

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПЕЧЕНИ КРЫС

Д. А. Стрюков

Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,
кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1 а, г. Луганск, 91045, ЛНР

Аннотация

Цель: изучить гепатопротекторное влияние прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) при проведении локального облучения печени крыс в терапевтических дозах (СОД 30 Гр за 10 фракций).

Материалы и методы. Забор крови выполнялся у животных контрольной группы до начала опыта, и у крыс трех опытных групп — после завершения опыта (через 20 суток). Исследовались: уровень общего билирубина, прямого билирубина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Тесты крови производились на автоматическом клиническом анализаторе Sapphire-400 (Япония, компания Токуо Воеки Ltd). Использовались стандартные комплекты реактивов (Польша, компания Сормау).

Результаты. Проведение лучевой терапии на область печени приводило к эффективному повышению характеристик пигментного обмена, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, активности трансаминаз; уменьшению содержания липопротеидов высокой плотности. Применение прерывистой нормобарической гипоксии вызвало у подопытных животных повышение уровня билирубина, изменения в показателях липидного обмена противоположной направленности по сравнению с животными, получавшими курс лучевой терапии, не изменяло активность трансаминаз. Облучение печени на фоне ПНГ приводило к менее выраженным изменениям биохимических показателей крови, чем в группе животных, которым проводилась только лучевая терапия. Такие изменения в показателях крови крыс можно объяснить радиопротекторным эффектом прерывистой нормобарической гипоксии.

Заключение. Прерывистая нормобарическая гипоксия оказывает нормализующее гепатопротекторное действие при проведении локальной радиотерапии на область печени крыс.

Ключевые слова: лучевая терапия, печень, прерывистая нормобарическая гипоксия, пигментный обмен, липидный обмен, аминотрансферазы

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Стрюков Д.А. Гепатопротекторное воздействие прерывистой нормобарической гипоксии при лучевой терапии печени крыс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 90–98. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-90-98>

Поступила 05.03.2019

Принята после доработки 17.04.2019

Опубликована 26.06.2019

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIA UNDER THE RADIATION THERAPY OF THE RAT LIVER

Dmitry A. Stryukov

Lugansk State Medical University,
50-letiya Oborony Luganska kv., 1g, Lugansk, 91045, Luhansk People's Republic, Ukraine

Abstract

Aim. To study the effect of intermittent normobaric hypoxia (INH) during local irradiation of the rat liver in therapeutic doses (total focal dose 30 Gy for 10 fractions) on the biochemical parameters of blood serum characterizing liver function.

Materials and methods. Blood sampling in the animals of the control group and in three tested groups was performed prior to the experiment and following the experiment (after 20 days), respectively. The following criteria of hepatocyte toxicity were investigated: the level of the general and direct bilirubin, general cholesterol and triglycerides, high- and low-density lipoproteins, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity. Blood tests were performed using a Sapphire-400 (Tokyo Boeki Ltd, Japan) automatic clinical analyzer with the standard Cormay (Poland) sets of reactants.

Results. The experiment showed that the local radiation therapy on the liver region led to a growth in the indicators of pigment exchange, total cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides and transaminase activity. At the same time, the high-density lipoprotein level decreased. In the tested animals, INH application caused an increase in the bilirubin level and a change in lipid exchange indicators of the opposite direction in comparison with the animals receiving radiation therapy. INH did not change the transaminase activity. Liver radiation against the INH background led to less pronounced changes in blood biochemical indicators than in the group of animals having received exclusively radiation therapy. Such changes in blood indicators can be explained by a radioprotective effect of intermittent normobaric hypoxia.

Conclusion. Intermittent normobaric hypoxia has a normalizing effect on the blood biochemical indices when performing local radiation therapy on the liver region.

Keywords: radiation therapy, liver, intermittent normobaric hypoxia, pigment exchange, lipid exchange, aminotransferases

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

For citation: Stryukov D.A. Hepatoprotective Effect of Intermittent Normobaric Hypoxia Under the Radiation Therapy of the Rat Liver. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 90–98. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-90-98>

Submitted 05.03.2019

Revised 17.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Невзирая на непрерывное развитие способов излучения онкологической патологии печени, исследование новых средств остается важным [1–3]. Одним из перспективных направлений радиотерапии является использование гипокситерапии для повышения сопротивляемости организма при радиационном воздействии. Обязательным условием для таких исследований является мониторинг функционального состояния печени, а также изучение адаптационных эффектов, вызванных дозированной гипоксией при воздействии ионизирующего

излучения на область печени [4, 5]. Многочисленные исследования показали, что адаптация к гипоксии вызывает множественные биологические эффекты на уровне всего организма [6–8]. Сравнение этих эффектов позволяет найти наиболее рациональную аккомпанементную терапию для лучевой терапии злокачественных опухолей печени. Наряду с этим данные, касающиеся изучения влияния прерывистой нормобарической гипоксии на организм при лучевом поражении печени, не полностью представлены в доступной литературе, что делает данную работу актуальной.

Цель исследования: изучить гепатопротекторный эффект прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) при проведении локального облучения печени крысы в терапевтических дозах.

Материалы и методы

В эксперименте, который проводился в течение 20 дней, приняли участие 60 белых беспородных взрослых лабораторных крыс-самцов массой 220–280 г. Содержание и уход за животными осуществлялся в соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» (1985), приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и соблюдении норм «Европейской конвенции по защите позвоночных животных», которые используются в экспериментальных и других научных целях.

Животные были разделены на 4 равные группы по 15 крыс (контрольная группа — КГ; три опытные группы — ОГ).

Животные ОГ 1 подвергались воздействию ПНГ по методике, предложенной Р.Б. Стрелковым [9]. Животные ОГ 2 прошли курс локальной лучевой терапии (ЛТ) на область печени (СОД 30 Гр для 10 фракций). Животным ОГ 3 проводилась ЛТ на фоне ПНГ. Более подробно методика описана в предыдущей нашей статье [10]. Забор крови для биохимического анализа производили у животных КГ до начала эксперимента и у крыс трех ОГ после окончания эксперимента (через 20 дней). В соответствии с целью работы были изучены: общий (БО) и прямой билирубин (БП), общий холестерин (ХО) и триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛВП), липопротеины низкой плотности (ЛНП), активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Анализы крови проводили на автоматическом клиническом анализаторе Sapphire-400 (Япония, Tokyo Boeki Ltd) с использованием стандартного набора реагентов от польской компании Cormay.

Оценка полученных результатов проводилась с помощью методов статистики с использованием табличного редактора Microsoft Excel и системы для статистического анализа данных Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения количественных данных в группах осуществляли с использованием критерия Шапиро — Уилка.

Количественные данные в группах проверялись на нормальное распределение с использо-

ванием критерия Шапиро — Уилка, а при подтверждении распределения Гаусса данные анализировались с использованием параметрических статистических методов. Количественные характеристики оценивались с использованием среднего арифметического (M), стандартного отклонения отклонения (σ), тестирование статистической гипотезы проводилось с использованием t -критерия Стьюдента (для анализа образцов с распределением, близким к нормальному).

Оценку размера эффекта воздействия ПНГ и ЛТ проводили с помощью стандартизованной разности средних (коэффициент Коэна — КК), которая определялась как отношение разностей между исходными средними значениями и полученными после экспериментального воздействия к суммарному стандартному отклонению. Согласно Cohen (1992), если размер эффекта не превышает 0,2, говорят о слабом эффекте терапии, если он оказывается равным 0,5 — говорят об эффекте средней силы, и если он превышает 0,8 — то говорят о большом эффекте воздействия. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости был принят равным 5%, то есть нулевая гипотеза была отвергнута при $p < 0,05$ [11].

Результаты и обсуждение

В процессе проведения опыта у всех подопытных и контрольных крыс клиническое состояние не выходило за границы физиологической нормы, потребление корма и воды также соответствовало обычным потребностям.

Содержание как прямого, так и общего билирубина во всех ОГ к окончанию опыта (на 20-й день) по соотношению с данными КГ было статистически значимо ($p \leq 0,001$) увеличенным (табл. 1, рис. 1 а).

Однако наиболее выраженным было изменение этих показателей у животных ОГ 2, прошедших курс ЛТ. У крыс ОГ 3, у которых ЛТ проходила на фоне ПНГ, также было увеличенное содержание билирубина, но оно было статистически значимо ($p \leq 0,001$) меньшим, чем в ОГ 2, но большим, чем в ОГ 1.

К 20-м суткам опыта содержание общего холестерина и триглицеридов статистически значимо ($p \leq 0,001$) было меньше в ОГ 1, больше в ОГ 2 и ОГ 3, чем исходно в КГ. При этом в ОГ 3 эти показатели были статистически значимо ($p \leq 0,001$) меньше, чем в ОГ 2, но больше, чем в ОГ 1 (табл. 1, рис. 1 в). Изменения содержания липопротеидов разной плотности в ОГ носили разнонаправленный характер. Так, липопротеиды высокой плотности повышались в ОГ 1,

Таблица 1. Биохимические показатели крови крыс опытных и контрольной групп
Table 1. Blood biochemical parameters of rats in the experimental and control groups

Показатели	Исходные КГ М±σ	20-е сутки		
		ОГ1 М±σ	ОГ2 М±σ	ОГ3 М±σ
БО (мг/дл)	1,25±0,35	2,63±0,56*	74,45±17,56* ^Δ	9,71±2,21* ^{Δ#}
БП (мг/дл)	0,12±0,03	0,55±0,17*	44,31±17,55* ^Δ	1,47±0,58* ^{Δ#}
ХО (ммоль/л)	1,77±0,23	1,08±0,22*	2,79±0,33* ^Δ	2,09±0,16* ^{Δ#}
ЛВП (моль/л)	0,81±0,07	1,24±0,07*	0,46±0,12* ^Δ	0,75±0,08* ^{Δ#}
ЛНП (моль/л)	0,57±0,09	0,36±0,07*	0,78±0,07* ^Δ	0,66±0,08* ^{Δ#}
ТГ (ммоль/л)	0,93±0,12	0,43±0,08*	2,57±2,00* ^Δ	0,90±0,22* ^{Δ#}
АлАТ (Е/л)	62,57±4,33	61,80±2,99	449,50±63,60* ^Δ	75,04±6,49* ^{Δ#}
АсАТ (Е/л)	49,32±4,36	49,47±2,77	290,91±74,20* ^Δ	61,87±10,14* ^{Δ#}

Примечание: *^Δ — статистически значимые ($p \leq 0,001$) отличия показателей в конце эксперимента от исходных в КГ; ^Δ — от ОГ1; # — от ОГ2. КГ — контрольная группа, ОГ — опытные группы, БО — общий билирубин, БП — прямой билирубин, ХО — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

Note: *^Δ — statistically significant ($p \leq 0,001$) differences of the indicators at the end of the experiment from the initial values in the control group; ^Δ — from EG 1; # — from EG 2. CG — control group, EG — experimental groups, GB — general bilirubin, DB — direct bilirubin, GC — general cholesterol, HDL — high-density lipoproteins, LDL — low-density lipoproteins, TG — triglycerides, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase.

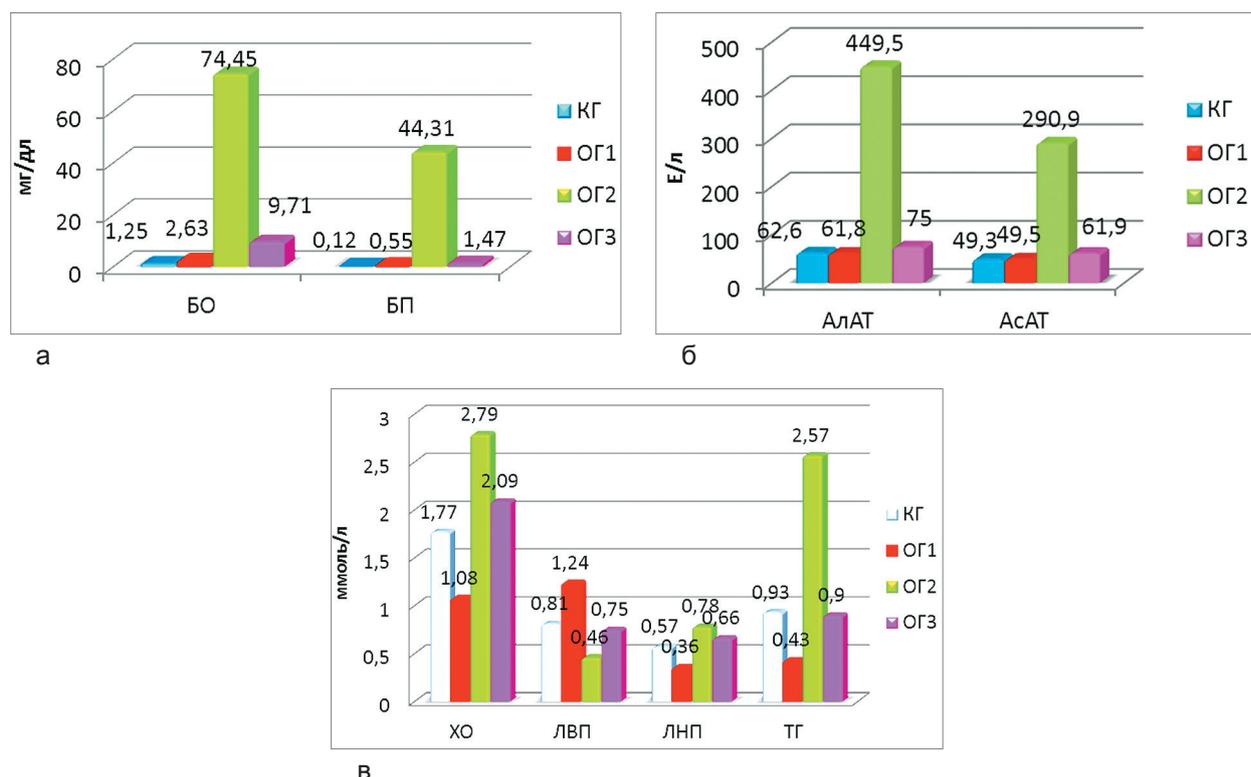


Рис. 1. Изменения содержания в крови крыс опытных групп (ОГ) показателей пигментного (а), липидного обмена (в) и активности ферментов (б) в процессе эксперимента в сравнении с данными интактных животных контрольной группы (КГ). БО — билирубин общий, БП — билирубин прямой, ХО — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

Fig.1. Changes in the content of pigment (a), lipid (в) metabolism and enzyme activity (б) indicators during the experiment in the experimental groups (EG) compared to the intact animals of the control group (CG). GB — general bilirubin, DB — direct bilirubin, GC — general cholesterol, HDL — high density lipoproteins, LDL — low density lipoproteins, TG — triglycerides, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase.

снижались в ОГ 2 и приближались к исходным значениям в ОГ 3. Липопротеиды низкой плотности, наоборот, в ОГ 1 понижались, в ОГ 2 — повышались, а в ОГ 3 — приближались к исходным значениям (табл. 1, рис. 1 в).

Активность аминотрансферазы на 20-е сутки эксперимента статистически значимо не изменялась ($p \geq 0,05$) в ОГ 1, значимо ($p \leq 0,0001$) увеличивалась в ОГ 2, была увеличенной в ОГ 3 по сравнению с данными КГ и ОГ 1, но значимо ниже ($p \leq 0,0001$), чем в ОГ 2 (табл. 1, рис. 1 б).

Оценка размера действия ПНГ и ЛТ на исследуемые характеристики крови у подопытных крыс проводилась при помощи коэффициента Коэна (КК) (табл. 2).

Воздействие ПНГ на изменения показателей пигментного обмена было высокоэффективным как для общего (КК=1,6), так и для прямого (КК=3,0) билирубина. Воздействие ЛТ на показатели пигментного обмена оказало значимо больший эффект, нежели ПНГ: КК 5,9 для общего и 3,6 для прямого билирубина. В опытной группе, где проводилась ЛТ на фоне ПНГ, эффект воздействия был значимо более выражен по сравнению с группой, где проводилась только ПНГ, но ниже, чем в группе, где проводилась только ЛТ: КК=3,7 для общего билирубина и КК=3,2 для прямого (табл. 2, рис. 2 а).

Продуктивность изменений характеристик липидного обмена при действии ПНГ (ОГ 1) была высокой для уменьшения холестерина (КК= -0,9), ЛНП (КК= -0,8) и средней для триглицеридов (КК= -0,6), а увеличение ЛВП было высокоэффективным (КК=1,5). Воздействие ЛТ (ОГ 2) приводило к противоположным изменениям: высокоэффективное увеличение холестерина (КК=0,9) и триглицеридов (КК=1,2), уменьшение ЛВП (КК= -1,1), увеличение ЛНП было средней эффективности (КК=0,6). При комбинированном воз-

действии ЛТ на фоне ПНГ (ОГ 3) наблюдалось малоэффективное изменение всех показателей (для ХО КК=0,2; для ЛВП КК= -0,3; для ЛНП КК=0,4 и для ТГ КК=0,0) (табл. 2, рис. 2 в).

Оценка размера действия ПНГ (ОГ 1) на ферментную активность у экспериментальных крыс при помощи коэффициента Коэна продемонстрировала, что к 20-м суткам изменение активности трансаминаз было низким: КК=0,1 для АлАТ, и 0,2 для АсАТ. Расчет действия ЛТ (ОГ 2) на активность ферментов показал эффективно-значимое увеличение как для АлАТ (КК=8,2), так и для АсАТ (КК=4,5). При комбинированном воздействии ЛТ на фоне ПНГ (ОГ 3) наблюдалось эффективное увеличение активности трансаминаз (для АлАТ КК=1,2, для АсАТ КК=0,9) (табл. 2, рис. 2 б).

В итоге показатели, полученные во время эксперимента, демонстрируют, что курс локальной лучевой терапии на область печени (ОГ 2) приводил к следующим изменениям биохимических показателей крови экспериментальных животных: эффективное увеличение показателей пигментного обмена, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов; значимое увеличение активности трансаминаз; уменьшение содержания липопротеидов высокой плотности. Полученные результаты в данной группе животных указывают на развитие холестаза и нарушение функции гепатоцитов, что может быть следствием некротических изменений печени [12].

В группе животных, которым проводилась гипокситерапия (ОГ 1), наблюдались следующие изменения биохимических показателей крови. Уровень билирубина эффективно повышался; изменения в показателях липидного обмена имели обратную направленность по соотношению с ОГ 2 (уменьшение содержания общего холестерина, липопротеидов низкой плотности

Таблица 2. Оценка эффективности изменений биохимических показателей крови крыс опытных групп, выраженная с помощью коэффициента Коэна

Table 2. Evaluation of the effectiveness of changes in the biochemical blood parameters of rats in the experimental groups, expressed using the Cohen coefficient

Показатели	Коэффициент Коэна		
	ОГ 1	ОГ 2	ОГ 3
Билирубин общий (мг/дл)	1,6	5,9	3,7
Билирубин прямой (мг/дл)	3,0	3,6	3,2
ХО (ммоль/л)	-0,9	0,9	0,2
ЛВП (ммоль/л)	1,5	-1,1	-0,3
ЛНП (ммоль/л)	-0,8	0,6	0,4
ТГ (ммоль/л)	-0,6	1,2	0,0
АлАТ (Е/л)	0,1	8,2	1,2
АсАТ (Е/л)	0,2	4,5	0,9

Примечание: см. табл. 1.

Note: see table 1.

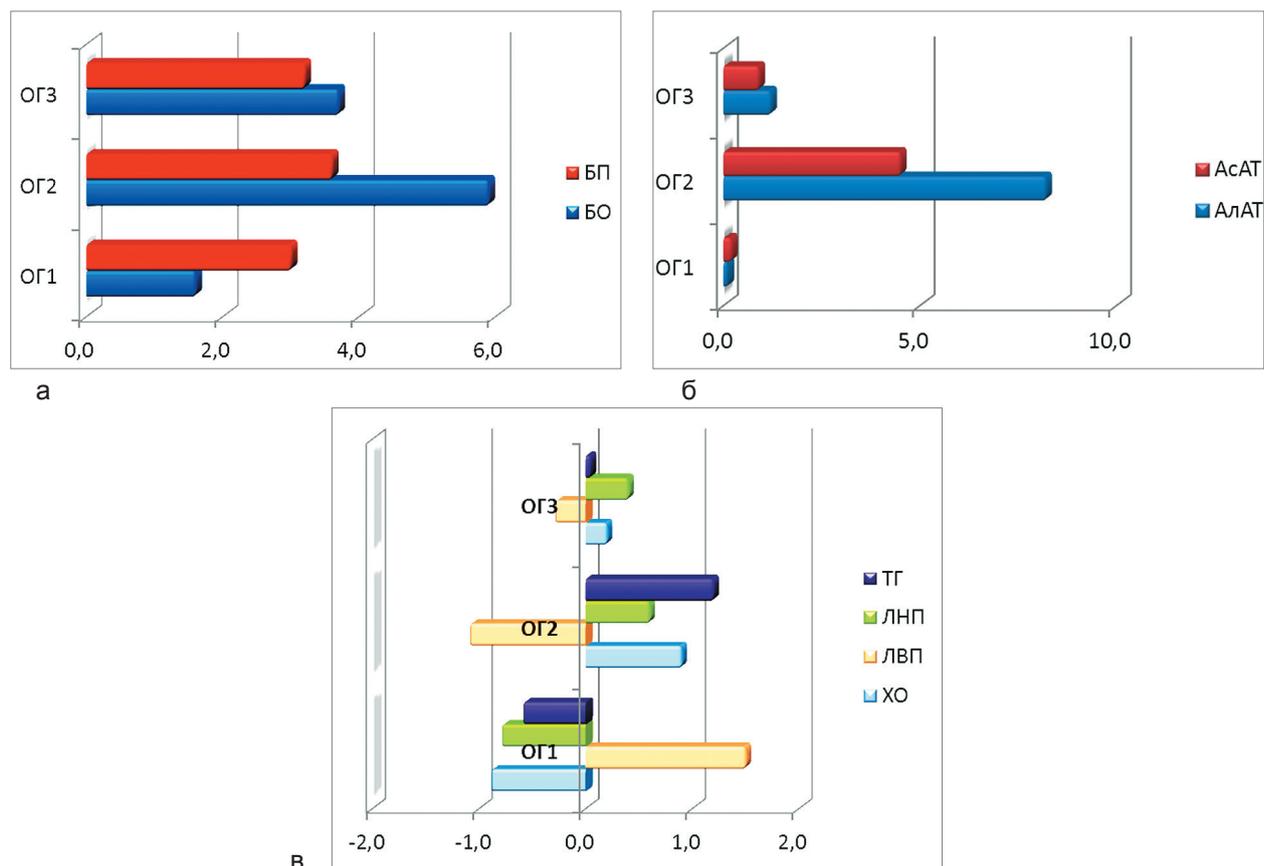


Рис. 2. Эффективность изменения содержания в крови крыс опытных групп (ОГ) показателей пигментного (а), липидного (в) обмена и активности ферментов (б) в процессе эксперимента, выраженная с помощью коэффициента Коэна. БО — билирубин общий, БП — билирубин прямой, ХО — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

Fig. 2. The effectiveness of changes in pigment (a), lipid (в) metabolism and enzyme activity (б) during the experiment in the experimental groups (EG), expressed using the Cohen coefficient. GB — general bilirubin, DB — direct bilirubin, GC — general cholesterol, HDL — high density lipoproteins, LDL — low density lipoproteins, TG — triglycerides, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase.

и триглицеридов, повышение липопротеидов высокой плотности). Активность трансаминаз эффективно значимо не изменялась. Полученные данные совпадают с данными других исследователей и свидетельствуют о развитии адаптационных и метаболических резервов организма при проведении курса прерывистой нормобарической гипоксии. Известно, что при воздействии ПНГ происходит адаптация клеточных структур в новых условиях функционирования (накопление недоокисленных продуктов), которая сопровождается активацией синтеза белков, что способствует модификации структуры и свойств макромолекул, создает запас прочности биохимических реакций и возможность их полноценного протекания в условиях пониженного содержания кислорода. В результате включения всех вышеперечисленных механизмов в организме стимулируются процессы, улучшающие функционирование тканей и органов. Также происходит

повышение активности антиоксидантной системы — системы защиты клеточных мембран. ПНГ снижает активность перекисного окисления липидов в клеточных мембранах [13, 14].

При проведении облучения на область печени в СОД 30 Гр на фоне ПНГ (ОГ 3) у экспериментальных животных наблюдались менее выраженные изменения биохимических показателей крови, чем в группе, которым проводилась только лучевая терапия (ОГ 2). Уровень общего билирубина повышался в 6,6 раза (в ОГ 2 — в 62,6 раза); уровень прямого билирубина повышался в 12,4 раза (в ОГ 2 — в 491,1 раза). Показатели липидного обмена и активность трансаминаз находились в пределах нормы. Такие изменения исследуемых параметров крови можно объяснить радиопротекторным эффектом прерывистой нормобарической гипоксии, на что указывают и другие исследователи [15–17].

Проанализировав данные эксперимента, можно сделать вывод о нормализующем действии прерывистой нормобарической гипоксии на биохимические показатели крови экспериментальных животных при проведении локальной радиотерапии на область печени.

Заключение

Проведение прерывистой нормобарической гипоксии у крыс приводит к увеличению показателей пигментного обмена, уменьшению общего холестерина и липопротеидов низкой плотности при значительном увеличении липопротеидов высокой плотности.

Локальная лучевая терапия на печень крыс в дозе СОД 30 Гр приводит к значительному увеличению общего и прямого билирубина, активности АЛТ и АсАТ на фоне увеличения факторов атерогенности крови.

Применение локальной лучевой терапии печени крыс на фоне прерывистой нормобарической гипоксии сопровождалось компенсацией выявленных изменений с незначительными их изменениями по сравнению с контролем, что указывает на гепатопротекторный эффект прерывистой нормобарической гипоксии и обосновывает возможность ее использования в качестве терапии сопровождения при проведении курса радиотерапии на печень.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Смертность от злокачественных новообразований населения России и странах СНГ в 2012 г.* М.: Издательская группа РОНЦ; 2014. 226 с.
2. Белкина С.В., Петин В.Г. Прогнозирование повышения радиочувствительности клеток млекопитающих при последовательном применении гипертермии и ионизирующего излучения. *Российский биотерапевтический журнал.* 2014; 13(3): 65–69.
3. Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М., Гребенюк А.Н. Модификация радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей при лучевой терапии злокачественных новообразований. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014; 54(6): 597–605. DOI: 10.7868/S0869803114060095
4. Янко Р.В., Березовский В.А., Чака Е.Г., Левашов М.И., Плотникова Л.Н., Литовка И.Г. Морфофункциональная характеристика гепатоцитов нормотензивных и гипертензивных крыс после воздействия прерывистой нормобарической гипоксии. *Regul. Mech. Biosyst.* 2017; 8(2): 265–270. DOI: 10.15421/021741
5. Ключникова Е.А., Аббазова Л.В., Лоханникова М.А., Ананьев С.С., Павлов Д.А., Балыкин М.В. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017; 4: 155–163. DOI: 10.23648/UMB.2017.28.8755
6. Нурмухамбетов А.Н., Рыспекова Н.Н., Балабекова М.К., Аканов А.А. Современные молекулярные механизмы адаптации к гипоксии (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* 2013; 5(1): 184–190.
7. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Станкова Н.В., Ревякин А.О., Матвеев Е.Л., Ким А.Е., Шуленин Н.С. Гипоксия физической нагрузки: изучение у человека и лабораторных животных. *Биомедицина.* 2014; 4: 4–16.
8. Richard N.A., Sahota I.S., Winder N., Ferguson S., Sheel A.W., Koehle M.S. Richard N.A. Acute mountain sickness, chemosensitivity and cardio-respiratory responses in humans exposed to hypobaric and normobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2014; 116(7): 945–952. DOI: 10.1152/jappphysiol.00319.2013
9. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. *Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.* М.: Медицина; 1988. 362 с.
10. Стрюков Д.А., Тананакина Т.П. Состояние периферической крови у крыс при проведении курса лучевой терапии на печень, проводимого на фоне прерывистой нормобарической гипоксии. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2016; 6(4): 44–51.
11. Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов.* М.: Практическая медицина; 2011. 480 с.
12. Щупак А.Ю., Пучков Ю.Б. Особенности изменений в паренхиме печени при остром токсическом гепатите по данным патоморфологического исследования. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2015; 3: 22–25.
13. Малах О.Н. Влияние предварительной гипобароадаптации на морфофункциональное состояние печени экспериментальных животных при токсическом воздействии. *Вестник Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта.* 2008; 1(47): 155–159.
14. Li P., Wu J., Zhao L., Feng X.W. Effects and relationship of intermittent hypoxia on serum lipid levels, hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1, and hypoxia-inducible factor 1alpha. *Sleep Breath.* 2016. 20(1): 167–173. DOI: 10.1007/s11325-015-1200-4
15. Балыкин М.В., Зайнеева Р.Ш., Каманина Т.В., Васильева Е.В., Жарков А.В. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на кардиореспираторную систему и биохимический состав крови у лиц зрелого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014; 3: 60–66.

16. Mathias D., Mitchel R.E.J., Barclay M., Wyatt H., Bugden M., Priest N.D., Whitman S.C., Scholz M., Hildebrandt G., Kamprad M., Glasow A. Correction: low-dose irradiation affects expression of inflammatory markers in the heart of ApoE $-/-$ mice. *PLoS One*. 2016; 11(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0157616
17. Rosen E.M., Day R., Singh V.K. New approaches to radiation protection. *Front. Oncol.* 2015; 4: 381. DOI: 10.3389/fonc.2014.00381

References

- Davydov M.I., Aksel' E.M. *Mortality from malignant neoplasms in Russia's population and CIS countries in 2012*. Moscow: RONTs; 2014. 226 p. (In Russ.).
- Belkina S.V., Petin V.G. Prognosis of the mammalian cell radiosensitivity increase under sequential action of hyperthermia and ionizing radiation. *Rossiiskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2014; 13(3): 65–69 (In Russ., English abstract).
- Neklasova N.Yu., Zharinov G.M., Grebenyuk A.N. Modification of Radiosensitivity in Malignant and Normal Tissues during Radiotherapy of Malignant Neoplasms. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya*. 2014; 54(6): 597–605 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7868/S0869803114060095
- Yanko R.V., Berezovskii V.A., Chaka E.G., Levashov M.I., Plotnikova L.N., Litovka I.G. Morphofunctional characteristics of hepatocytes after exposure to intermittent normobaric hypoxia in normotensive and hypertensive rats. *Regul. Mech. Biosyst.* 2017; 8(2): 265–270 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15421/021741
- Klyuchnikova E.A., Abbazova L.V., Lokhannikova M.A., Anan'ev S.S., Pavlov D.A., Balykin M.V. Effect of intermittent normobaric hypoxia on systemic hemodynamics, biochemical blood composition and physical performance in elderly people. *Ul'yanovskii Mediko-Biologicheskii Zhurnal*. 2017; 4: 155–163 (In Russ., English abstract). DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8755
- Nurmukhambetov A.N., Ryspekova N.N., Balabekova M.K., Akanov A.A. Modern molecular mechanisms of adaptation to hypoxia (literature review). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo Meditsinskogo Universiteta*. 2013; 5(1): 184–190 (In Russ.).
- Shustov E.B., Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Kapanadze G.D., Stankova N.V., Revyakin A.O., Matveenko E.L., Kim A.E., Shulenin N.S. Hypoxia of physical activity: studying at the athletes and laboratory animals. *Biomeditsina*. 2014; 4: 4–16 (In Russ., English abstract).
- Richard N.A., Sahota I.S., Winder N., Ferguson S., Sheel A.W., Koehle M.S. Richard N.A. Acute mountain sickness, chemosensitivity and cardio-respiratory responses in humans exposed to hypobaric and normobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2014; 116(7): 945–952. DOI: 10.1152/jappphysiol.00319.2013
- Karash Yu.M., Strelkov R.B., Chizhov A.Ya. *Normobaric hypoxia in treatment, prevention and rehabilitation*. Moscow: Meditsina; 1988. 362 p. (In Russ.).
- Stryukov D.A., Tananakina T.P. The state of peripheral blood in rats in the course of radiotherapy of the liver conducted on the background of normobaric hypoxia. *Krymskii Zhurnal Eksperimental'noi i Klinicheskoi Meditsiny*. 2016; 6(4): 44–51 (In Russ.).
- Lang T.A., Sesik M. *Kakopisyvat' statistiku v meditsine. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov*. M.: Prakticheskaya meditsina; 2011. 480 p. (In Russ.).
- Shchupak A.Yu., Puchkov Yu.B. Characteristics of changes in liver parenchyma in acute toxic hepatitis according to data of pathomorphological studies. *Dal'nevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2015; 3: 22–25 (In Russ., English abstract).
- Malakh O.N. Influence of a preliminary hypobaroadaptation on a morphofunctional state of the liver of experimental animals by toxic effect. *Vesnik Vitsebskaga Dzyarzhaynaga Universiteta*. 2008; 1(47): 155–159 (In Russ.).
- Li P., Wu J., Zhao L., Feng X.W. Effects and relationship of intermittent hypoxia on serum lipid levels, hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1, and hypoxia-inducible factor 1alpha. *Sleep Breath*. 2016. 20(1): 167–173. DOI: 10.1007/s11325-015-1200-4
- Balykin M.V., Zaineeva R.Sh., Kamanina T.V., Vasil'eva E.V., Zharkov A.V. Effect of intermittent normobaric hypoxia on the cardiorespiratory system and the biochemical composition of the blood in middle-aged adults. *Ul'yanovskiy Mediko-biologicheskii Zhurnal*. 2014; 3: 60–66 (In Russ., English abstract).
- Mathias D., Mitchel R.E.J., Barclay M., Wyatt H., Bugden M., Priest N.D., Whitman S.C., Scholz M., Hildebrandt G., Kamprad M., Glasow A. Correction: low-dose irradiation affects expression of inflammatory markers in the heart of ApoE $-/-$ mice. *PLoS One*. 2016; 11(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0157616
- Rosen E.M., Day R., Singh V.K. New approaches to radiation protection. *Front. Oncol.* 2015; 4: 381. DOI: 10.3389/fonc.2014.00381

Сведения об авторе / Information about the author

Стрюков Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры физиологии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки».

Контактная информация: e-mail: stryukov@mail.ru, тел.: +38 (099) 711-33-71;

ул. Коцюбинского, д. 27, кв. 192, г. Луганск, 91055, ЛНР.

Dmitry A. Stryukov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Physiology, Lugansk State Medical University.

Contact information: e-mail: stryukov@mail.ru, tel.: +38 (099) 711-33-71;

Kotsyubinskogo str., 27-192, Lugansk, 91055, LPR.