

ЦИТОМОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ ПАРЕНХІМИ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ ГІПО- ТА ГІПЕРОКСИЧНИХ ГАЗОВИХ СУМІШЕЙ

Березовський В.Я., Янко Р.В.

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Березовський В.Я., Янко Р.В. Цитоморфометричні зміни паренхіми печінки під впливом гіпо- та гіпероксичних газових сумішей // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, №1. – С. 14-18.

Досліджували вплив гіпоксичних та гіпероксичних газових сумішей на цитоморфометричні показники фізіологічної регенерації і функціональної активності паренхіми печінки молодих щурів. Показано, що після завершення 28-ми добового експерименту у щурів, які дихали гіпоксичною газовою сумішшю (12% кисню в азоті), збільшується кількість гепатоцитів (особливо двоядерних) у полі зору мікроскопа, зростає кількість ядерців в ядрах гепатоцитів, збільшується ядерно-цитоплазматичне і ядерцево-ядерне співвідношення. В той же час вплив гіпероксичної газової суміші (40% кисню) призводить до зниження цих показників, тим самим вказуючи на пригнічення функціональної і регенеративної здатності гепатоцитів. Зроблено висновок, що гіпоксична газова суміш підвищує функціональну активність і фізіологічну регенерацію (на внутрішньоклітинному рівні) паренхіми печінки молодих тварин.

Ключові слова: гіпоксична газова суміш, гіпероксична газова суміш, фізіологічна регенерація, паренхіма печінки.

Березовский В.А., Янко Р.В. Цитоморфометрические изменения паренхимы печени под влиянием гипо- и гипероксических газовых смесей // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, №1. – С. 14-18.

Исследовали влияние гипоксических и гипероксических газовых смесей на цитоморфометрические показатели физиологической регенерации и функциональной активности паренхимы печени молодых крыс. Показано, что после завершения 28-ми суточного эксперимента у крыс, которые дышали гипоксической газовой смесью (12% кислорода в азоте), увеличивается количество гепатоцитов (особенно двоядерных) в поле зрения микроскопа, возрастает количество ядершек в ядрах гепатоцитов, увеличивается ядерно-цитоплазматическое и ядершко-ядерное соотношения. В то же время влияние гипероксической газовой смеси (40% кислорода) приводит к снижению данных показателей, тем самым указывая на угнетение функциональной и регенераторной способности гепатоцитов. Сделан вывод, что гипоксическая газовая смесь повышает функциональную активность и физиологическую регенерацию (на внутриклеточном уровне) паренхимы печени молодых животных.

Ключевые слова: гипоксическая газовая смесь, гипероксическая газовая смесь, физиологическая регенерация, паренхима печени.

Berezovskiy V.A., Yanko R.V. Influence of hypoxic and hyperoxic gas mixtures on the cytomorfometric indexes of liver parenchyma // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, №1. – С. 14-18.

Investigated influence hypoxic and hyperoxic gas mixtures on the cytomorfometric indexes of physiological regeneration and functional activity of young rats liver parenchyma. It is shown that after completion 28th day's experiment for rats, which breathed hypoxic gas mixture (12% oxygen in nitrogen), the increase of the amount of karyonucleus and binuclear hepatocytes, nucleocytoplasmic and nucleolar-nuclear correlation testify too. At the same time influence of hyperoxic gas mixture (40% oxygen) are results in the decline of these indexes, specifying the same on oppressing of functional and regenerator hepatocytes ability. Drawn conclusion, that hypoxic gas mixture increase functional activity and physiological regeneration (incells level) of young animals liver parenchyma.

Key words: hypoxic gas mixtures, hyperoxic gas mixtures, physiological regeneration, liver parenchyma.

Вступ. Забруднення довкілля є однією з причин погіршення здоров'я, поширення ряду захворювань населення земної кулі, у тому числі і України. Такі токсичні речовини, як промислові отрути, пестициди, солі важких металів, синтетичні лікарські сполуки погіршують детоксикаційну функцію печінки. Забруднення внутрішнього середовища викликає морфологічні зміни мембран та органел гепатоцитів, в яких зосереджені молекулярні механізми адаптації клітин до умов існування. Зміни цих умов впливають на процеси фізіологічної та репаративної регенерації.

З'ясування особливостей процесів регенерації у різних тканинах та органах є одним з актуальних напрямків сучасних фізіологічних та біомедичних досліджень. З огляду на прогресивне збільшення у світі кількості осіб з патологічними змінами різного генезу у паренхімі печінки, провідного значення набуває вивчення пускових механізмів і шляхів інтенсифікації процесів, які забезпечують фізіологічну регенерацію печінки.

Побічні ефекти, ускладнення та алергічні ре-

акції, що ініціюються медикаментозною терапією, а також недостатня її ефективність спонукають до пошуку нових, немедикаментозних методів лікування. Одним з можливих шляхів активації фізіологічних процесів у печінці може бути дихання повітрям або газовими сумішами з дозованим парціальним тиском кисню. Так, показано позитивну дію газової суміші зі зниженим парціальним тиском кисню у підвищенні неспецифічної резистентності організму, поліпшенні системної і регіональної геодинаміки та мікроциркуляції, оптимізації стану антиоксидантної, імунної та нейроендокринної системи тощо [2, 4, 10, 12].

Найвні в літературі дані, присвячені вивченню впливу газових сумішей зі зниженим чи підвищеним вмістом кисню на функціональний і регенераторний стан печінки не тільки малочисельні, але і суперечливі. Тому, метою нашої роботи було дослідити та порівняти (за цитоморфометричними показниками) вплив гіпоксичних або гіпероксичних газових сумішей на інте-

нсивність процесів фізіологічної регенерації та функціональної активності паренхіми печінки.

Матеріали і методи. Експеримент було здійснено на 24 щурах-самцях лінії Вістар віком 3 місяці. Щурів утримували в умовах виварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води.

До початку експерименту було сформовано 3 рандомізовані групи тварин:

I – контрольна група щурів;

II – тварини, для дихання гіпоксичною газовою сумішшю;

III – щури, для дихання гіпероксичною газовою сумішшю.

Гіпоксичну газову суміш (12% кисню в азоті) тваринам подавали за допомогою апарату гірського повітря «Борей» в переривчастому режимі: 10 хвилин деоксигенація і 10 хвилин реоксигенація протягом 4 годин щодня. Сумарна тривалість дихання гіпоксичною газовою сумішшю була 2 години на день. Щурам III групи подавали гіпероксичну газову суміш, що містила 40% кисню, протягом 1 години щодня. При отриманні нормобаричної гіпоксичної та нормобаричної гіпероксичної газової суміші тварини знаходились в герметичній камері. Загальна тривалість експерименту становила 28 діб. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [14].

Для морфологічних досліджень брали тканину з правої і лівої бокових долей печінки. Фіксацію тканини печінки проводили в рідині Бюена, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та діоксані (замінник 100% спирту). Зневоднені зразки тканини печінки заливали в парафін, з яких потім робили парафінові зрізи завтовшки 5-6 мкм. Парафінові зрізи фарбували за традиційною методикою – гематоксином Бемера та еозином. Пофарбовані зрізи заклали в канадський бальзам [5].

Гістологічні препарати аналізували на світлооптичному мікроскопі (фірми «ЛОМО»). За допомогою цифрової фотокамери «Olympus» робили мікрофотографії отриманих зрізів, переносили їх до бази комп'ютера, де і здійснювали цитоморфометрію за допомогою комп'ютерної програми IMAGE J.

На гістологічних препаратах підраховували кількість гепатоцитів в полі зору мікроскопа. Поле зору мікроскопа в наших дослідженнях (об'єктив 40, окуляр 10) приймали за умовну одиницю площі, в якій рахували кількість гепатоцитів. Гепатоцити рахували у полі зору та по межі верхнього та правого сектору у 90°. Клітини по нижній і лівій межі поля зору мікроскопа не підраховували (по аналогії з рахувальною рамкою). Для отримання статистичних даних рахували кількість клітин в 10 полях зору мікроскопа. Підраховували кількість ядерць в ядрах гепатоцитів, вимірювали площу клітин, їх цито-

плазми і ядер, а також відстань між суміжними ядрами гепатоцитів. Всі цитоморфометричні виміри проводили при збільшенні в 400 разів [1]. Морфологічним критерієм активації фізіологічної регенерації та функціональної діяльності паренхіми печінки вважали збільшення ядерно-цитоплазматичного та ядерцево-ядерного співвідношення, зростання кількості ядерць в ядрах гепатоцитів та кількості двоядерних гепатоцитів тощо.

Статистичну обробку одержаних цитоморфометричних даних здійснювали методами варіаційної статистики. Вірогідність різниці між контрольними і експериментальними групами оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Вірогідною вважали різницю між порівнюваними групами при $P < 0,05$. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Excel (Microsoft, USA) на PC Celeron.

Результати досліджень та їх обговорення. Показано, що маса печінки тварин дослідних груп, після 28-ми добового експерименту, була дещо меншою від маси печінки контрольних тварин. А саме, після впливу гіпоксичної газової суміші маса печінки була меншою на 9%, а після дихання гіпероксичною газовою сумішшю – на 6% порівняно з масою печінки контрольної групи тварин. Зменшення маси печінки дослідних груп щурів можливо пов'язане зі стресовим станом, який виникає на початку впливів газових сумішей з різним парціальним тиском кисню (гіпо- та гіпероксична газові суміші за природою є м'якими стресогенними факторами).

Тварини обох досліджуваних груп – ті, які зазнавали дії гіпоксичної газової суміші ($P_{O_2} = 90$ мм. рт. ст.) та ті, яких піддавали впливу гіпероксичної газової суміші ($P_{O_2} = 300$ мм. рт. ст.), зберігають фізіологічну структуру паренхіми печінки. Структурні межі ацинусів не чітко виражені, трабекули рівні, некрозів не виявлено. Гепатоцити з добре вираженою плазматичною мембраною. Для ілюстрації на рис. 1 наведено мікрофотографії печінки 3-місячного контрольного та піддослідного щура. Останнього піддавали впливу гіпоксичної газової суміші у переривчастому режимі 4 години щодня, протягом 28 діб.

У дослідних групах тварин, на відміну від контролю, гепатоцити мали меншу площу поперечного перерізу, меншу площу цитоплазми та ядра. Так, у печінці 3-місячних щурів, після впливу гіпоксичної газової суміші, гепатоцити були дрібно розміру. Площа їх поперечного перерізу була на 41% ($P < 0,05$) меншою від площі гепатоцитів контролю. Ядра округлої форми, середнього та великого розміру, займають центральне положення в клітині, подекуди розміщуються і ексцентрично. Середня арифметична площа ядра, в порівнянні з площею ядер у контрольної групи, була на 27% меншою. Іноді ядра займають більшу половину об'єму цитоплазми. Ядерна мембрана повністю збережена, має чіткі контури. Цитоплазма рівномірно рожево забарвлена. Площа поперечного перерізу цитоплазми є меншою на 44% ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем.

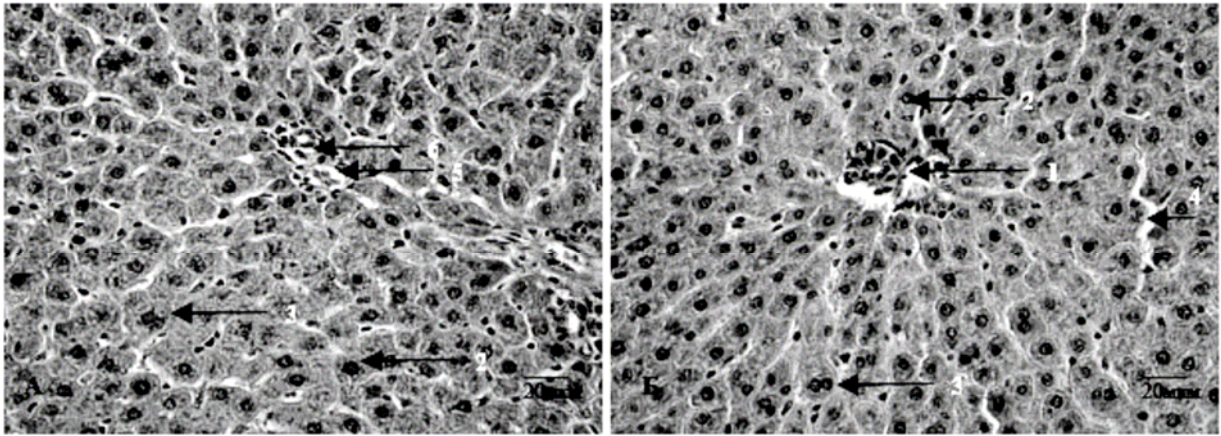


Рис. 1. Мікрофотографія печінки 3-місячного щура контрольної групи (А) та щура, який зазнавав впливу гіпоксичної газової суміші (Б): 1). центральна вена; 2). одноядерний гепатоцит; 3). дво-ядерний гепатоцит; 4). синусоїди; 5). венула; 6). жовчний протік. Фарб. гематоксилін-еозин. $\times 400$.

Тварини, які дихали газовою сумішшю з підвищеним вмістом кисню, мали гепатоцити неправильної форми, середнього розміру. Площа поперечного перерізу гепатоцита в середньому становила 308 мкм², що є на 13% меншим за показник контрольної групи. Ядра гепа-

тоцитів округлої форми, середнього розміру, з площею на 15% меншою від такого ж показника контрольної групи. Цитоплазма має поодинокі вclusions та вакуолі, її площа менша (на 13%) від цитоплазми контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1. Середня площа гепатоцита, його ядра та цитоплазми після впливу гіпо- та гіпероксичних газових сумішей (мкм², $M \pm m$)

Показники	S гепатоцита	S ядра	S цитоплазми
Контроль, n=8	354±18,44	48±2,25	306±13,62
Гіпоксична газова суміш, n=8	207±21,57*	35±1,12*	172±10,46*
Гіпероксична газова суміш, n=8	308±21,06	41±2,40	267±19,70

* - $P < 0,05$ – вірогідність порівняно з контролем.

При визначенні ядерно-цитоплазматичного співвідношення (ЯЦС) (відношення площі поперечного перерізу ядра до площі цитоплазми) ми виявили деяку розбіжність в отриманих показниках між групами тварин, що зазнавали впливу гіпо- та гіпероксичних газових сумішей. Так, у групі тварин, які отримували гіпоксичну газову суміш, спостерігали вірогідний зсув (на 25%) ядерно-цитоплазматичного співвідношення на користь ядра (рис. 2).

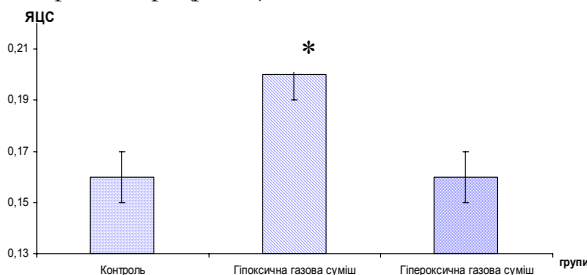


Рис. 2. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення гепатоцитів контрольної та дослідних груп щурів. * $P < 0,05$ – вірогідність порівняно з контролем.

При дії гіпероксичної газової суміші ядерно-цитоплазматичне співвідношення залишалось на рівні контрольних значень (рис. 2). Зростання ядерно-цитоплазматичного співвідношення може свідчити про підвищення функціональної і синтетичної активності клітини, а також може

вказувати на підготовку клітини до мітозу [18].

Виявлено тенденцію до збільшення загальної кількості і кількості одноядерних гепатоцитів в полі зору мікроскопа тварин, що дихали газовими сумішами, як зі знизженим, так і з підвищеним рівнем парціального тиску кисню (табл. 2). Зростання загальної кількості гепатоцитів в полі зору мікроскопа у піддослідних тварин пов'язано з тим, що клітини мають менший розмір (площу поперечного перерізу) і в результаті цього їх більше розміщується в одиниці виміру поля зору мікроскопа. Таким чином, питома площа цитоплазматичної мембрани по відношенню до об'єму клітини збільшується. Це може відігравати позитивну роль у швидкості дифузії кисню в цитоплазму. Аналогічний процес зменшення розмірів еритроцитів та збільшення їх питомої поверхні зафіксовано у високогірних тварин, які постійно дихають повітрям з низьким парціальним тиском кисню. Така реакція типова для процесів адаптації організму до стану гіпоксії, яка стимулює фізіологічну регенерацію [7].

При репаративній регенерації, як відомо, збільшення кількості гепатоцитів є прямим показником активації процесів регенерації. Так, наприклад, після видалення $2/3$ маси тканин печінки понад 30% гепатоцитів вступають в мітотичний поділ [16]. В нормально функціонуючій печінці мітотичним шляхом ділиться незначна кількість гепатоцитів. Так, Брюез і Мербл (1937)

показали, що в печінці дорослих білих щурів зустрічається один мітоз на 10-20 тис. гепатоцитів. Фізіологічна регенерація гепатоцитів у звичайних умовах відбувається переважно на внутрішньоклітинному рівні, що проявляється у гіперплазії чи гіпертрофії органел клітини [6].

Для печінки всіх ссавців характерна наявність певної кількості двоядерних та багатоядерних гепатоцитів. Кількість двоядерних клітин змінюється протягом життя тварини. У дорослих тварин і людини двоядерні гепатоцити зустрічаються постійно, однак їх відсоток по відношенню до всієї кількості клітин може варіювати. Двоядерні гепатоцити утворюються і зникають протягом життєдіяльності організму. Існують різні механізми деградації ядер двоядерних клітин. Двоядерна клітина може перетворюватися в одноядерну одним із трьох варіантів: шляхом загибелі одного із двох ядер, шляхом

розділення клітини або ж шляхом злиття двох ядер з утворенням клітини з великим ядром. Двоядерні гепатоцити, по суті, є поліплоїдними, так як два диплоїдні ядра за вмістом ДНК рівні одному тетраплоїдному ядру одноядерної клітини. Більшість авторів вважають, що збільшення кількості двоядерних гепатоцитів свідчить про посилення інтенсивності регенерації паренхіми печінки на внутрішньоклітинному рівні [6, 8].

В проведених дослідженнях показано, що після впливу гіпоксичної газової суміші кількість двоядерних гепатоцитів зросла вдвічі, порівняно з контролем. А після дії гіпероксичної газової суміші кількість двоядерних гепатоцитів в полі зору мікроскопа залишалася на рівні контрольних значень (табл. 2). Відстань між ядрами суміжних гепатоцитів у тварин контрольної і дослідної групи не мала вірогідних розбіжностей.

Таблиця 2. Кількість гепатоцитів в полі зору мікроскопа 3-місячних щурів, які зазнавали впливу гіпо- та гіпероксичної газової суміші ($M \pm m$)

Група	Кількість гепатоцитів		
	Загальна кількість	Одноядерні	Двоядерні
Контроль, n=8	133±2,8	130±2,9	3±0,5
Гіпоксична газова суміш, n=8	153±4,61	147±4,66	6±0,7*
Гіпероксична газова суміш, n=8	155±2,8	152±2,8	3±0,8

* - $P < 0,05$ – вірогідність порівняно з контролем.

Зміни ядерець, за даними спеціальної літератури, мають істотне значення в морфофункціональній оцінці стану клітини, оскільки з ядерцями пов'язані процеси транскрипції і трансформації рибосомальної РНК (Р-РНК) [11]. Розміри і структура ядерець у більшості випадків корелюють з інтенсивністю клітинного білкового синтезу, що виявляється біохімічними методами. Збільшення розмірів (гіпертрофія) і кількості (ампліфікація) ядерець свідчить про підвищення їх функціональної активності. Утворена в ядерці рибосомальна РНК транспортується в цитоплазму через пори внутрішньої ядерної мембрани. Інтенсивний синтез білку в таких випадках підтверджується збільшенням кількості рибосом ендоплазматичної мережі. Ампліфікація ядерець може вказувати і на активацію фізіологічної регенерації гепатоцитів на внутрішньоклітинному рівні [9].

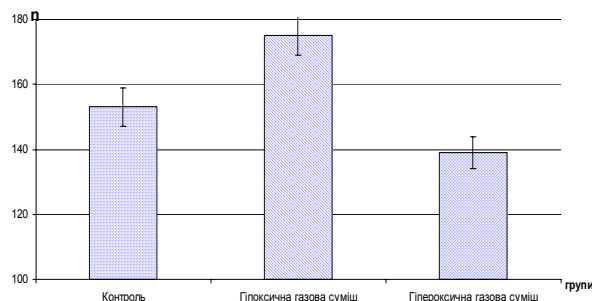


Рис. 3. Кількість ядерець в ядрах гепатоцитів контрольної та дослідних груп щурів.

Варто звернути увагу на те, що у тварин, які дихали гіпоксичною газовою сумішшю, кількість ядерець в ядрах гепатоцитів зросла на 14% порівняно з контролем. При впливі гіпероксичної газо-

вої суміші виявлено тенденцію до зниження чисельності ядерець в ядрах гепатоцитів (рис. 3).

Певні розбіжності при впливі різних газових сумішей ми виявили і в ядерцево-ядерному співвідношенні (ЯЯС). Це – відношення загальної суми площ ядерець в ядрі до площі ядра. Так, в групі щурів, що дихали гіпоксичною газовою сумішшю ядерцево-ядерне співвідношення вірогідно зросло на 47% порівняно з контролем. Після впливу газової суміші з підвищеним парціальним тиском кисню цей показник був менший від контролю на 17% ($P < 0,05$) (рис. 4).

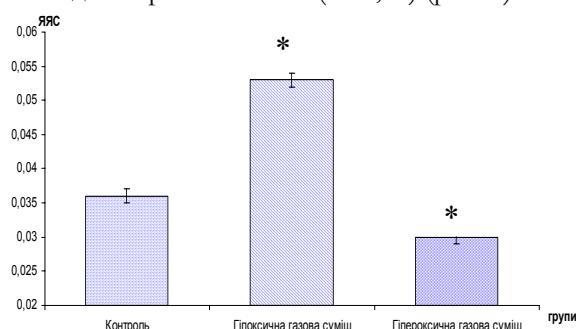


Рис. 4. Ядерцево-ядерне співвідношення гепатоцитів контрольної та дослідних груп щурів. * $P < 0,05$ – вірогідність порівняно з контролем.

Збільшення числа ядерець і ядерцево-ядерного співвідношення в ядрах гепатоцитів тварин, що отримували гіпоксичну газову суміш, свідчить про активацію латентних ядерцевоутворюючих районів хромосом, тобто спостерігається їх перехід до більш активного функціонального стану - активації білоксинтетичної активності клітин. Підвищення синтезу біл-

ків веде до накопичення пластичного матеріалу, посилення активності ферментів тощо. Подібна інтенсифікація метаболічних процесів сприяє збільшенню резистентності клітин і оптимальному розвитку клітинних і внутрішньоклітинних механізмів регенерації.

Таким чином, із отриманих цитоморфометричних даних можна зробити висновок, що гіпоксична газова суміш (з 12% вмістом кисню) у молодих тварин інтенсифікує процеси фізіологічної регенерації та функціональної активності гепатоцитів. Про це свідчить збільшення кількості ядерців в ядрах гепатоцитів та кількості двоядерних гепатоцитів, зростання ядерно-цитоплазматичного та ядерцево-ядерного співвідношень. Все це відбувається на фоні істотного зростання трофічних впливів і збільшення локального кровопостачання паренхіми печінки на 66% [3]. Після впливу газової суміші з підвищеним вмістом кисню (40% кисню) спостерігали ознаки пригнічення регенераційних та синтетичних процесів в паренхімі печінки.

Позитивний вплив дозованої переривчастої гіпоксії на стан паренхіми печінки показано і в ряді інших робіт. Так, було виявлено, що газова суміш зі зниженим вмістом кисню (10%) підвищує в гепатоцитах вміст глікогену, активізує пластичні процеси, насичує клітини структурами з якими пов'язана енергозберігаюча функція (мітохондрії, пероксисоми, мембрани ЕПР тощо). Також при впливі гіпоксичної газової суміші було відмічено збільшення кількості двоядерних гепатоцитів, спостерігали гіпертрофію та гіперплазію гранулярного ЕПР (свідчить про активацію білоксинтетичної функції) [8]. Michael S.M. та Jusman S.W. з співавторами, при впливі гіпоксичної газової суміші, спостерігали посилення експресії гіпоксі-індуцибельних транскрипційних факторів HIF-1a і HIF-2a в печінці, а Belykh A.G. відмічав зростання активності антиоксидантної системи гепатоцитів [13, 15, 17].

Висновки:

1. Цитоморфометричні дослідження стану гепатоцитів щурів показали, що після впливу гіпоксичної газової суміші, яка містила 12% кисню в азоті, підвищується кількість ядерців у клітині, зростає число двоядерних гепатоцитів, збільшується ядерно-цитоплазматичне та ядерцево-ядерне співвідношення.

2. У тварин, які дихали гіпероксичною газовою сумішшю (40% кисню в атмосферному повітрі) ядерно-цитоплазматичне співвідношення та кількість двоядерних гепатоцитів залишається на рівні контрольних значень, чисельність ядерців та ядерцево-ядерне співвідношення – знижується. Це може свідчити про зниження білоксинтетичної функції гепатоцитів, пригнічення пластичних процесів в клітині.

3. Дозована переривчаста гіпоксія (12% кисню в азоті) інтенсифікує функціональну активність та процеси фізіологічної регенерації печінки молодих тварин, що дозволяє рекомендувати її, як засіб стимуляції процесів фізіологічної регенерації паренхіми печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 385с.
2. Березовский В.А. Валеология и биофизическая медицина // Физиологический журнал. – 2010. – Т. 56, № 3. – С. 3-18.
3. Березовский В.А. Напряжения кислорода в тканях животных и человека. – К.: Наукова думка, 1975. – 280 с.
4. Березовский В.А. Левашов М.И. Введение в оротерапию. – М.: Изд-во Академии проблем гипоксии РФ., 2-е изд., 2000.– 76 с.
5. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. – М.: Медицина, 1982. – 304 с.
6. Воронцова М.А., Лиознер Л.Д. Физиологическая регенерация. – М.: Советская наука, 1955. – 408 с.
7. Эдвар Ван Лир Гипоксия – М.: Медицина, 1967. – 368 с.
8. Лебкова Н.П., Чижов А.Я., Бобков Ю.И. Адаптационные внутриклеточные механизмы регуляции энергетического гомеостаза при прерывистой нормобарической гипоксии // Рос. Физиол. Жур. им. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 3. – С. 403 – 411.
9. Саркисов Д.С., Втюрин Б.В. Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов. – М.: Медицина, 1967. – 224 с.
10. Сиротинин М.М. Життя на висотах і хвороба висоти. – Київ: Видавництво Академії Наук УРСР, 1939. – 226 с.
11. Хем А. Гистология Т. IV. – М: Мир., 1983. – 244 с.
12. Янко Р.В. Вплив дозованої кисневої та аліментарної депривації на фізіологічну регенерацію паренхіми печінки: автореф дис. на здобуття наук. ступеня кандидата біол. наук: спец. 03.00.13. – Київ, 2010. – 22 с.
13. Belykh A.G., Gukasov V.M., Chukaev S.A. State of the free-radical oxidation on system in normobaric hypoxia // Fiziol. Zh. – 1992. – V. 38, № 5. – P. 73 – 76.
14. 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.
15. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) related to oxidative stress in liver of rat-induced by systemic chronic normobaric hypoxia / S.W. Jusman, A. Halim, S.I. Wanandi [et. all] // Acta Med Indones. – 2010. – V. 42, № 1. – P. 17-23.
16. Geisle A., Stiller K., Machnik G. The cellular reproduction in physiological and reparative liver regeneration // Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie. – 1994. – V. 46, № 3. – P. 247 – 250.
17. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2a in distinct cell populations of different organs / S.M. Michael, S.J. Jan, R. Christian [et. all] // Faseb J. – 2003. – V. 17. – P. 271 – 273.
18. Zimmermann A. Regulation of liver regeneration // Nephrol Dial Transplant. – 2004. – V. 19. – P. 6 – 10.

Надійшла 14.11.2010 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін