

© Савилов П.Н., 2020

УДК 6616-005.2

Савилов П.Н.

Кровоток и напряжение кислорода в печени при различных способах её повреждения и гипероксии

ТОГБУЗ «Тамбовская ЦРБ»,

392524, Россия, Тамбовская обл., Тамбовский р-н, с. Покрово-Пригородное, ул. Полевая, д. 4;

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,

39400, Воронеж, ул. Студенческая, д. 1

Цель исследования – изучение кровотока и напряжения кислорода в печени при механическом, химическом и комбинированном поражении и курсовом воздействии гипербарической оксигенации (ГБО). **Методика.** Опыты выполнены на 143 белых крысах-самках массой 180–220 г. Механическое повреждение печени моделировали частичной гепатэктомией (ЧГЭ), удаляя часть левой доли печени (15–20% массы органа), химическое поражение – подкожным введением 50% раствора CCl_4 на оливковом масле (0,1 мл/100 г). Инъекции делали через день на протяжении 65 сут. Для комбинированного поражения на 65-е (последние) сут введения CCl_4 проводили ЧГЭ с последующей ГБО (3 ата, 50 мин, трёхкратно, через 4–8, 24 и 48 ч после ЧГЭ). Печёночный кровоток в оперируемой левой (ЛДП) и одной из неоперируемых (средней, СДП) доле печени исследовали методом водородного клиренса. Напряжение кислорода (pO_2) в печёночной ткани исследовали полярографически с платиновым электродом с поправкой на температурный коэффициент. Исследования проводили на 3-и, 7-е и 14-е сут послеоперационного (1-е, 4-е и 11-е сут постгипероксического) периода. **Результаты.** ЧГЭ у здоровых животных, стимулируя кровоток в обеих исследуемых долях печени, снижает pO_2 только в остатке ЛДП на 3-и и 7-е сутки послеоперационного периода. На 65-е сут введения CCl_4 наблюдается снижение кровотока в остатке ЛДП и СДП, соответственно, на 42% и 39%, а pO_2 на 50%. Эти показатели не нормализуются к 14-м сут после отмены токсина. Применение ЧГЭ на 65-е сут введения CCl_4 вызывает увеличение кровотока на 3-и и 7-е сут послеоперационного периода только в СДП, однако на 14-е сутки он снижается до уровня конца затравки. Это сопровождается кратковременной нормализацией сниженного pO_2 на 7-е сутки послеоперационного периода. В остатке ЛДП у животных с хроническим CCl_4 -гепатитом и ЧГЭ величина кровотока и pO_2 не изменяется, оставаясь ниже нормы к 14-м сут после ЧГЭ. Применение ГБО у здоровых крыс с ЧГЭ устраняет стимулирующее влияние операции на кровоток в обеих исследуемых долях органа, нормализуя pO_2 в остатке ЛДП и снижая его в СДП на 3-и и 7-е сут, которое устраняется к 14-м сут после ЧГЭ на фоне отсроченного стимулирующего влияния гипероксии на кровоток в этой доле печени. У животных с комбинированным поражением печени применение ГБО стимулирует увеличение кровотока в обеих исследуемых долях органа, что способствует увеличению pO_2 относительно предоперационного уровня, но полной его нормализации не происходит. Стимулирующее влияние ГБО на кровоток у животных с комбинированным поражением печени сохраняется к 11-м сут постгипероксического периода. **Заключение.** Длительное действие на организм CCl_4 снижает чувствительность печёночного кровотока к стимулирующему влиянию ЧГЭ, способствуя стойкому развитию гипоксии в повреждённой и неповреждённой при операции долях печени. Реакция кровотока и тканевого pO_2 оперированной печени на ГБО находится в прямой зависимости от состояния данного органа на момент гипероксического воздействия.

Ключевые слова: печень; кровоток; напряжение кислорода; гипероксия; гепатит; частичная гепатэктомия.

Для цитирования: Савилов П.Н. Кровоток и напряжение кислорода в печени при различных способах её повреждения и гипероксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(2): 54–62.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.54-62

Для корреспонденции: Савилов Павел Николаевич, e-mail: p_savilov@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 11.11.2019

Принята к печати 20.04.2020

Опубликована 28.05.2020

Savilov P.N.

Hepatic blood flow and oxygen tension in different types of liver damage and hyperoxia

Tambov Central Regional Hospital,

Polevaya 4, Pokrov-Prigorodnoe Village, Tambov Region, Tambov Oblast 392524, Russia;

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University,

Studencheskaya Str. 1, Voronezh 39400, Russia

The aim of study was to investigate hepatic blood flow and oxygen tension in mechanical, chemical, and combined injury of the liver and during a course of hyperbaric oxygenation (HBO). **Methods.** Experiments were performed on 143 white female rats weighing 180-220 g. Mechanical injury of the liver was modeled with partial hepatectomy (PHE) by removing a part of the left hepatic lobe (HL) (15-20% of liver weight). Chemical injury was modeled by subcutaneous injection of 50% CCl_4 in olive oil (0.1 ml/100 g). Injections were performed every second day for 65 days. For the combined injury, PHE followed by HBO (3 ATA, 50 min) was performed on day 65 (last day) of CCl_4 administration. HBO was applied three times, at 4-8, 24, and 48 hours after PHE. Hepatic blood flow was studied using hydrogen clearance in the operated, left HL (LHL) and in one of unoperated, middle HL (MHL). Hepatic oxygen tension (pO_2) was evaluated by polarography with a platinum electrode; data were corrected for the temperature coefficient. Studies were performed on postoperative days 3, 7 and 14 (posthyperoxia days 1, 4, and 11). **Results.** In normal animals, PHE stimulated blood flow in both studied hepatic lobes and decreased pO_2 only in the remaining LHL on postoperative days 3 and 7. On day 65 of CCl_4 administration, blood flow was reduced by 42% and 39%, respectively, in remaining LHL and MHL while pO_2 was reduced by 50%. These changes were not reversed by day 14 following the toxin withdrawal. PHE performed on day 65 of CCl_4 administration caused an increase in blood flow on postoperative days 3 and 7 only in MHL; however, on day 14, the blood flow decreased to the level of the end of toxin administration. This was associated with a brief normalization of the reduced pO_2 on postoperative day 7. In the remaining LHL of animals with chronic CCl_4 -induced hepatitis and PHE, values of blood flow and pO_2 did not change and remained below the normal level at 14 days after PHE. The HBO exposure of healthy rats with PHE abolished the stimulating effect of surgery on blood flow in both studied hepatic lobes, thereby normalizing pO_2 in the remaining LHL and decreasing pO_2 in MHL on days 3 and 7. This was reversed by postoperative day 14 due to the stimulating effect of hyperoxia on blood flow in this HL. In animals with combined injury of the liver, HBO stimulated blood flow in both studied HLs, thereby increasing pO_2 above the preoperative level; however, a complete recovery did not occur. The stimulating effect of HBO on blood flow in animals with combined injury remained by day 11 of the posthyperoxic period. **Conclusion.** A prolonged exposure to CCl_4 reduced the sensitivity of hepatic blood flow to the stimulating effect of PHE, which facilitated development of persistent hypoxia in both injured and uninjured HLs. Responses to HBO of blood flow and tissue pO_2 in operated liver directly depend on the state of liver at the moment of hyperoxia exposure.

Keywords: liver; blood flow; oxygen tension; hyperoxia; hepatitis; partial hepatectomy.

For citation: Savilov P.N. Hepatic blood flow and oxygen tension in different types of liver damage and hyperoxia. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimentalnaya Terapiya (Patological and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(2): 54-62. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.54-62

For correspondence: Pavel N. Savilov, Doctor of medical Sciences, Professor, anesthesiologist, offices «Operating unit with the chamber of reanimatology and intensive therapy», Tambov Regional State Institution «Tambopovskaya CRH», 4 ul. Polevaya, v. P.-Prigorodnoye, Tambov region, 393524, Russian Federation, e-mail: p_savilov@rambler.ru

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about the authors:

Savilov P.N.; <http://orcid.org/0000-0003-0506-8939>

Received 11.11.2019

Accepted 20.04.2020

Published 28.05.2020

Введение

Необходимым условием функционирования любого органа является оптимальное соотношение между потребностью в кислороде и его потреблением клетками в конкретных условиях [1, 2]. Важным показателем, характеризующим кислородный режим ткани является напряжение кислорода (pO_2) «который отражает подачу кислорода к местам утилизации и скорость потребления кислорода, которая при несоответствии кислородному запросу характеризует степень гипоксии ткани» [3]. Другим показателем, характеризующим степень кислородного обеспечения клетки, является тканевой кровоток [2, 3], нарушение которого является одним из ведущих звеньев в патогенезе тканевой гипоксии [4]. К методам устранения гипоксии относится гипербарическая оксигенация (ГБО) [5]. Однако ан-

тигипоксическое действие ГБО, основанное на повышении содержания в плазме крови растворённого кислорода, проявляется только в условиях барокамеры [4]. Между тем, возникает вопрос, как изменяется кислородный режим оксигенированной ткани в постгипероксическом периоде и как сочетается это с функциональной активностью её клеток.

Цель работы — изучение напряжения кислорода и кровотока в печени при её механическом, химическом, комбинированном поражении и применении на этом фоне ГБО.

Методика

Опыты проведены на 143 беспородных белых крысах (самках) массой 180–220г, разводимых в

виварии Воронежской государственной медицинской академии (потомство животных из питомника лабораторных РАМН(или РАН?) «Белый Мох»). Для эксперимента отбирали животных, прошедших 10-дневный карантин. Механическое повреждение печени вызывали частичной гепатэктомией (ЧГЭ), удаляя электроножом часть левой доли печени (15–20% от массы органа). Хронический тетрахлорметановый (CCl_4) гепатит моделировали подкожным (п/к) введением 0,1 мл 50% раствора CCl_4 на оливковом масле на 100г массы тела, через день в течение 65 сут с двумя двухнедельными перерывами между 6–7- и 13–14-й инъекциями [6]. Сразу после последней инъекции токсина одним животным делали лапаротомию («ложнооперированные» животные), другим – ЧГЭ в том же объёме, что и здоровым животным. ГБО проводили медицинским кислородом в режиме 3 ата, 50 мин, через 4–8, 24 и 48 ч после ЧГЭ соответственно. Работу с экспериментальными животными проводили в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными Приказом МЗ СССР от 12.08.77 г. (№ 755). Оперативные вмешательства (лапаротомия и частичная гепатэктомия) проводили под эфирным наркозом. Выведение животных из опыта осуществляли декапитацией под этиминаловым наркозом (40 мг/кг).

Объектом исследования служили оперируемая левая (ЛДП) и одна из неоперированных средняя (СДП) доля печени. Определяли печёночный кровоток (мл/с *кг) методом водородного клиренса [7] и напряжение кислорода (pO_2 , кПа) полярографическим методом [8] с поправкой на температурный коэффициент [9].

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ «Statistica 5.5» и «Microsoft Exel XP». Использовали параметрический t-критерий Стьюдента с коэффициентом Ньюмана-Кейлса для множественных сравнений [10]. Различия результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Лапаротомия у здоровых крыс не выявила статистически значимых изменений кровотока и pO_2 что позволило в качестве контроля влияния ЧГЭ у здоровых крыс использовать интактных животных на 3-и и 7-е сут после ЧГЭ отмечено достоверное увеличение кровотока в СДП (на 27% и 35% соответственно), тогда как в ЛДП увеличение кровотока (на 35%) отмечено только на 3-и сут после операции (табл. 1). Поскольку ЧГЭ у здоровых крыс вызывает увеличение притока к оперированному органу артериальной крови [11], то

полученные результаты указывают на развитие артериальной гиперемии в исследуемых долях печени, длительность которой зависит от наличия в них очага механической деструкции ткани.

С патофизиологической точки зрения, артериальная гиперемия есть защитно-приспособительная реакция организма, направленная на обеспечение дополнительным количеством кислорода повреждённой ткани при его повышенном потреблении её клетками. Если скорость потребления кислорода клетками преобладает над скоростью его доставки, то развивается гипоксия ткани [2], одним из признаков которой является снижение тканевого pO_2 [2.8]. Как показали наши исследования (табл. 1), увеличение кровотока в СДП не сопровождалось изменениями pO_2 артериальной крови к 14-м сут послеоперационного периода, тогда как в остатке ЛДП его величина на 3-и и 7-е сут после ЧГЭ была ниже нормы, соответственно, на 39% и 18% (табл. 1), т. е. имела место гипоксия данного участка оперированной печени. Причинами её развития в остатке ЛДП на фоне артериальной гиперемии являются активация в исследуемые сроки после ЧГЭ репаративных процессов в печени [12], фибробластов, включающихся в процесс заживления раневой поверхности [13] и купферовских клеток, которые, наряду с нейтрофилами и моноцитами [14], обеспечивают фагоцитоз и переваривание частей клеток ткани, погибших при коагуляционной деструкции.

Применение трёхдневного курса ГБО после ЧГЭ у здоровых крыс предотвращало увеличение ПКТ в обеих исследуемых долях печени в 1-ю нед послеоперационного периода, стабилизируя его в пределах нормы (табл. 1). Учитывая α -адреномиметические и β -адреноблокирующие свойства гипербарического кислорода [4], есть основания говорить о вазоконстрикторном эффекте гипероксии, как причине отсутствия увеличения кровотока в исследуемых долях печени в 1-ю нед послеоперационного периода.

Если вазоконстрикторное влияние ГБО на печёночный кровоток не зависело от расстояния до очага механической деструкции, то реакция pO_2 в остатке ЛДП и СДП на гипероксию была различной. В первом случае его величина на 3-и и 7-е сут послеоперационного периода, превышала аналогичный показатель неоксигенированных животных с ЧГЭ соответственно, на 40% и 28%, не отличаясь от нормы (табл. 1). С одной стороны, это связано со способностью гипероксии устранять отёк окolorаневой поверхности [15], облегчая диффузию кислорода из крови в ткань [13]. С другой, гипероксическая стимуляция фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов [15], что созда-

ёт условия для быстрой элиминации погибших клеток и продуктов их распада.

В СДП оксигенированных крыс с ЧГЭ на 3-и и 7-е сут после операции обнаружено снижение тканевого pO_2 на 22% и 18% относительно нормы (табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о формировании в СДП здоровых крыс после сочетанного применения ЧГЭ и ГБО постгипероксической гипоксии в результате преобладания в клетках этой доли скорости потребления кислорода над скоростью его доставки. Такое несоответствие связано не только с усилением репаративных процессов в оперированном органе под действием ГБО [4, 13, 15], но и сохранением на протяжении 11 сут постгипероксического периода стимулирующего влияния ГБО на функциональную активность гепатоцитов [17]. Поэтому, постгипероксическую гипоксию в СДП здоровых крыс при сочетанном применении ЧГЭ и ГБО следует рассматривать как гипоксию нагрузки, которая развивается при тяжёлой физической работе и у спортсменов [1, 3].

Постгипероксическая гипоксия может запускать новые адаптационные механизмы, направленные на повышение саногенного потенциала больного организма [18]. Поэтому нельзя исключить, что её сохра-

нение в СДП к 4-м сут постгипероксического периода (табл. 1) вызовет стимуляцию образования вазодилаторов в СДП, что объясняет отсроченное (на 35%) увеличение кровотока в СДП к 11-м сут постгипероксического периода на фоне нормализации в ней тканевого pO_2 (табл. 1).

В отличие от механического, длительное токсическое поражение печени CCl_4 приводило на 65-е сут введения гепатотоксина к снижению кровотока в ЛДП и СДП, соответственно, на 42% и 39. Это сопровождалось снижением в них pO_2 на 50% (табл. 2). Аналогичные результаты получены и другими исследователями [19]. Прекращение введения CCl_4 и контрольная лапаротомия (для визуальной оценки состояния печени в конце затравки) показало неоднозначные изменения кровотока и pO_2 в исследуемых долях печени в восстановительном периоде. Так к 14-м сут после отмены CCl_4 кровотока и pO_2 в ЛДП оставался статистически значимо ниже нормы (табл. 2). В СДП имело место кратковременное (на 3-и сут) после отмены токсина восстановление кровотока, не приводящее к нормализации в ней pO_2 , величина которого оставалась ниже нормы к 14-м сут восстановительного периода (табл. 2). Из этого следует, что помимо гемоди-

Таблица 1

Напряжение кислорода и кровотока в левой (ЛДП) и средней (СДП) долях печени крыс после частичной гепатэктомии (ЧГЭ) и гипербарической оксигенации (ГБО) (M ± m)

Показатели		Норма (10)	Фактор воздействия	Сутки после ЧГЭ / ГБО		
				3/1	7/4	14/11
pO_2	ЛДП	1,84±0,16	ЧГЭ	1,31 ± 0,25* (9)	1,50 ± 0,12* (9)	1,85 ± 0,21 (8)
			ЧГЭ+ГБО	1,84 ± 0,19* (8)	1,92 ± 0,18* (8)	1,88 ± 0,17 (8)
	СДП	1,84 ± 0,11	ЧГЭ	1,60 ± 0,18 (9)	2,01 ± 0,23 (9)	1,80 ± 0,16 (8)
			ЧГЭ+ГБО	1,44 ± 0,14* (8)	1,51 ± 0,11* (8)	1,88 ± 0,17 (8)
ПКТ	ЛДП	21,30±1,81	ЧГЭ	28,80 ± 1,68* (9)	25,60±1,56 (9)	21,80±1,75 (8)
			ЧГЭ+ГБО	20,40±1,65* (8)	19,80±1,78* (8)	23,40±1,84 (8)
	СДП	18,10±1,21	ЧГЭ	23,00±1,25* (9)	25,30±1,56* (9)	22,40±1,98 (8)
			ЧГЭ+ГБО	17,20±1,25* (8)	16,50±1,77* (8)	24,30±1,68* (8)

Примечание. * $p < 0,05$ – статистическая значимость различий с показателями нормы; * – с соответствующими показателями неоксигенированных животных с ЧГЭ. В скобках – количество животных по сериям опытов. pO_2 – напряжение кислорода (кПа); ПКТ (мл/с/кг) – кровотока в печени.

намических нарушений, в развитии гипоксии печени при хроническом CCl_4 – гепатите могут быть и другие причины, например, гипохромная анемия [20]. В свою очередь, снижение числа функционирующих синусоидов, включение шунтирующих сосудов и появление порто-печёчных анастомозов, выявленное при данной патологии [21], объясняет стойкое снижение кровотока в исследуемых долях печени после отмены CCl_4 (табл. 2).

Что касается кратковременной избирательной нормализации кровотока в СДП на 7-е сут после отмены CCl_4 (табл. 2), то оно может объясняться несколькими причинами. Во-первых, различной чувствительностью рецепторов сосудистого русла к метаболитам CCl_4 , которые, как известно, [22] вызывают спазм печёчных артериол и венул, а также отёк сфинктеров печёчных синусоидов. Во-вторых, следует отметить особенность портального кровоснабжения левой доли печени у крыс, получающей преимущественно кровь оттекающую от селезёнки [23], которая вовлекается в адаптивные процессы при поражении печени CCl_4 [24]. Гипоксия, развивающаяся в печени при хроническом CCl_4 -гепатите, нарушает аммиакдетоксикационную функцию гепатоцитов, которая не восстанавливается к 14-м сут после отмены CCl_4 [25].

После ЧГЭ на фоне хронического CCl_4 -гепатита кровотока в остатке ЛДП статистически значимо не отличался от уровня показателей конца затравки, ухудшаясь к 14-м сут послеоперационного периода до уровня 47% ниже нормы (табл. 2). В СДП животных с хро-

ническим CCl_4 -гепатитом кровотока на 3-и и 7-е сут после ЧГЭ превышал показатель конца затравки, соответственно, на 39% и 95%, находясь в пределах нормы, однако к 14-м сут послеоперационного периода он снижался до предоперационного уровня (табл. 2). Из этого следует, что при хроническом CCl_4 -гепатите чувствительность сосудистого русла печени к стимулирующему влиянию ЧГЭ сохраняется только в неповреждаемой при операции доле органа. Однако, это не предотвращает снижение кровотока к 14-м сут послеоперационного периода. Одной из причин этого является формирование при хроническом CCl_4 -гепатите обходных внепечёчных портокавальных анастомозов [21], что предотвращает увеличение притока портальной крови к печени на 14-е сут после ЧГЭ, которое наблюдается в аналогичные сроки после ЧГЭ у здоровых животных [11].

Как видно из табл. 2, у крыс с хроническим CCl_4 -гепатитом и ЧГЭ показатель pO_2 в остатке ЛДП к 14-м сут после операции статистически значимо не отличался от предоперационного уровня (конец затравки), оставаясь значимо ниже нормы. В СДП на 3-и и 7-е сут послеоперационного периода показатель pO_2 статистически значимо превышал аналогичный показатель как конца затравки, так и соответствующий показатель «ложнооперированных» животных; его нормализация отмечена только на 7-е сут послеоперационного периода (табл. 2). На 14-е сут после ЧГЭ величина тканевого pO_2 в СДП была на 30% ниже нормы, превышая на 40% аналогичный показатель конца затравки (табл.

Таблица 2

Напряжение кислорода и кровотока в левой и средней долях печени крыс с хроническим CCl_4 -гепатитом после частичной гепатэктомии, ($M \pm m$)

Показатели		Норма (10)	Конец затравки (8)		Сутки послеоперационного периода		
					3	7	14
pO_2	ЛДП	1,54±0,09	0,77±0,09*	ЛО	0,79±0,14* (8)	0,74 ±0,05* (8)	0,94±0,06* (8)
				ЧГЭ	0,98 ±0,15* (9)	0,92 ±0,19* (9)	0,94±0,06* (9)
	СДП	1,65 ±0,07	0,82±0,10*	ЛО	0,77±0,08* (8)	0,81±0,10* (8)	1,02±0,08* (8)
				ЧГЭ	1,11±0,11* (9)	1,68±0,11 (9)	1,15±0,10* (9)
ПКТ	ЛДП	22,30 ±1,91	12,90±2,22*	ЛО	16,50±1,90* (8)	13,01±1,06* (8)	14,10±1,53* (8)
				ЧГЭ	16,80±1,79* (9)	14,20±3,89* (9)	11,90±1,42* (9)
	СДП	19,50±0,81	11,80±0,34*	ЛО	17,30±1,50* (8)	12,60±1,47* (8)	12,10±1,99* (8)
				ЧГЭ	16,40±1,46* (9)	23,01±3,40* (9)	12,30±1,17* (9)

Примечание. Статистическая значимость ($p < 0,05$) различий: * – по отношению к норме;

^ – по отношению к концу затравки; * – по отношению к ложнооперированным животным; ЛО- «ложнооперированные» животные; остальные обозначения те же что в табл. 1.

2). Сопоставление полученных результатов, позволяет говорить о том, что кратковременное отсутствие гипоксии в СДП вызвано снижением потребления кислорода, которое усугубляется к 14-м сут послеоперационного периода. Неслучайно, снижение к этому сроку кровотока в СДП до уровня конца затравки не приводит к аналогичным изменениям pO_2 (табл. 2). Сохранение гипоксии в оставшейся после ЧГЭ части печени животных с хроническим CCl_4 -гепатитом объясняет нарушение аммиакдетоксикационной функции гепатоцитов [26] и прогрессирование эндогенной аммиачной интоксикации [27].

Если у животных с хроническим CCl_4 -гепатитом после ЧГЭ применялся трёхдневный курс ГБО, то в 1-е сут постгипероксического периода (3-и сут после ЧГЭ) кровотока в остатке ЛДП увеличивался на 39%, в СДП на 25% относительно контроля (рис. А). По сравнению с концом затравки кровотока увеличивался в остатке ЛДП на 80%, в СДП на 75 %, достигая уровня показателей нормы (табл. 3). К 4-м сут постгипероксического периода стимулирующее влияние ГБО на скорость кровотока в остатке ЛДП сохранялось (рис. Б), благодаря чему он существенно не отличался от нормы, превышая аналогичный показатель конца затравки на 42% (табл. 3). В СДП к этому сроку проявлялось отсроченное (как у здоровых крыс с ЧГЭ) ингибирующее действие ГБО на кровотока (рис. Б), который снижался до уровня конца затравки, становясь на 32% ниже нормы (табл. 3). На 11-е сут постгипероксического периода у оксигенированных крыс с комбинированным поражением печени кровотока в остатке ЛДП и СДП превышал аналогичный показатель животных контрольной серии, соответственно, на 86% и 25% (рис. В). Относи-

тельно конца затравки его увеличение составило, соответственно, 78% и 33%. Но если в ЛДП он был пределах нормы, то в СДП оставался ниже на 19% (табл. 3).

Сопоставление полученных результатов позволяет говорить о том, что комбинированное поражение печени (CCl_4 +ЧГЭ) изменяют реакцию печёночной гемодинамики на ГБО. Это проявляется гипероксической стимуляцией кровотока в оперированной печени в раннем (3-и сут) послеоперационном периоде, независимо от расстояния до очага механической деструкции ткани. Можно полагать, что в основе стимуляции кровотока лежит гипероксическая вазодилатация печёночных артериол, например, через стимуляцию образования NO. Что касается ослабления вазодилатационного эффекта ГБО в СДП животных с комбинированным поражением печени на 4-е сут постгипероксического периода, то это можно связать с активацией образования гепатоцитами мочевины [28], для которой субстратом, как и для NO, является аргинин. Неслучайно снижение повышенной аргиназной активности в гепатоцитах этих животных к 11-м сут постгипероксического периода [28] совпадает по срокам с восстановлением стимулирующего влияния ГБО на кровотока в СДП (рис. В).

Как видно из рис. А, в 1-е сут постгипероксического периода у оксигенированных крыс с комбинированным поражением печени величина pO_2 в остатке ЛДП и в СДП достоверно не отличалась от аналогичного показателя контрольной серии, тогда как по сравнению с концом затравки была увеличена только в СДП на 24%; по сравнению с нормой она была снижена в обеих исследуемых долях (табл. 3). На 4-е сут постгипероксического периода величина pO_2 в остатке ЛДП

Таблица 3

Напряжение кислорода и кровотока в печени оксигенированных крыс с частичной гепатэктомией на фоне хронического CCl_4 -гепатита, ($M \pm m$)

	Норма $n=10$	Конец затравки $n=8$	Сутки после операционного (постгипероксического) периода		
			3 (1) $n=8$	7 (4) $n=8$	14 (11) $n=8$
Оперируемая левая доля печени					
pO_2	1,54 ± 0,10	0,77 ± 0,09*	0,86 ± 0,06*	1,29 ± 0,16*	0,99 ± 0,10*
ПКТ	22,30 ± 1,91	12,90 ± 2,22*	23,30 ± 2,37*	18,30 ± 0,81*	23,01 ± 2,56*
Неоперируемая (средняя) доля печени					
pO_2	1,61 ± 0,07	0,82 ± 0,09*	1,02 ± 0,09**	1,23 ± 0,11**	1,29 ± 0,11**
ПКТ	19,50 ± 0,81	11,80 ± 0,40*	20,70 ± 0,98*	13,30 ± 0,86*	15,80 ± 1,48*

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с нормой; * – по сравнению с концом затравки; n – количество животных по сериям опытов. Остальные обозначения те же, что в табл. 1.

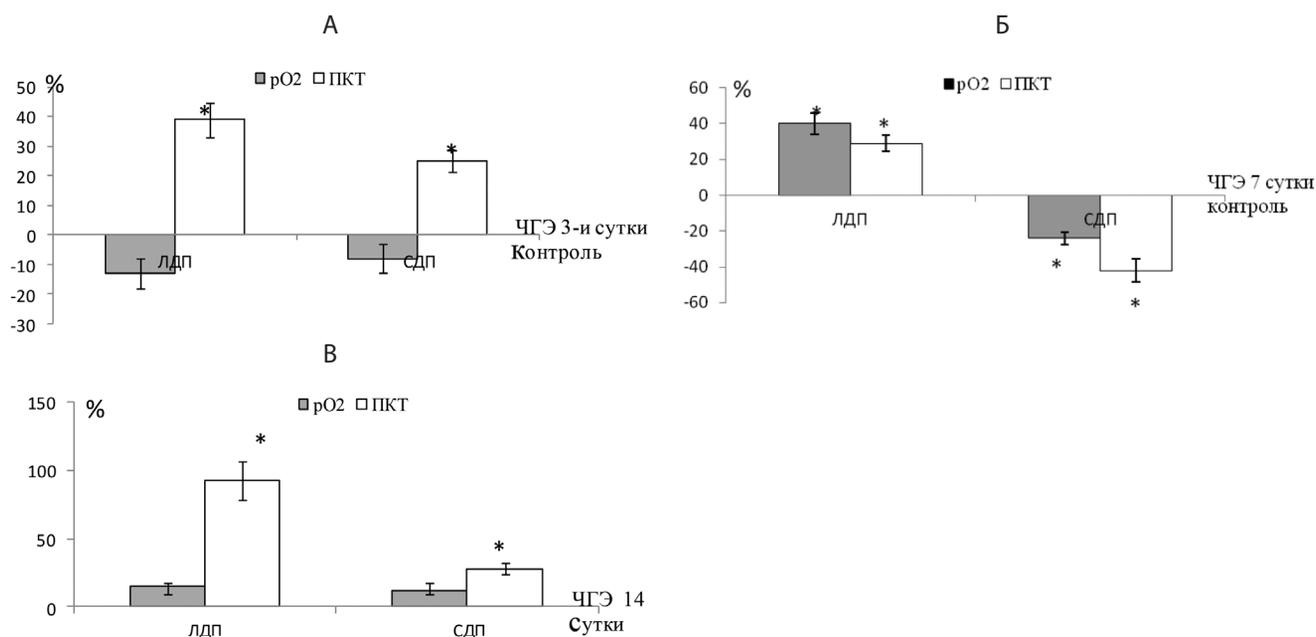
превышала контроль на 40%, тогда как в СДП была снижена на 23% (рис. Б). Относительно конца затравки её увеличение в остатке ЛДП и в СДП составило, соответственно, на 68% и 50%; но, если по сравнению с нормой величина pO_2 в остатке ЛДП достоверно не изменялась, в СДП была снижена на 24% (табл. 3). На 11-е сут постгипероксического периода у крыс с комбинированным поражением печени величина pO_2 в остатке ЛДП и СДП значимо не отличалась от аналогичного показателя контрольной серии (рис. В). По сравнению с концом затравки она была увеличена только в СДП на 57%, тогда как относительно нормы была снижена в остатке ЛДП и СДП, соответственно, на 36% и 20% (табл. 3).

Анализ результатов показал, что ГБО у крыс с комбинированным поражением печени, улучшая кровоснабжение повреждаемой и неповреждаемой долей печени не приводит к полному устранению в них гипоксии. Сопоставление динамики кровотока и pO_2 в постгипероксическом периоде позволяет говорить о значительном увеличении потребления кислорода гепатоцитами, в частности, в результате стимулирующего влияния ГБО на аммиакобевреживающую функцию гепатоцитов при комбинированном поражении печени [28]. Поэтому постгипероксическую гипоксию у ок-

сигенированных крыс с комбинированным поражением печени, можно также трактовать как гипоксию напряжения.

Таким образом, реакция кровотока и pO_2 печени на ЧГЭ зависит от функционального состояния органа на момент операционного воздействия. Длительное действие CCl_4 на организм снижает чувствительность печёночного кровотока к стимулирующему влиянию ЧГЭ на 65-е сут введения гепатотоксина. Это проявляется неспособностью ЧГЭ восстанавливать сниженный кровоток в оставшейся после резекции части ЛДП и неповреждаемой при операции СДП после кратковременной (на 7-е сут после операции) нормализации в ней кровотока. При хроническом поражении печени CCl_4 снижение кровотока в обеих изучаемых долях печени детерминирует снижение в них тканевого pO_2 . Применение ЧГЭ на фоне хронического CCl_4 -гепатита вызывает лишь кратковременное улучшение сниженного кровотока в неповреждаемой при операции СДП, способствуя ухудшению кровотока в остатке ЛДП, не устраняя гипоксию поражённой CCl_4 печени.

ГБО, применённая после ЧГЭ, выступает в роли адаптогенного регулятора реакции печёночного кровотока в ответ на механическое повреждение печени. При этом гипероксическое влияние на гемодинамику



оперированной печени находится в прямой зависимости от того на каком фоне осуществляется оперативное воздействие. Предотвращая увеличение кровотока в оперированной печени здоровых крыс, ГБО устраняет развитие гипоксии в остатке ЛДП, но при этом содействует формированию постгипероксического гипоксии в первые 4 сут постгипероксического периода в СДП. У животных с комбинированным поражением печени гипербарический кислород проявляет стимулирующее влияние на печёночный кровоток. Оно наиболее выражено в остатке ЛДП и сохраняется к 11-м сут постгипероксического периода. ГБО при комбинированном поражении печени не устраняет имеющуюся на момент её применения гипоксию, но содействует улучшению кислородного режима печени по сравнению с предоперационным уровнем.

Благодарность. Считаю своим долгом выразить глубокую признательность моему учителю заслуженному деятелю науки РСФСР **Аполлинарию Николаевичу Леонову** за возможность проведения, описанных в данной статье исследований в лаборатории его кафедры патологической физиологии Воронежской государственной медицинской академии и ценные советы при обсуждении полученных результатов.

Литература

- Колчинская А.З. О классификации гипоксических состояний *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1981; 4: 3-10.
- Лябах Е.Г. *Кислородные режимы и их регулирование в работающей мышце*. Киев: ин-т Кибернетики АН УССР, 1990.
- Rotter E., Groom A. The Krogh cylinder geometry is not appropriate for modelling O₂ transport in contracting skeletal muscle *Oxygen Transport to tissue: Proc. 5th Intern. Symp. Detroit-N.Y.* 1983: 253-8.
- Леонов А.Н. *Гипероксия. Адаптация. Саногенез*. Воронеж: ВГМА, 2006.
- Руководство по гипербарической оксигенации*. (Ред. С.А. Байдин, А.Б. Граменецкий, Б.А. Рубинчик). М.: Медицина, 2008.
- Саркисов Д.С., Рубецкой Л.С. *Пути восстановления цирротически изменённой печени*. М.: Медицина, 1965.
- Гречин В.В. Изучение локального кровотока в глубоких структурах головного мозга. В кн. *Методы клинической физиологии*. Л.: Наука, 1977.
- Березовский В.А. *Напряжение кислорода в тканях животных и человека*. Киев: Наукова Думка, 1975.
- Прохончуков А.А., Логинова А.А., Жилина Н.А. *Функциональная диагностика в стоматологической практике*. М.: Медицина, 1980.
- Гланц С.А. *Медико-биологическая статистика*. (Пер. с англ.). М.: Медицина, 1999.
- Ungvary J., Bars T., Hunda P.A. Regeneration of the hepatic arterial system after partial hepatectomy. *Acta. Morf. Hung.* 1977; 23(3-4): 275-82.
- Солопаев Б.П. *Регенерация нормальной и патологически изменённой печени*. Горький: Верхне-Волжское из-во, 1980.
- Hunt T.K., Zederfeldt B., Goldstick T.R. Oxygen and healing. *Am. J. Surg.* 1969; 118: 521-5.
- Маянский Д.Н., Щербаков В.И., Колягина Т.Г. Зависимость моноцитарной инфильтрации печени от пролиферации гепатоцитов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1984; 5: 621-3.
- Niinikoski J., Henghan G., Hunt T.K. Oxygen tensions in human wounds. *J. Surg. Res.* 1972; 12: 77-82.
- Савилов П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на фагоцитозстимулирующую функцию оперированной печени. *Общая реаниматология*. 2008; 4(5): 40-4.
- Савилов П.Н. Гипербарическая кислородная терапия нарушения обезвреживания аммиака в оперированной печени. *Анестезиология и реаниматология*. 1996; 5: 64-7.
- Савилов П.Н. Эффекты гипероксического последствия и постгипероксическое состояние организм. *Бюллетень гипербарической биологии и медицины*. 2006; 14(1-4): 21-51.
- Broelch Ch., Hopper J., Kessler M. *Oxygen supply to the cirrhotic Liver following varicus porta caval shunt proceeds*. Oxygen transport tissue III Plenum N.Y. and London, 1977: 633-41.
- Ульямов М.И., Слета И.В., Ступин И. Картина крови после криодеструкции и при экспериментальном циррозе печени. В кн: *Экспериментальное и клиническое обоснование методов криомедицины*. Харьков, 1988: 49-53.
- Гранов А.А., Мазо М.И., Вешетина С.М., Петровичев Н.Н. Изменение микроциркуляции и функциональной способности купферовских клеток печени при экспериментальном гепатите *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1977; 1: 29-31.
- Koo A., Liang I.S., Cheng K.K. Adrenergic mechanism in the hepatic microcirculation in the rat *Quart. J. Exp. Physiol.* 1977; 62(8): 199-208.
- Фишер А. *Физиология и экспериментальная патология печени*. Будапешт, 1961.
- Савилов П.Н. Азотистый метаболизм в селезёнке при хроническом тетрахлорметановом гепатите. *Биологический журнал Армении*. 2015; 67(4): 58-64.
- Савилов П.Н. Состояние аммиакобезвреживающей функции печени при хроническом активном гепатите. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2004; 1: 24-6.
- Савилов П.Н. Влияние частичной гепатэктомии на аммиакдетоксикационную функцию печени при хроническом тетрахлорметановом гепатите. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(2): 61-6. (in Russian)
- Савилов П.Н., Молчанов Д.В. Резекция печени изменяет механизмы выведения аммиака почками у крыс с хроническим тетрахлорметановым гепатитом *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(3): 72-9.
- Савилов П.Н., Яковлев В.Н., Леонов А.Н. Роль гипербарической оксигенации в механизмах детоксикации аммиака при резекции печени на фоне хронического гепатита *Анестезиология и реаниматология*. 1994; 6: 31-4.

References

- Kolchinskaya A.Z. On classification of hypoxic *Patologicheskaya Fizyologiya I Experimentalnaya Terapiya*. 1981; 4: 3-10. (in Russian)
- Lyabakh E.G. *Oxygen regimes and their regulation in working muscle. [Kislorodnye rezhimy i ikh regulirovanie v rabotayutshey mishtse]*. Ky-

- iv: Institute of Cybernetics of the USSR Academy of Sciences 1990. (in Ukrainian)
3. Rotter E., Groom A. *The Krogh cylinder geometry is not appropriate for modelling O₂ transport in contracting skeletal muscle*. Oxygen Transport to tissue: Proc. 5th Intern. Symp. Detroit-N.Y. 1983: 253-8.
 4. Leonov A.N. *Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis. [Ghiperoxiya. Adaptatsiya. Sanogenes]*. Voronezh: VSMA, 2006. (in Russian)
 5. *Manual of hyperbaric medicine. [Rukovodstvo po giperbaricheskoj meditsine]* (Ed. S.A. Baydin, A.B. Gramenetskiy, B.A. Rubinchik), Moscow: Meditsina, 2008. (in Russian)
 6. Sarkisov D.S. Rubetskoy L.S. *Recovery path cirrhotically changed liver. [Puti vosstanovleniya tsirroticheskoi izmenyonnoy pecheni]*. Moscow: Meditsina, 1965. (in Russian)
 7. Grechin V.V. Study of local blood flow in deep structures and cerebral cortex. In the book "Methods of clinical neurophysiol". [Izucheniye lokal'nogo krovotoka v glubokikh strukturakh golovnogogo mozga. V kn. Metody klinicheskoy fiziologii]. Leningrad: Science, 1977: 163-76. (in Russian)
 8. Berezovsky V.A. Oxygen Tension in animal and human tissues. [Napryazheniye kisloroda v tkanyakh zhyvotnykh i cheloveka]. Kyiv: Naukova Dumka, 1975. (in Ukrainian)
 9. Prokhonchukov A.A., Loginova N.K., Zhilina N.Ah. Functional diagnostics in dental practice [Funktionalnaya diagnostika v stomatologicheskoy praktike]. Moscow: Meditsina, 1980. (in Russian)
 10. Glantz St.A. *Primer of Biostatistics N.Y.*: McGraw-Hill Inc, 1994.
 11. Ungvary J., Bars T., Hunda P.A. Regeneration of the hepatic arterial system after partial hepatectomy. *Acta. Morf. Hung.* 1977; 23(3-4): 275-82.
 12. Solopaev B.P. *Regeneration of normal and pathologically changed liver. [Regeneratsiya normalnoy i patologicheskoi izmenyonnoy pecheni]*. Gorkiy: Verkhne-Voljskoye isdatelstvo. 1980. (in Russian)
 13. Hunt T.K., Zederfeldt B., Goldstick T.R. Oxygen and healing. *Am. J. Surg.* 1969; 118: 521-5.
 14. Mayansky D.N., Shcherbakov V.I., Kolyaghina T.G. Dependence of monocyte infiltration of the liver from the proliferation of hepatocytes. *Bulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny.* 1984; 5: 621-3. (in Russian)
 15. Niinikoski J., Henghan G., Hunt T.K. Oxygen tensions in human wounds. *J. Surg. Res.* 1972; 12: 77-82.
 16. Savilov P.N. Effect of hyperbaric oxyation on phagocytosis-stimulating function of the operated rat liver. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2008; 4(5): 40-4.
 17. Savilov P.N. Hyperbaric oxygen therapy disorders of ammonia neutralization in the operated liver. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1996; 5: 64-7. (in Russian)
 18. Savilov P.N. Effects of hyperoxic aftereffect and the posthyperoxique condition of the body. *Bulleten giperbaricheskoy biologii i meditsiny.* Voronezh, 2006; 14(1-4): 21-51.
 19. Broelch Ch., Hopper J., Kessler M. *Oxygen supply to the cirrhotic Liver following varicus porta caval shunt proceeds*. Oxygen transport tissue III Plenum N.Y. and London, 1977: 633-41.
 20. Ulyamov M.I., Sleta I.V., Stupin I.N. Picture of blood after cryoablation and in experimental liver cirrhosis In the book *Experimental and clinical justification of methods cryomedicine. [Experimentalnoye i klinicheskoye obosnovanie metodov kriomeditsiny]*. Kharkov. 1988: 49-53. (in Ukrainian)
 21. Granov A.A., Maso M.I., Veshetina S.M., Petrovichev N.N. Changes in microcirculation and functional ability of Kupfer liver cells in experimental hepatitis. *Patologicheskaya Fiziologiya I Experimentalnaya Terapiya.* 1977; 1: 29-31. (in Russian)
 22. Koo A., Liang I.S., Cheng K.K. Adrenergie mechanism in the hepatic microcirculation in the rat *Quart. J. Exp. Physiol.* 1977; 62(8): 199-208.
 23. Fisher A. *Physiology and experimental pathology of the liver*. Budapest, 1961. (in Hungary)
 24. Savilov P.N. The impact of liver resection on the nitrogen metabolism of the spleen in chronic tetrachlorcarbon hepatitis. *Biological journal of Armenia.* 2015; 67(4): 58-64.
 25. Savilov P. N. State ammonium-detoxications function of liver in chronic active hepatitis *Patologicheskaya Fiziologiya I Experimentalnaya Terapiya.* 2004; 1: 24-6. (in Russian)
 26. Savilov P.N. Influence of partial hepatectomie on liver on ammonium-detoxications function of liver in chronic tetrachlorcarbon hepatitis *Patologicheskaya Fiziologiya I Experimentalnaya Terapiya.* 2017; 61(2): 61-6. (in Russian)
 27. Savilov P.N. Molchanov D.V. Liver resection transforms mechanisms of renalammonia excretion in rats with chronic tetrachlormethane-induced hepatitis *Patologicheskaya Fiziologiya I Experimentalnaya Terapiya.* 2018; 62(3): 72-9. (in Russian)
 28. Savilov P.N., Yakovlev V.N., Leonov A.N. The role of hyperbaric oxygenation in the mechanisms of detoxification of ammonia in liver resection on the background of chronic hepatitis. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1994; 6: 31-4. (in Russian)

Сведения об авторе:

Савилов Павел Николаевич, доктор мед. наук, проф., врач анестезиолог-реаниматолог отделения «анестезиологии-реанимации» ТОГБУЗ «Тамбовская ЦРБ», e-mail: p_savilov@rambler.ru