за допомогою мембранного газорозподільного елемента подавали газову суміш, що містила 10% кисню в азоті. На основі власних досліджень було обрано 4 режими подачі гіпоксичної газової суміші. Тварин було поділено на контрольну і 4 дослідні групи. Щури дослідних груп зазнавали впливу ДНГ: I група – протягом 30 хв (I режим), II – 1 год (II режим, 60 хв деоксигенації), III – 4 год у режимі 10 хв деоксигенація / 10 хв реоксигенація (III режим, 120 хв деоксигенації), IV – 2 год в режимі 10 хв деоксигенація / 30 хв реоксигенація (IV режим, 30 хв деоксигенації).

Гіпоксичну газову суміш подавали щодня. Тварин з експерименту виводили через 28 діб під ефірним наркозом, з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин [11].

Функціональну активність, фізіологічну регенерацію та стан сполучної тканини в паренхімі печінки оцінювали за допомогою фізіологічних, цитоморфометричних і морфологічних методів. Для досліджень брали зразки тканини з правої та лівої частки печінки, з яких виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою [1]. На цифрових зображеннях мікропрепаратів здійснювали цитоморфометрію за допомогою комп'ютерної програми «IMAGE J».

На гістологічних препаратах робили загальний аналіз зрізів печінки, підраховували кількість гепатоцитів у полі зору мікроскопа, вимірювали площу гепатоцитів, їх ядер і цитоплазми, відстані між суміжними ядрами клітин. Також підраховували кількість ядерців на 100 ядер гепатоцитів. Ознаками збільшення функціональної активності та фізіологічної регенерації паренхіми печінки насамперед вважали збільшення площі ядра, числа двоядерних гепатоцитів і ядерців в

ядрах, ядерно-цитоплазматичного та ядерцево-ядерного співвідношень [9]. За ознаки пригнічення функціональної активності паренхіми печінки приймали зниження значень вищеперерахованих показників і збільшення відстані між ядрами суміжних клітин.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики. Вірогідність різниці між контрольними і дослідними групами оцінювали за критерієм t Стьюдента. Вірогідною вважали різницю між порівнюваними серіями досліду при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна маса тіла у щурів після впливу ДНГ мала тенденцію до зменшення порівняно з контрольною групою. Маса печінки у тварин, що дихали гіпоксичною газовою сумішшю вірогідно не відрізнялася від контрольних значень. У щурів, після впливу ДНГ II і III режимів, було відмічено лише тенденцію до зниження маси печінки на 9 і 8 % відповідно порівняно з контролем (табл. 1). Зниження маси тіла і печінки можна пояснити тим, що ДНГ є м'яким стресогенним фактором. А як відомо, при будь-якому стресі відбувається мобілізація і активація всіх функціональних систем організму, спрямована на адаптацію до нових умов існування. Це в першу чергу супроводжується зменшенням загальної маси тіла та органів.

При загальному аналізі гістологічних зрізів печінки було відмічено, що тварини дослідних груп мають фізіологічну структуру паренхіми печінки. Структурні межі часточок слабо виражені (що притаманне певному виду тварин), трабекули рівні, некрозів не виявляли. Кровоносні судини різного кровонаповнення. Місцями зустрічаються скупчення макрофагів. Гепатоцити неправильної форми, середнього та дрібного розміру, з добре вираженою мембраною. Ядра округлої форми, середніх розмірів, переважно займають центральне положення в клітині. Ядерна мембрана збережена і має чіткі контури. Іноді

Таблиця. 1. Маса тіла та печінки щурів, що зазнавали впливу дозованої нормобаричної гіпоксії – ДНГ (M±m, n=12)

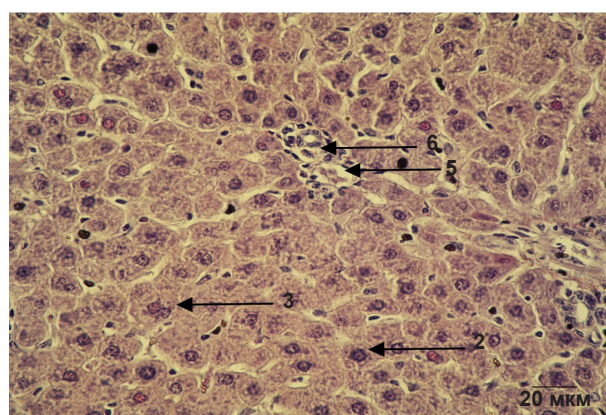
Показники	Маса, г		Печінковий індекс, %
	тіла	печінки	
Контроль	321±9,1	10±0,59	3,1
ДНГ I режиму	308±7,2	10±0,6	3,2
ДНГ II режиму	293±5,1	9,1±0,58	3,1
ДНГ III режиму	315±8,7	9,2±0,34	2,9
ДНГ IV режиму	295±6,3	10,3±0,4	3,5

зустрічаються гепатоцити в яких ядро займає більшу частину площі цитоплазми (рис. 1).

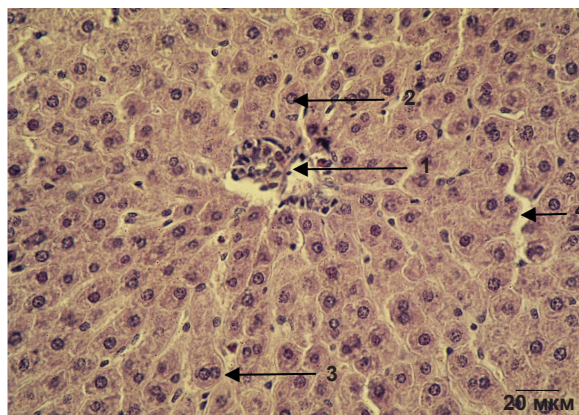
Площа поперечного перерізу гепатоцитів у дослідних груп тварин, що зазнавали впливу ДНГ, була меншою ніж у контролі. Найбільше зниження площі клітин відмічено при впливі ДНГ III режиму (на 41 %; $P<0,05$) та меншою мірою після впливу II (на 15 %; $P<0,05$), IV (на 11 %) та I режимів (10 %) порівняно з контролем. Відповідно відбувалось і зниження площі поперечного перерізу цитоплазми гепатоцитів, а саме – на 11, 17 ($P<0,05$), 45 ($P<0,05$) і 14 % після впливу ДНГ I, II, III і IV режимів відповідно порівняно з контрольними значеннями. Середня площа поперечного перерізу ядра гепатоцитів у тварин, що дихали гіпоксичною газовою сумішшю в III режимі, знижувалася вдвічі менше (на 20 %), ніж площа клітини і цитоплазми. При інших режимах гіпоксії

площа ядра залишалася на рівні контрольних значень. Тобто з отриманих результатів можна припустити, що гепатоцити є найбільш чутливими до переривчастої ДНГ у режимі 10 хв деоксигенація / 10 хв реоксигенація протягом 4 год щодобово (табл. 2).

Зниження середньої площі поперечного перерізу гепатоцита і його цитоплазми та сталість площі ядра при впливі ДНГ (за винятком гіпоксії III режиму) призводять до збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення (ЯЦС) – відношення середньої площі ядра до середньої площі цитоплазми. Це морфологічний показник, який дає змогу виявити прояви компенсаторних реакцій, оцінити рівень метаболізму. Найбільше ЯЦС підвищилось при диханні гіпоксичними газовими сумішами з чергуванням періодів деоксигенації / реоксигенації, а саме: на 33 % ($P<0,05$) – після впливу ДНГ III режиму



а



б

Рис. 1. Мікрофотографія печінки 3-місячного щура контрольної групи (а) та щура, який зазнавав впливу дозованої нормобаричної гіпоксії III режиму (б): 1 – центральна вена; 2 – одноядерний гепатоцит; 3 – двоядерний гепатоцит; 4 – синусоїди; 5 – венула; 6 – жовчний протік. Фарбування гематоксилін-еозин. $\times 400$

Таблиця. 2. Площа гепатоцитів, їхніх ядер і цитоплазми клітин 3-місячних щурів після впливу дозованої нормобаричної гіпоксії – ДНГ ($M \pm m$, $n=12$)

Показники	Площа, μm^2			Ядерно-цитоплазматичне співвідношення
	гепатоцита	цитоплазми	ядра	
Контроль	354±17,8	311±17,2	44±2,4	0,14±0,005
ДНГ I режиму	319±7,8	276±7,1	43±1,6	0,16±0,007
ДНГ II режиму	300±16,3*	257±16,9*	43±2,76	0,17±0,01
ДНГ III режиму	209±21,6*	172±30,5*	35±1,1*	0,2±0,006*
ДНГ IV режиму	315±13,9	269±13,2	46±1,6	0,17±0,001*

Примітка. Тут і в табл. 3 * $P < 0,05$ – вірогідність порівняно з контролем.

(пов'язано з більш інтенсивним зниженням площі цитоплазми, ніж площі ядра) та 13 % – після впливу ДНГ IV режиму порівняно з контролем. При впливі ДНГ в I і II режимі значення ЯЦС суттєво не відрізнялося від контролю. Однак площа поперечного перерізу ядра (порівняно з цим показником контрольної групи) мала тенденцію до збільшення (на 5%) лише у тварин, що зазнавали впливу ДНГ IV режиму. Збільшення розміру ядра в першу чергу свідчить на підвищення функціональної активності клітини, а також може вказувати про підготовку клітини до мітозу (внаслідок посилення синтезу нуклеїнових кислот, білків тощо) [16]. Найбільш ефективним у підвищенні ЯЦС є ДНГ IV режиму (10 хв деоксигенація / 30 хв реоксигенація протягом 2 год; див. табл. 2).

Вірогідне збільшення кількості гепатоцитів (на 11 %) в полі зору мікроскопа (при збільшенні в 400 разів) виявлено лише після впливу ДНГ III режиму порівняно з контролем. Підвищення кількості гепатоцитів у полі зору мікроскопа в цьому разі пов'язано

зі зменшенням розмірів останніх. При інших режимах ДНГ цей показник залишався на рівні контрольних значень (табл. 3).

Переважає більшість гепатоцитів є одноядерними, рідше двоядерними та багатоядерними. Достовірне збільшення кількості одноядерних гепатоцитів на 10 % від контролю спостерігали теж лише після впливу ДНГ III режиму. Більш чутливим виявився показник кількості двоядерних гепатоцитів. Так, було відмічено підвищення кількості двоядерних гепатоцитів на 50 % після впливу ДНГ II і III режимів та 25 % – після впливу ДНГ IV режиму порівняно з контролем. Гіпоксична газова суміш в I режимі не змінювала чисельність двоядерних клітин. Зі збільшенням кількості двоядерних гепатоцитів спостерігали підвищення співвідношення двоядерні / одноядерні гепатоцити на 6, 48 ($P < 0,05$), 36 ($P < 0,05$) і 30 % ($P < 0,05$) після впливу ДНГ I, II, III і IV режимів відповідно порівняно з контролем (див. табл. 3). Таким чином, кількість двоядерних гепатоцитів найбільша після впливу ДНГ II і III режимів, менша – після впливу

Таблиця. 3. Кількість гепатоцитів у полі зору мікроскопа тварин, що зазнавали впливу дозованої нормобаричної гіпоксії – ДНГ ($M \pm m$, $n=12$)

Показники	Кількість гепатоцитів			Співвідношення двоядерні / одноядерні гепатоцити
	загальна	одноядерних	двоядерних	
Контроль	138±2,8	134±2,9	4±0,5	0,03±0,0006
ДНГ I режиму	129±3,1	126±3,1	4±0,5	0,032±0,0007
ДНГ II режиму	141±2,8	135±3,2	6±0,6*	0,044±0,0005*
ДНГ III режиму	153±4,6*	147±4,7*	6±0,7*	0,041±0,0008*
ДНГ IV режиму	134±4,3	129±4,7	5±0,5*	0,039±0,0004*

IV режиму і не змінюється при I режимі. За більшістю літературних джерел збільшення кількості двоядерних гепатоцитів свідчить про посилення інтенсивності регенерації паренхіми печінки на внутрішньоклітинному рівні [3, 6].

До одного з головних показників морфофункціональної оцінки стану клітини відносять зміну ядерць та ядерцево-ядерного співвідношення (ЯЯС). З ядерцями пов'язані процеси транскрипції і трансформації рибосомальної РНК. Розміри і структура ядерць знаходяться в тісній кореляції з об'ємом клітинного білкового синтезу [9].

У всіх дослідних групах тварин, що зазнавали впливу ДНГ різних режимів, ядерця добре візуалізуються, переважно середнього та дрібного розміру (лише при впливі ДНГ III режиму вони мали великий розмір відносно площі ядра), мають округлу форму та чіткі межі. У щурів, що дихали гіпоксичною газовою сумішшю, було виявлено збільшення числа ядерць (ампліфікація) в ядрах гепатоцитів. Так, ампліфікація ядерць (на 100 ядер) після впливу ДНГ I режиму збільшилася на 25 % ($P<0,05$), II режиму – на 12 % ($P<0,05$), III режиму – на 9 % та IV режиму – на 35 % ($P<0,05$) порівняно з контрольною групою тварин. При порівнянні режимів ДНГ було

виявлено, що найбільша кількість ядерць при ДНГ IV режиму. Цей показник був більшим на 25 % ($P<0,05$) від ДНГ III режиму, на 21 % ($P<0,05$) – II режиму та на 8 % – I режиму (рис. 2).

Зі збільшенням числа ядерць в ядрах гепатоцитів дослідних груп тварин спостерігали підвищення ЯЯС – відношення загальної суми площ ядерць в ядрі до його площі. Однак у цьому разі ЯЯС було найбільшим після впливу ДНГ III режиму (на 39% порівняно з контролем). Після впливу ДНГ I, II та IV режимів воно збільшилось на 31, 17 і 33 % відповідно порівняно з контролем. Найбільше ЯЯС підвищилось при впливі переривчастої ДНГ в III і IV режимі (див. рис. 2).

Збільшення кількості ядерць в ядрах та ЯЯС свідчить про посилення функціональної активності клітин, а саме – на активацію білоксинтетичної функції, що призводить до накопичення пластичного матеріалу, активації ферментів тощо. Ампліфікація ядерць може бути одним із проявів фізіологічної регенерації на внутрішньоклітинному рівні [6]. ДНГ у переривчастих режимах з чергуванням періодів деоксигенація / реоксигенація (III і IV режим) здійснює більш виражений ефект у підвищенні транскрипційної активності в ядрі, ніж нормобарична гіпоксія I і II режимів.

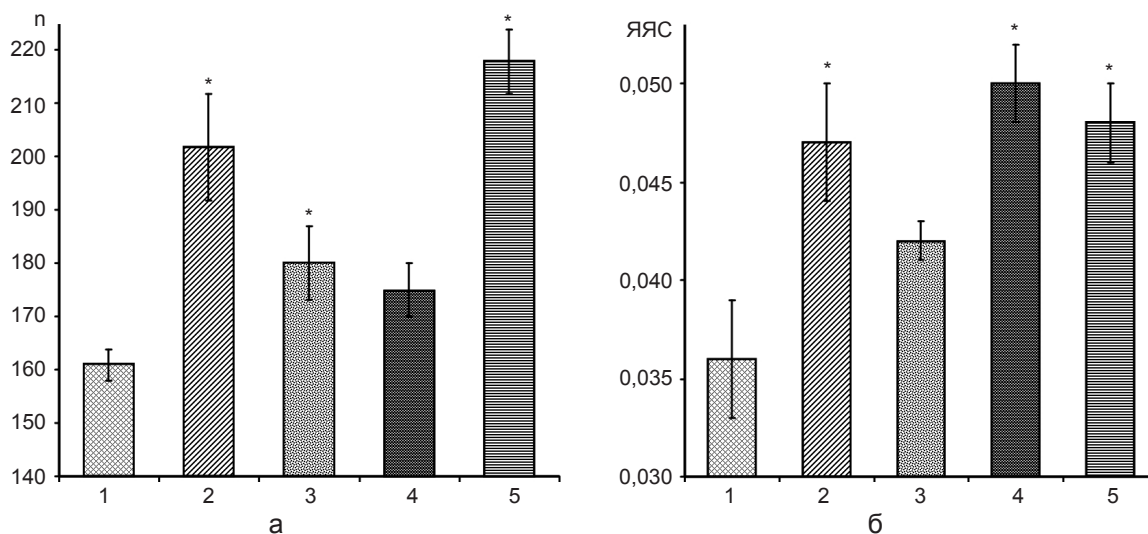


Рис. 2. Кількість ядерць на 100 ядер (а) та ядерцево-ядерне співвідношення (б) гепатоцитів щурів: 1 – контроль, 2–5 – дозована нормобарична гіпоксія I, II, III і IV режимів відповідно. * $P<0,05$ – вірогідність порівняно з контролем

При вимірюванні відстані між ядрами суміжних гепатоцитів не було виявлено достовірної різниці як між контрольною і дослідними групами тварин, так і між різними режимами ДНГ. У шурів, яких піддавали впливу ДНГ I та IV режимів спостерігали тенденцію до зниження відстані між ядрами суміжних гепатоцитів на 9 і 8 % відповідно порівняно з контролем. Зниження значень цього показника свідчить про зменшення площі цитоплазми гепатоцитів та меншою мірою може вказувати на зменшення кількості основної речовини сполучної тканини. Так, Солопаєвим [7] та його школою була висунута теорія кореляції взаємовідносин інтенсивності процесів регенерації паренхіматозних елементів і трофічної функції сполучної тканини.

Про більшу ефективність коротких періодів деоксигенації / реоксигенації, на відміну від тривалої подачі гіпоксичної газової суміші, відмічали і інші дослідники. Так, Powell [13] показав, що ДНГ у переривчастому режимі є більш потужним фактором активації транскрипції, ніж у режимі тривалої подачі. Показано, що ДНГ підвищує фізичну витривалість спортсменів. Однак найкращі спортивні результати дає саме методика тренувань за допомогою переривчастої ДНГ [5].

Досліджуючи вплив ДНГ в переривчастому режимі (5 хв деоксигенація / 5 хв реоксигенація протягом 2 год, тривалістю 10 діб) з 10%-м вмістом кисню в азоті, автори [4] виявили активізацію пластичних процесів у печінці шурів. Збільшувалася насиченість клітин структурами з якими пов'язано звільнення енергії органічних субстратів – мітохондріями. Водночас підвищувалася кількість пероксисом, мембран ендоплазматичного ретикула, лізосомних і ліпофусцинових утворень. Ядра гепатоцитів набирали більших розмірів, що може бути ознакою підвищеної функціональної активності. Виявлено гіперплазію та гіпертрофію агранулярного ендоплазматичного ретикула. Відмічено

повнокрів'я синусоїдів і підвищення адгезії клітинних елементів зі стінкою останніх [4].

Michael [12] при дослідженні дії ДНГ спостерігала посилення експресії гіпоксиндуцибельних транскрипційних факторів HIF-1 α і HIF-2 α в печінці. Показано, що при короткотерміновому періодичному впливі кисневої депривації посилюється система захисту клітинних мембран гепатоцитів, що вказує на підвищення активності антиоксидантної системи [10].

З отриманих цитоморфометричних результатів можна зробити висновок, що ДНГ саногенного рівня посилює функціональну і регенераторну здатність паренхіми печінки. Це проявляється у збільшенні кількості ядерць в ядрах та двоядерних гепатоцитів, ЯЦС і ЯЯС, зниженні відстані між ядрами суміжних гепатоцитів. Максимальний прояв стимулювальної дії ДНГ відбувається в режимі 10 хв деоксигенація / 10 хв реоксигенація протягом 4 год щодобово та в режимі 10 хв деоксигенація / 30 хв реоксигенація протягом 2 год щодобово. Найменш ефективними, серед досліджуваних режимів, є I та II режими, тобто тривале дихання гіпоксичною газовою сумішшю протягом 30 та 60 хв.

ВИСНОВКИ

1. Після впливу ДНГ (10 % O₂ від 30 до 120 хв) відмічено збільшення кількості ядерць в ядрах гепатоцитів та двоядерних клітин, ЯЦС та ЯЯС.

2. Порівняльний аналіз впливу різних режимів гіпоксичної газової суміші показав, що зміна значень досліджуваних показників інтенсивніше проявляється при ДНГ переривчастих режимів (III і IV) з чергуванням коротких періодів деоксигенації і реоксигенації.

3. Цитоморфометричні зміни стану паренхіми печінки дають змогу констатувати, що ДНГ саногенного рівня активує процеси функціональної активності та фізіологічної регенерації паренхіми печінки на внутрішньоклітинному рівні.

**В.А. Березовский, Р.В. Янко, И.Г. Литовка,
Е.Г. Чака, Т.М. Заморская**

**ДОЗИРОВАННАЯ НОРМОБАРИЧЕСКАЯ
ГИПОКСИЯ – НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ
СПОСОБ СТИМУЛЯЦИИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ
ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ**

Исследовали изменение цитоморфометрических показателей функциональной активности и физиологической регенерации паренхимы печени под влиянием разных режимов дозированной нормобарической гипоксии саногенного уровня. Показано, что у крыс, которые дышали гипоксической газовой смесью (10 % кислорода), увеличивается количество ядрышек в ядрах гепатоцитов и двуядерных клеток, возрастает ядерно-цитоплазматическое и ядрышко-ядерное соотношение. Изменение данных показателей интенсивней проявляется при дозированной нормобарической гипоксии прерывистых режимов с чередованием периодов деоксигенации и реоксигенации. Сделан вывод, что дозированная нормобарическая гипоксия повышает функциональную активность и физиологическую регенерацию паренхимы печени.

Ключевые слова: дозированная нормобарическая гипоксия, физиологическая регенерация, паренхима печени.

**V.A. Berezovskiy, R.V. Yanko, I.G. Litovka,
O.G. Chaka, T.M. Zamorska**

**DOSED NORMOBARIC HYPOXIA
AS NON-MEDICAMENTAL APPROACH
OF STIMULATION OF PHYSIOLOGICAL
REGENERATION OF LIVER PARENCHIMA**

The investigation was devoted to studying the effects of different modes of dosed normobaric hypoxia on the changes in morphometric indexes of functional activity and physiological regeneration of liver parenchima in young rats. It was shown, that in rats exposed to hypoxic gas mixture (10% O₂), the amount of karyonucleus and binuclear hepatocytes, nucleocytoplasmic and nucleolar-nuclear correlation increased. The changes in these indexes appeared to be more intensive when dosed normobaric intermittent hypoxia was administered with alternation of *deoxygenation* and *reoxygenation* periods. We believe that dosed normobaric hypoxia increases the functional activity and physiological regeneration of liver parenchima. Key words: dosed normobaric hypoxia, physiological regeneration, liver parenchima.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: biolag@ukr.net*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 385 с.
2. Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в оротерапию. – М.: Изд-во Академии проблем гипоксии РФ., 2-е изд., 2000. – 76 с.
3. Гурьев Д.В. Особенности регенерации печени млекопитающих при лучевом воздействии. – В кн.: Сочетанное действие факторов радиационной и нерадиационной природы на растительные и животные организмы. – Сыктывкар, 2002. – С. 127–130.
4. Лебкова Н.П., Чижов А.Я., Бобков Ю.И. Адаптационные внутриклеточные механизмы регуляции энергетического гомеостаза при прерывистой нормобарической гипоксии // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. – 1999. – 85, № 3. – С. 403–411.
5. Радзиевский П.А., Закусило М.П., Полищук Н.В., Баканьчев А.В., Шпак Т.В., Шахлина Л.Г. Комбинированная гипоксическая тренировка как метод повышения работоспособности спортсменов // Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія. – К.: Принт Експрес, 1998. – С. 165–166.
6. Саркисов Д.С., Втюрин Б.В. Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов. – М.: Медицина, 1967. – 224 с.
7. Солопаев Б.П. О коррелятивных взаимоотношениях между интенсивностью регенерации паренхиматозных элементов и состоянием соединительной ткани // Сб. трудов по исследованию обратимости острых и хронических изменений органов. – М., 1962. – С. 172–180.
8. Стрелков Р.Б. Перспективы применения метода прерывистой нормобарической гипокситерапии в медицинской практике // Курорт. ведомости. – 2006. – № 5. – С. 37–40.
9. Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2004. – 495 с.
10. Arkhipenko Y., Sazontova T., Zhukova A. Periodic hypoxia and hyperoxia improves resistance of membrane structures in heart, liver and brain // Bull. of Exp. Biol. and Med. – 2005. – 140, № 3. – P. 278–281.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and others scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasburg, 1986. – 52 p.
12. Michael S.W., Jan S.J., Christian R., Charlotte K.S., Jan H.H. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2a in distinct cell populations of different organs // Faseb J. – 2003. – 17. – P. 271–273.
13. Powell F.L., Garcia N. Physiological effects of intermittent hypoxia // High. It. Med. Biol. – 2002. – № 1. – P. 125–136.
14. Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of Liver Function // Harris. Princip. Int. Med., New York, McGraw-Hill. – 2008. – P. 17.
15. Yanko R.V. Physiological regeneration and functional activity of hepatocytes at normobaric hypoxia // Int. J. Physiol. Pathophysiol. – 2011. – 2, № 1. – P. 35–42.
16. Zimmermann A. Liver regeneration: the emerge of new pathways // Med. Sci. Monit. – 2004. – 8. – P. 53–63.

*Матеріал надійшов
до редакції 22.12.2012*