

Влияние гипербарической оксигенации на кругооборот мочевины в организме при частичной гепатэктомии в эксперименте

П. Н. Савилов^{1,2}, Д. В. Молчанов^{1,2}

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко,
Россия, 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

² Тамбовская Центральная районная больница
Россия, 392524. Тамбовская область, Тамбовский район, с. Покрово-Пригородное, ул. Полевая, д. 4

The Effect of Hyperbaric Oxygenation on the Circulation of Urea in Rats Following Experimental Partial Hepatectomy

Pavel N. Savilov^{1,2}, Dmitriy V. Molchanov^{1,2}

¹ N. N. Burdenko State Medical University,
10 Studencheskaya Str., 394036 Voronezh, Russia

² Tambov Central District Hospital,
4 Polevaya Str., 392524 Pokrovo-Prigorodnoe, Tambov District, Tambov Region, Russia

Цель: изучение влияния гипербарической оксигенации (ГБО) на кругооборот мочевины в организме после частичной гепатэктомии в эксперименте.

Материал и методы. Исследования выполнили на 75-и белых половозрелых крысах (самках) массой 180–220 г. Частичную гепатэктомию (ЧГЭ) осуществляли, резецируя часть левой доли печени (15–20% от массы органа). ГБО выполняли трехкратно (3 ата, 50 мин). Первый сеанс начинали через 4–8, второй и третий, соответственно, через 24 и 48 часов после операции. Содержание мочевины (М) определяли в тканях висцеральных органов, а также в артериальной крови (аорта), крови воротной, почечной и печеночных вен, желчи холедоха и моче, на 1-е, 4-е и 11-е сутки постгипероксического (3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного) периода.

Результаты. Активация в гипероксических условиях инкреции М из оперированной печени в кровотоке сопровождается повышением ее содержания в артериальной крови и выделением из организма с мочой, чему способствует устранение ГБО стимулирующего влияния ЧГЭ на реабсорцию мочевины в почках. Одновременно в почечной ткани активируется образование М с выделением в кровь почечной вены. Стимуляция ГБО печеночно-кишечного кругооборота М сопровождается сохранением стимулирующего влияния ЧГЭ на ее накопление тканями duodenum и толстой кишки. В щитовидной железе, селезенке, сердце, легком оперированных крыс ГБО активирует переход «артериальной» М из свободного в связанное состояние. Прекращение ГБО нормализует содержание М в артериальной крови к 11-м суткам постгипероксического периода на фоне ее избирательного накопления в сердце, селезенке, легком, кишечнике. Сохранение после ГБО повышенного поступления М из оперированной печени в кровоток сопровождается частичной ретенцией в гепатоцитах М, поступающей с кровью воротной вены. На 11-е сутки после ГБО отмечается повторная гипероксическая активация печеночно-кишечного кругооборота М, стимуляция образования ее в почках с выделением в кровь почечной вены при сохранении, восстановленной в условиях ГБО, экскреции М с мочой.

Заключение. ГБО оказывает корригирующее влияние на изменения кругооборота М в организме, вызываемые ЧГЭ.

Ключевые слова: гипероксия; печень; повреждение; мочевина; обмен; организм

Purpose. To study the effect of hyperbaric oxygenation on the circulation of urea in the body after partial hepatectomy (PHE).

Material and methods. The studies were performed on 75 white mature rats (females) weighing 180–220g. Partial hepatectomy was performed by resection of a part of the left lobe of the liver (15–20% of the organ weight). Hyperbaric oxygenation (HBO) was performed three times (3 ata, 50 min). The first, second and third sessions were performed 4–8 hours, 24 hours and 48 hours after the surgery, respectively. The urea level was determined in the tissues of visceral organs, as well as in arterial blood (aorta), portal blood, blood from renal and hepatic veins, bile from common bile duct, and in urine on the 1st, 4th and 11th days of posthyperoxic period (days 3, 7 and 14 post-surgery).

Results. Activation of the urea incretion from the operated liver to the bloodstream under hyperoxic conditions was accompanied by increased urea concentration in the arterial blood and excretion from the body with urine that was facilitated by the elimination of a stimulating effect of PHE on the reabsorption of urea in the kidneys by the

Адресс для корреспонденции:

Павел Савилов
E-mail: p_savilov@mail.ru

Correspondence to:

Pavel N. Savilov
E-mail: p_savilov@mail.ru

HBO procedure. At the same time, the production of urea in the renal tissue was activated and further released to the circulation through the renal vein. Stimulation of the liver and intestinal urea circulation by HBO was accompanied by the preservation of the stimulating effect of PHE on its accumulation in duodenum and colon tissues. In the thyroid gland, spleen, heart, and lungs of operated rats, HBO activated the transition of the «arterial» urea from the free form to the bound one. Termination of HBO normalized the urea concentration in the arterial blood by the 11th day of the posthyperoxic period whereas urea continued to be accumulated the heart, spleen, lungs, and intestine. A preserved increased release of urea from the operated liver into the bloodstream after HBO was accompanied by partial retention in the hepatocytes of urea delivered via bloodstream through the portal vein. On the 11th day after HBO, the repeated hyperoxic activation of the liver and intestinal urea circulation occurred, as well as HBO-restored stimulation of its production in the kidneys resulted in urea release into the renal vein and excretion with urea.

Conclusion. HBO provides a correcting effect on alteration of circulating urea caused by PHE.

Key words: hyperoxia; liver; damage; urea; metabolism; rats; hyperbaric oxygenation; partial hepatectomy

DOI:10.15360/1813-9779-2018-4-52-63

Введение

Одной из актуальных проблем гипербарической медицины является правильная интерпретация клинико-лабораторных данных пациентов, подвергнутых воздействию гипербарической оксигенации (ГБО). Это связано с тем, что одна и та же функционально-метаболическая система, в зависимости от состояния на момент гипероксического воздействия, может по-разному реагировать на один и тот же режим ГБО [1–3], а, следовательно, будет различная динамика исследуемых показателей. Одним из биохимических показателей, широко используемых в клинике для оценки состояния азотистого метаболизма организма, является мочевины [4]. Между тем, исследования показали, что нарушение мочевиносинтетической функции гепатоцитов [5, 6] не вызывает снижения концентрации мочевины в артериальной крови (АК), благодаря активации защитно-приспособительных и компенсаторных реакций, направленных на предупреждение снижения содержания мочевины в АК [6, 7]. Однако, вопрос о том, как влияет гипербарический кислород на данные реакции в больном организме остается открытым, хотя установлена его способность устранять нарушения синтеза мочевины в печени (необратимая форма связывания аммиака) [8], а также регулировать кругооборот глутамина в оперированном организме (обратимая форма связывания аммиака) [9]. В результате, затрудняется не только интерпретация лабораторных данных, но и понимание механизма гипероксического влияния на азотистый метаболизм больного организма.

Цель работы — изучение влияния ГБО на кругооборот мочевины в организме после частичной гепатэктомии в эксперименте.

Материал и методы

Опыты провели на 75-и белых крысах (самках) массой 180–220 г. Частичную гепатэктомию (ЧГЭ) проводили под эфирным наркозом, путем удаления электроножом части левой доли печени (15–20% от массы органа). Работу с экспериментальными животными проводили с учетом «Правил проведения работ с исполь-

Introduction

A correct interpretation of clinical and laboratory data of patients exposed to hyperbaric oxygenation (HBO) is one of urgent challenges in hyperbaric medicine. This is due to the fact that the same functional metabolic system differentially reacts to the same HBO mode depending on its state at the time of hyperoxic exposure [1–3] resulting in different dynamics of the tested parameters. Urea is one of biochemical markers widely used in the clinic to assess the state of the nitrogen metabolism of the body [4]. Meanwhile, studies have shown that impairment of the urea-synthetic function of hepatocytes [5, 6] does not cause a decrease in the urea concentration in the arterial blood (AB) due to the activation of protective adaptive and compensatory reactions aimed at preventing the reduction of urea in AB [6, 7]. However, the question of how the hyperbaric oxygen affects these reactions in a sick body remains unanswered, although its ability to eliminate disorders of the urea synthesis in the liver (an irreversible form of ammonia binding) [8] and to regulate the glutamine circulation in the operated organism (a reversible form of ammonia binding) has been described [9]. As a result, the interpretations of laboratory data and understanding of the mechanism of hyperoxic effect on nitrogen metabolism in a disease are complicated.

The purpose of this work was to study the effect of HBO on the urea circulation in the body after partial hepatectomy.

Materials and Methods

Experiments were carried out on 75 white rats (females) weighing 180–220 g. Partial hepatectomy (PHE) was performed under ether anesthesia, by removing the part of the left lobe of the liver (15–20% of the organ weight) using a cauterodyne. All experiments with animals were carried out according to the «Regulations for carrying out studies using experimental animals» approved by Order No. 742 of the Ministry of Higher and Secondary Professional Education of the USSR on November 13, 1984. HBO was conducted with medical oxygen using the following mode: at a pressure of 3 ata, for 50 minutes, 1 session per day, three times. The first session started in 4–8 hours, the second and third sessions in 24 and 48 hours after PHE, respectively.

зованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.84 г. (№742). ГБО проводили медицинским кислородом в режиме 3 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки, трехкратно. Первый сеанс начинали через 4–8 часов, второй и третий — через 24 и 48 часов после ЧГЭ, соответственно. Животных разделили на 7 серий опытов: 1 серия — интактные животные (норма), 2, 3 и 4 серии — животные исследованные, соответственно, на 3-и, 7-е и 14-е сутки после ЧГЭ. Эти серии служили контролем для выявления «чистого» эффекта ГБО. 5, 6 и 7 серии — оксигенированные животные с резекцией печени, исследованные, соответственно, на 1-е, 4-е и 11-е сутки постгипероксического (3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного) периода. Объектами исследования служили: щитовидная железа, легкие, сердце, левая (ЛДП) и средняя (СДП) доли печени, селезенка, желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК), толстая кишка, почки, артериальная кровь (АК, аорта), венозная кров: воротной вены, печеночных вен, почечной вены; желчь холедоха и моча. В дальнейшем рассчитывали артерио-венозную разницу по мочеvine: между артериальной кровью и кровью печеночных вен (hABP), между артериальной кровью и кровью почечной вены (rABP); артерио-портальную разницу (АПР) — между артериальной кровью и кровью портальной вены и порто-венозную разницу (ПВР) — между кровью портальной и печеночных вен. После забора крови из сосудов производили перфузию органов охлажденным 0,145М раствором KCl. Животных забивали декапитацией на фоне этилового наркоза (40 мг этилового Na/kg массы). Отмытые от крови органы извлекали, замораживали в жидком азоте и растирали до порошка, который использовали для приготовления 10% гомогената в 60% растворе трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Гомогенат экстрагировали на холоду в течение 30 минут, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин.

Для получения мочи животное помещали на 2–4 часа в клетку-пенал, а в пробирки, предназначенные для этой цели, предварительно вносили 0,1 мл 60% раствора ТХУ для подавления уреазной активности мочи. Пробу мочи для определения мочевины разводили в 100 раз, что учитывали при расчете полученного показателя. Содержание мочевины в крови, тканях, желчи и моче определяли диацетилмоноксидным методом [10] с использованием набора реактивов фирмы «Ляхема». В ткани содержание мочевины выражали в ммоль/кг влажной ткани, в биологических жидкостях (кровь, желчь, моча) — ммоль/л. Результаты обработали статистически с учетом *t*-критерия Стьюдента и коэффициента Ньюмана–Кейлса для множественных сравнений [11]. Статистический анализ проводили с помощью персонального компьютера с использованием программ «Stastica 5.5» и «Microsoft Excel XP». Различия в сериях опытов считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как показали наши исследования, на 3-и сутки применения ГБО у животных с ЧГЭ концентрация мочевины в АК, крови печеночных вен, портальной вены, и желчи увеличивалась относительно нормы, соответственно, на 70, 42, 110 и 122%, сопровождаясь сохранением отрицательной hABP по мочеvine; ПВР по мочеvine была недо-

The animals were divided into 7 groups according to separate series of experiments: 1 series — intact animals (normal animals), 2, 3 and 4 series — animals examined on the 3rd, 7th and 14th days after PHE, respectively. These series served as a reference groups for determining the «pure» effect of HBO. 5, 6 and 7 series consisted of oxygenated animals with liver resection on the 1st, 4th and 11th day of post-hyperoxic (3rd, 7th and 14th day of the postoperative period), respectively. Thyroid, lung, heart, left (LLL) and middle (MLL) lobes of the liver, spleen, stomach, duodenum, large intestine, kidneys, arterial blood (AB, aorta), venous blood: portal veins, hepatic veins, renal veins; bile of common bile duct and urine were the study objects. Subsequently, the arteriovenous difference in urea was calculated: between arterial blood and blood of the hepatic veins (hAVD), between arterial blood and renal vein blood (rAVD); arterio-portal difference (APD: between arterial blood and portal vein blood, and port-venous difference (PVD): between the blood of portal and hepatic veins. After collection of blood from the vessels, organ perfusion was performed with a cooled 0.145 M KCl solution. The animals were sacrificed by decapitation on the background of etaminal anesthesia (40 mg etaminal-Na/kg body weight). The organs washed from the blood were removed, frozen in liquid nitrogen and melted to prepare a 10% homogenate in a 60% trichloroacetic acid solution. The homogenate was cold extracted during 30 minutes and centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes.

To obtain urine, the animals were placed into a cage for 2–4 hours, and urine samples were collected into test tubes containing 0.1 ml of a 60% TCA solution to inhibit urease activity. Each urine sample was diluted 100-fold, and the urea concentrations in the blood, tissues, bile and urine were determined by the diacetylmonoxime method [10] using a reagent kit manufactured by «LAHEMA». In the tissue, the urea content was expressed in mmol / kg of wet tissue, in biological fluids (blood, bile, urine) — in mmol/l. The results were processed statistically using the Student' t test and Newman-Keuls coefficient for multiple comparisons [11]. The statistical analysis was carried out using «Stastica 5.5» and «Microsoft Excel XP» software. Differences in the series of experiments were considered significant at $p < 0,05$.

Results and Discussion

As experimental studies showed, on the 3rd day of the use of HBO in animals with PHE, the urea concentration in AB, the blood of the hepatic veins, portal vein, and bile increased by 70%, 42%, 110% and 122%, respectively. The urea increase was accompanied by the retention of negative hAVD for urea. The PVD values for urea were unreliable (table 1). Meanwhile, in non-oxidized animals on the 3rd day after liver resection, hABD for urea was unreliable, and PVD values for urea were positive [6, 7]. Compared to the animals of the 2nd (reference control group) series of experiments in oxygenated rats of the 5th series, the urea concentration in AB, the blood of the hepatic veins, the portal vein and in the bile exceeded the similar parameters of the animals of the 2nd (reference) series of experiments by 63%, 96%, 46% and 72%, respectively (fig. 1, a). As for the concentrations of urea in the left (LLL) and middle (MLL) lobes of liver in the oxygenated animals of the 5th series, they signif-

Таблица 1. Влияние гипербарической оксигенации (ГБО) на содержание мочевины в крови, желчи, моче крыс с резекцией печени ($M \pm m$).**Table 1. The effect of hyperbaric oxygenation (HBO) on the content of urea in the blood, bile, urine of rats with liver resection ($M \pm m$).**

Parameters Days of post-HBO (postoperative) period	Values of parameters at the study stages			
	Intact animals <i>n</i> =10	1 (3) <i>n</i> =10	4 (7) <i>n</i> =10	11 (14) <i>n</i> =10
Urea content (mmol/l) in the study objects:				
Blood (aorta)	3.40±0.12	5.78±0.22*	4.01±0.3 [#]	3.84±0.15 [#]
Blood <i>v. hepatica</i>	4.25±0.1	6.01±0.21*	5.16±0.4*	4.91±0.29 [#]
Blood <i>v. porta</i>	2.71±0.13	5.69±0.4*	3.96±0.33 ^{#*}	4.51±0.23*
Bile (Common bile duct)	2.78±0.11	3.19±0.1*	3.38±0.28*	3.81±0.26*
hAVD	-0.83±0.11	-0.43±0.07	-1.03±0.28	-1.08±0.18 [#]
PVD	-1.22±0.38	Unreliable	-1.23±0.25	Unreliable
APD	0.74±0.14	Unreliable	Unreliable	-0.91±0.2
Blood <i>v. renalis</i>	2.63±0.19	5.83±0.32*	4.04±0.23 ^{#*}	3.87±0.19*
rAVD	0.77±0.08	Unreliable	Unreliable	Unreliable
Urine	34.61±3.31	46.6±3.8*	32.5±4.6 [#]	36.4±4.8

Note. hABP and rABP – hepatic and renal arterio-venous difference for urea, respectively; PVD – porto-venous difference for urea; APD – arterio-porta difference for urea; unreliable – the difference unreliable. * – $P < 0.05$ – significance of differences compared to the normal values; [#] – ($P < 0.05$) – significance of differences compared to the first day of post-HBO-period.

Примечание. Для табл. 1, 2: parameters – показатели; values of...at the study stages – значения ... на этапах исследования; days of post-HBO (postoperative) period – дни после ГБО (послеоперационного) периода; intact animals – интактные животные; urea content in the study objects – содержание мочевины в исследуемых объектах; blood – кровь. Для табл. 1 рис.: bile – желчь; urine – моча; hABP и rABP – соответственно печеночная и почечная артерио-венозные разницы по мочеине; PVD – порто-венозная разница по мочеине; APD – артерио-портальная разница по мочеине; unreliable – различие недостоверно. * – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с нормой; [#] – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с первыми сутками постгипероксического периода.

стоверной (табл. 1). Между тем, у неоксигенированных животных на 3-и сутки после резекции печени hABP по мочеине была недостоверной, а ПВР по мочеине – положительной величиной [6, 7]. По сравнению с животными 2-й (контрольной) серии опытов у оксигенированных крыс 5-й серии опытов концентрации мочеины в АК, крови печеночных вен, портальной вены и в желчи превышали аналогичные показатели животных 2-й (контрольной) серии опытов, соответственно, на 63, 96, 46 и 72% (рис. *a*₁). Что касается концентраций мочеины в левой (ЛДП) и средней (СДП) долях печени, то у оксигенированных животных 5-й серии они достоверно превышали не только аналогичные показатели животных 2-й (контрольной) серии (рис. *b*₁), но и нормы (табл. 2). Сопоставление полученных результатов с данными литературы [6, 7] показывает, что гипербарический кислород, стимулируя мочеинсинтетическую функцию гепатоцитов, одновременно усиливает инкрецию мочеины из оперированной печени как в кровоток, так и ее секрецию в желчные капилляры.

Повышенное поступление мочеины с желчью в желудочно-кишечный тракт на 3-и сутки сочетанного применения ЧГЭ и ГБО не вызывало достоверных изменений ее концентрации в стенке желудка, ДПК, толстой кишки относительно животных 2-й серии (рис. *b*₁). Однако, по сравнению с нормой, в указанный период обнаружено ее избирательное увеличение в стенке ДПК и толстой кишки, соответственно, на 27 и 30% (табл. 2). Между тем АПР по мочеине у оксигенированных

значительно exceeded not only the similar parameters of the animals of the 2nd (reference) series (fig. 1, *b*), but also the normal values (table 2). Published data [6, 7] and data obtained in these experiments show that hyperbaric oxygen stimulating the urea-synthetic function of hepatocytes simultaneously enhances the incretion of urea from the operated liver both into the bloodstream and its secretion into the bile capillaries.

Increased release of urea with bile in the gastrointestinal tract on the 3rd day of combined use of PHE and HBO did not cause significant changes in its concentration in the wall of the stomach, duodenum, and colon as compared to animals of the 2nd series (fig. 1, *b*). However, in comparison with the normal animals, its selective increase in the wall of the duodenum and colon was found during this period by 27% and 30%, respectively (table 2). Meanwhile, the APD for urea in oxygenated rats on the 3rd day of the postoperative period became unreliable (table 1), whereas in the same period of observation in non-oxidized animals with liver resection, APD values were negative most probably due to the stimulating effect on the urea production by enterocytes and its release into the portal bloodstream. Comparison of the obtained results with literature data [6, 7] demonstrate that due to HBO, the stimulating effect of resection on the formation of urea in the tissue of the small intestine is abrogated. At the same time, on the one hand, an increase in urea concentration in the blood of *v. porta* of operated rats under hyperoxic conditions is achieved by an increase in its concentration in AB. On the another hand, this is an activation occurred under

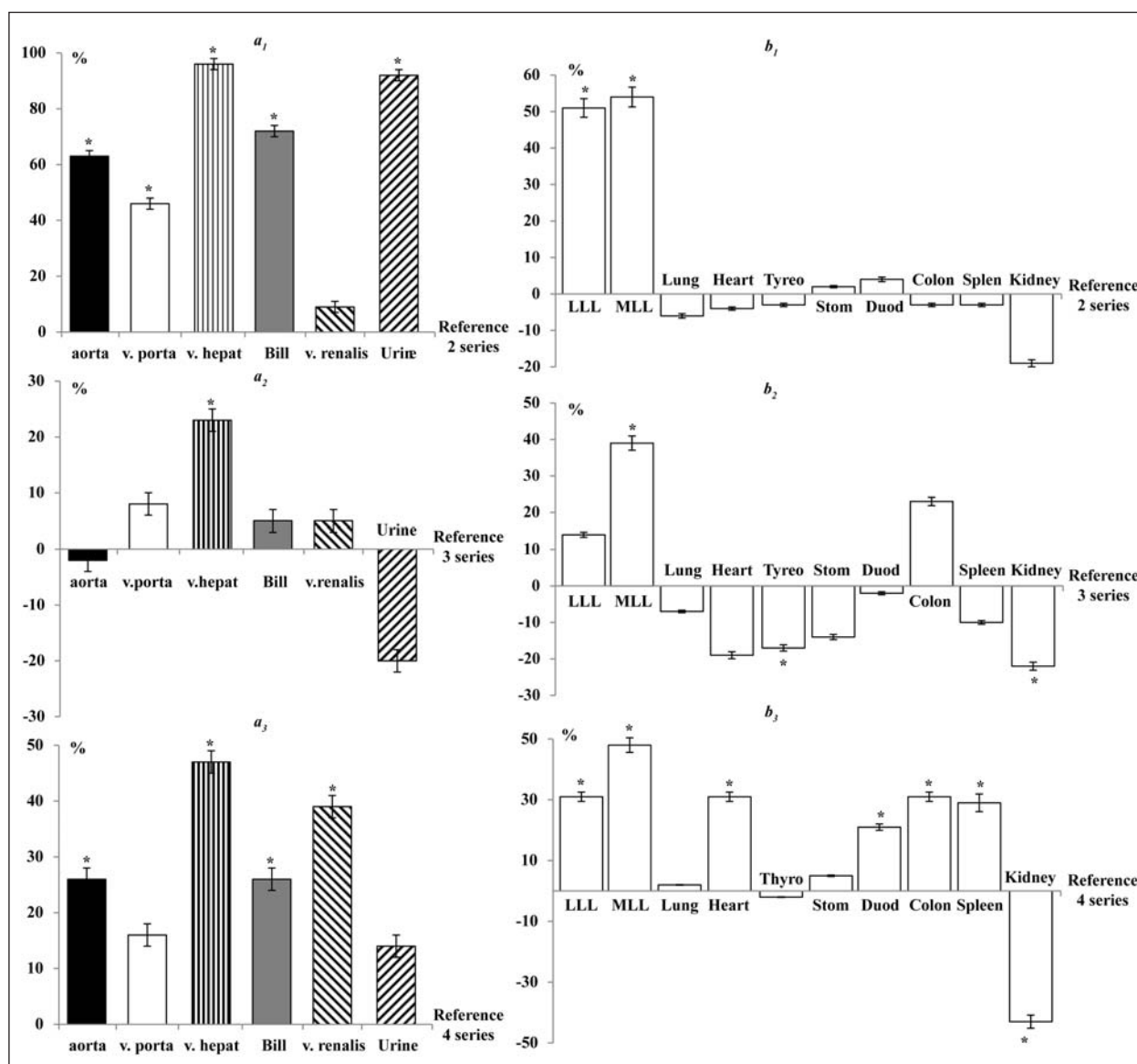


Рис. Динамика содержания мочевины в биологических жидкостях (а) и висцеральных органах (б) крыс с резекцией печени и ГБО.
Fig. Dynamics of urea content in biological fluids (a) and visceral organs (b) of rats with liver resection and HBO.

Note. a_1, b_1 – on the first day of post-HBO period; reference: animals with liver resection without HBO, examined on the 3rd day of the postoperative period. a_2, b_2 – on 4-day of post-HBO period; reference: animals with liver resection without HBO, examined on the 7th day of the postoperative period. a_3, b_3 – on 11-day of post-HBO period; reference: animals with liver resection without HBO, examined on the 14th day of the postoperative period. For 1–3: * – $P < 0.05$ – significance of differences compared the reference group.

Примечание. a_1, b_1 – в первые сутки постгипероксического периода; контроль – неоксигенированные животные с резекцией печени, исследованные на 3-и сутки послеоперационного периода. a_2, b_2 – на 4-е сутки постгипероксического периода; контроль – неоксигенированные животные с резекцией печени, исследованные на 7-е сутки послеоперационного периода. a_3, b_3 – на 11-е сутки постгипероксического периода; контроль – неоксигенированные животные с резекцией печени, исследованные на 14-е сутки послеоперационного периода. Для 1–3: * – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем.

крыс на 3-и сутки послеоперационного периода становилась недостоверной (табл. 1), тогда как в аналогичный период наблюдений у неоксигенированных животных с резекцией печени она была отрицательной величиной, благодаря стимулирующему влиянию операции на образование мочевины энтероцитами и ее поступлению из них в портальный кровоток. Сопоставление полученных результатов с данными литературы [6, 7] показывает, что в условиях курсового воздействия ГБО устраняется стимулирующее влияние резекции на образова-

the hyperoxic conditions of the liver-intestinal urea cycle, as indicated by a positive correlation ($r=0.85$, $p < 0.05$) of urea content in the blood in *v. porta*, and bile values determined on the first day of post-hyperoxic period (day 3 post-surgery). At the same time, the stimulating effect of liver resection on the accumulation of urea by the tissues of the duodenum and the colon still remains under conditions of hyperoxia. In turn, the stimulating effect of hyperoxia on the secretion of gastric juice discovered earlier [12] explains the absence of an increase in the concentration of urea in

Таблица 2. Влияние гипербарической оксигенации (ГБО) на содержание мочевины в висцеральных органах крыс с резекцией печени ($M \pm m$).**Table 2. The influence of hyperbaric oxygenation (HBO) on the urea content in visceral organs of rats with liver resection ($M \pm m$).**

Parameters	Values of parameters at the study stages			
	Intact animals <i>n</i> =15	1 (3) <i>n</i> =10	4 (7) <i>n</i> =10	11 (14) <i>n</i> =10
Urea content (mmol/kg wet tissue) in the study objects:				
Thyroid gland	2,73±0,15	3,35±0,21	3,52±0,22	3,50±0,21
Lungs	2,91±0,20	3,56±0,25	3,46±0,18	4,15±0,29*
Heart	3,47±0,11	3,33±0,17	3,05±0,19	4,53±0,31*
LLL	4,83±0,14	6,57±0,4*	5,72±0,34*	6,07±0,3*
MLL	4,64±0,16	6,01±0,39*	5,31±0,3	5,85±0,2*
Stomach	3,70±0,20	3,69±0,18	3,25±0,19	4,05±0,26
Duodenum	3,68±0,13	4,68±0,24*	3,51±0,21	4,40±0,19*
Colon	3,03±0,21	3,93±0,33*	4,65±0,3*	5,39±0,32*
Spleen	3,31±0,16	3,42±0,22	3,21±0,17	4,33±0,30*
Kidneys	14,2±1,01	11,0±0,73	9,31±0,52*	9,73±0,34*

Note. LLL – the left lobe of the liver; MLL – middle lobe of the liver. * – $P < 0.05$ – significance of differences compared to the normal value.

Примечание. Wet tissue – влажная ткань. Для табл. 2 и рис.: thyroid gland – щитовидная железа; lungs – легкие; heart – сердце; LLL – левая доля печени; MLL – средняя доля печени; stomach – желудок; duodenum – двенадцатиперстная кишка; colon – толстая кишка; spleen – селезенка; kidneys – почки. * – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с нормой.

ние мочевины в ткани тонкого кишечника. При этом увеличение концентрации мочевины в крови *v. porta* оперированных крыс в условиях гипероксического воздействия достигается, с одной стороны, увеличением ее концентрации в АК. С другой стороны, это активация в гипероксических условиях печеночно-кишечного кругооборота мочевины, на что указывает положительная корреляция ($r=0,85$, $p<0,05$) между ее содержанием в крови *v. porta* и желчи, выявленная в первые сутки постгипероксического (3-и сутки послеоперационного) периода. Вместе с тем, в условиях гипероксии сохраняется стимулирующее влияние резекции печени на накопление мочевины тканями ДПК и толстой кишки. В свою очередь, обнаруженное ранее [12], стимулирующее влияние гипероксии на секрецию желудочного сока объясняет отсутствие увеличения концентрации мочевины в стенке желудка на фоне увеличения ее поступления к нему с артериальной кровью.

Известно, что транспорт мочевины через биологические мембраны осуществляется путем простой диффузии по градиенту концентрации [13]. Между тем увеличение концентрации мочевины в артериальной крови на 3-и сутки применения ГБО (рис. *a*) не приводило к достоверным изменениям ее содержания в тканях селезенки, сердца и легких (рис. *b*, табл. 2). Это дает основание говорить об активации в указанных органах при гипероксии перехода «артериальной» мочевины из свободного в связанное (с белками и липопротеидами) состояние. Данная реакция является одним из механизмов адаптации организма к гипероксии [14, 15], направленных на предупреждение активации в них перекисного окисления липидов при сверхнасыщении кислородом [1].

Активация в гипероксических условиях перехода мочевины в связанное состояние, вероятно,

the gastric wall despite its increased delivery with arterial blood.

It is known that urea transport through biological membranes occurs by simple diffusion through a concentration gradient [13]. Meanwhile, an increase in the concentration of urea in the arterial blood on the 3rd day of HBO (fig. 1, *a*) did not lead to significant changes in its content in the tissues of the spleen, heart and lungs (fig. 1, *b*, table 2). These data provide an evidence of activation of the transition of «arterial» urea from free to bound (with proteins and lipoproteins) state in these organs during hyperoxia. This reaction seemingly represents a part of mechanisms of adaptation of the body to hyperoxia [14, 15] aimed at preventing the overactivation of lipid peroxidation during oversaturation with oxygen [1].

Activation of the transition of urea to the bound state under the hyperoxic conditions probably occurs in the thyrocytes explaining the decrease (by 24%) of urea concentration in the thyroid tissue compared to the animals in the 2nd series of experiments (fig. 1, *b*). It remained elevated by 20% as compared to normal values (table 1). The obtained results argue for the selective decrease in the permeability of the histohematological thyroid gland barrier for urea in operated animals under conditions of exposure to HBO.

As can be seen from fig. 1, an increase in the concentration of urea in AB did not lead to an increase in its content in the kidneys as compared to the animals of the second series of experiments. However, in comparison with the intact animals, it decreased by 22% (table 1). In the blood sampled from *v. renalis* on the 3rd day of HBO, the urea concentration increased by 72%, as compared to the animals of the 2nd series of experiments (fig. 1, *a*), becoming 222% higher than the normal level (table 1). As a result, rAVD for urea remained unreliable (table 2). Meanwhile, in the urine,

имеет место и в тироцитах, объясняя снижение (на 24%) концентрации мочевины в ткани щитовидной железы относительно животных 2-й серии опытов (рис. *b*₁). Однако, по сравнению с нормой, она оставалась повышенной на 20% (табл. 1). Полученные результаты позволяют говорить об избирательном снижении проницаемости гистогематического барьера щитовидной железы для мочевины у оперированных животных в условиях курсового воздействия ГБО.

Как видно из рис. 1, увеличение концентрации мочевины в АК не приводило к увеличению ее содержания в почках по сравнению с животными 2-й серии опытов. Однако, по сравнению с нормой, она снижалась на 22% (табл. 1). В крови *v. renalis* на 3-и сутки применения ГБО концентрация мочевины увеличивалась на 72% по сравнению с животными 2-й серии опытов (рис. *a*₁), становясь при этом на 222% выше нормы (табл. 1). В результате гАВР по мочеvine оставалась недостоверной (табл. 2). Между тем в моче концентрация мочевины на 3-и сутки применения ГБО увеличивалась на 92% по сравнению с животными 2-й серии опытов (рис. *a*₁). Сопоставление полученных результатов с данными литературы [16, 17] свидетельствует о том, что в условиях ГБО устраняется стимулирующее влияние резекции печени на реабсорбцию мочевины в почках, но сохраняется стимулирующее влияние операции на образование мочевины клетками почечных канальцев и ее инкрецию в почечный кровоток. Это объясняет несоответствие у оперированных животных, обнаруженного при ГБО, прироста концентрации мочевины в АК и крови *v. renalis* (рис. *a*₁) на фоне нормализации ее экскреции с мочой (табл. 2).

Прекращение курса ГБО не вызывало изменения концентрации мочевины в крови *v. hepatica* на 4-е сутки постгипероксического периода, которая оставалась выше нормы на 45% (табл. 1). По сравнению с животными 3-й серии опытов ее увеличение составило 23% (рис. *a*₂). При этом гАВР по мочеvine увеличивалась по сравнению с первыми сутками постгипероксического периода (табл. 1). Это указывает на усиление к 4-м суткам постгипероксического периода стимулирующего влияния гипероксии на инкрецию мочевины из оперированного органа в кровоток. Что касается ПВР по мочеvine, то к этому сроку она нормализовалась (табл. 1). В этих условиях концентрация мочевины в ЛДП не отличалась, а в СДП превышала на 39% аналогичный показатель животных 3-й серии опытов (рис. *b*₂). По сравнению с нормой достоверное увеличение концентрации мочевины (на 18%) было отмечено только в ЛДП (табл. 2). Сопоставление полученных результатов с данными литературы [6, 8], показывает, что в оперированной печени на 4-е сутки постгипероксического периода стимулирующее влияние ГБО на синтез мочевины сохранялось в гепатоцитах неповрежденной при

the urea concentration increased by 92% on the third day of HBO as compared to the animals of the 2nd series of experiments (fig. 1, *a*). Our experiments, similarly to earlier published data, demonstrate that under the HBO the stimulating effect of liver resection on urea reabsorption in the kidneys is eliminated, however, the stimulating effect of the surgery on the formation of urea by the cells of the renal tubules and its incretion into the renal blood flow remains. This explains the discrepancy in the operated animals detected in HBO, between the increase in the concentration of urea in AB and blood in *v. renalis* (fig. 1, *a*) and normal values of its excretion with urine (table 2).

Discontinuation of the HBO did not cause any change in the urea concentration in the blood of the hepatic veins on the 4th day of the post-hyperoxic period, which remained 45% higher than the normal one (table 1). In comparison with the animals of the third series of experiments, its increase was 23% (fig. 2, *a*). At the same time, hABD for urea increased in comparison with the first days of the posthyperoxic period (table 1). This indicates an increase in the stimulating effect of hyperoxia on the incretion of urea from the operated organ to the bloodstream by the 4th day of the posthyperoxic period. PVD for urea was normal (table 1). Under these conditions, the urea concentration in the LLL did not differ, and in the MLL it exceeded the similar parameter of the animals of the third series of experiments by 39% (fig. 2, *b*). In comparison with the normal values, a significant increase in the urea concentration (by 18%) was noted only in the LLL (table 2). Comparison of the obtained results with literature data [6, 8] shows that in the operated liver on the 4th day of the posthyperoxic period, the stimulating effect of HBO on urea synthesis was preserved in hepatocytes of intact MLL, while in the remaining part of the LLL, it was stopped after resection. Therefore, the accumulation of urea is most likely due to the partial retention of the metabolites formed by hepatocytes and delivered through the portal vein bloodstream.

In bile, the urea concentration decreased by 31% on the 4th day of the posthyperoxic period as compared to the first day after the end of the HBO course; these differences were absent in animals from the third series of experiments (Fig. 2, *a*). Therefore, on the 4th day of the posthyperoxic period, the stimulating effect of hyperoxia on the excretion of urea with bile ceases, but there remains a stimulating effect of liver resection on the release of urea from hepatocytes to the bile capillaries. As a result, its concentration in the bile on the 4th day of the posthyperoxic period (7th day of the postoperative period) exceeded the normal values by 54% (table 1).

It is evident from fig. 2, *a* that on the 4th day of the posthyperoxic period, the urea concentrations in arterial blood and *v. porta* blood do not significantly differ in animals of the third series of experiments. However, if the concentration of urea in the AB was

операции СДП, тогда как в оставшейся после резекции части ЛДП оно прекращалось. Поэтому накопление в ней мочевины вероятнее всего связано с частичной ретенцией метаболита, как образующегося ее гепатоцитами, так и поступающего к ним с кровью *v. porta*.

В желчи концентрация мочевины на 4-е сутки постгипероксического периода снижалась на 31% относительно первых суток после окончания курса ГБО, не отличаясь от аналогичного показателя животных 3-й серии опытов (рис. *a*₂). Из этого следует, что на 4-е сутки постгипероксического периода прекращается стимулирующее влияние гипероксии на выделение мочевины с желчью, но при этом сохраняется стимулирующее влияние резекции печени на поступление мочевины из гепатоцитов в желчные капилляры. Благодаря этому ее концентрация в желчи на 4-е сутки постгипероксического (7-е сутки послеоперационного) периода превышала норму на 54% (табл. 1)

Как видно из рис. *a*₂, на 4-е сутки постгипероксического периода концентрация мочевины в артериальной крови и крови *v. porta* достоверно не отличались от аналогичных показателей животных 3-й серии опытов. Но если в АК концентрация мочевины достоверно не отличалась от нормы, то в крови *v. porta* она превышала ее на 47% (табл. 1). Поэтому АПР по мочеине оставалась недостоверной. В этих условиях концентрация мочевины в тканях желудка, ДПК и селезенке достоверно не отличались от аналогичных показателей как животных 3-й серии опытов (рис. *b*₂), так и нормы (табл. 1). Только в ткани толстой кишки содержание мочевины на 4-е сутки постгипероксического периода превышало норму на 54% (табл. 2). Полученные результаты указывают на прекращение к 4-м суткам постгипероксического периода стимулирующего влияния гипероксии как на печеночно-кишечный кругооборот мочевины, так и ее повышенное образование в тканях тонкого кишечника. При этом сохранение повышенной концентрации мочевины в портальном кровотоке может достигаться за счет снижения ее секреции в просвет толстого кишечника. Это объясняет, обнаруженное нами на 4-е сутки постгипероксического периода (табл. 2), избирательное накопление мочевины в ткани толстой кишки.

На 4-е сутки постгипероксического периода содержание мочевины в легких и сердце не отличалось от аналогичного показателя животных 3-й серии опытов (рис. *b*₂) и нормы (табл. 1). В ткани щитовидной железы в указанный период наблюдений содержание мочевины было ниже на 17% относительно животных 3-й серии (рис. *b*₂), но повышено на 26% относительно нормы (табл. 1). Сопоставление полученных результатов указывает на сохранение к 4-м суткам постгипероксического периода ингибирующего влияния гипероксии на проницаемость гистогематического барьера щито-

not significantly different from the normal one, in *v. porta* blood it exceeded it by 47% (table 1). Therefore, the AVD for urea remained unreliable. Under these conditions, the concentration of urea in the tissues of the stomach, duodenum, and spleen was not significantly different from that of the animals of the third series of experiments (fig. 2, *b*) and the normal values (table 1). Only in the colon tissue, the urea content exceeded the normal values by 54% on the 4th day of the posthyperoxic period (table 2). The obtained results indicate the cessation of the stimulating effect of hyperoxia on the hepatic-intestinal urea circulation as well as its increased production in the tissues of the small intestine by the 4th day of the posthyperoxic period. In this case, the preservation of an increased concentration of urea in the portal blood flow can be achieved by reducing its secretion in the lumen of the large intestine. This explains the selective accumulation of urea in the tissues of the colon, found on the 4th day of the posthyperoxic period (table 2).

On the 4th day of the posthyperoxic period, the urea content in the lungs and heart did not differ from the similar parameters in the animals of the third series of experiments (fig. 2, *b*) and the normal values (table 1). In the tissue of the thyroid gland during the observation period, the urea content was lower by 17% as compared to the animals of the third series (fig. 2, *b*), but increased by 26% as compared to the normal ones (table 1). A comparison of the obtained results indicates that the inhibitory effect of hyperoxia on the permeability of the histohematological thyroid gland barrier for urea is maintained by the 4th day of the posthyperoxic period. In literature, we did not find any evidence on the presence of arginase in the thyroid cells. This is why the increased urea concentration in thyroid tissue found in our study might results (at least, partly) from the transition of a bound urea to the free state.

On the 4th day of the posthyperoxic period, rAVD did not recover, despite the normalization of the urea content in the AB. The reason for this fact is the retention of its increased (by 54%) content in the blood *v. renalis* (table 1). In the kidneys, its concentration was significantly reduced during this observation period, both as compared to the animals of the third series of experiments (fig. 2, *b*) and the normal values (table 2), by 22% and 35%, respectively; in the urine, the concentration was normal (table 2). The obtained results demonstrate that in oxygenated rats undergo PHE, the stimulating effect of hyperbaric oxygen on the excretion of urea in the urine stops on the 4th day of the posthyperoxic period, but the urea release by the kidney tubules in the bloodstream is activated. These circumstances explain the decrease of its concentration in the kidney tissue during early post-hypoxia period.

Later, on the 11th day of the posthyperoxic period, urea concentration in AB and blood hepatic veins exceeded the reference values by 26 and 47%,

видной железы для мочевины. Поскольку в доступной нам литературе не удалось обнаружить сведений о наличии аргиназы в тироцитах, то выявленное в этих условиях увеличение концентрации мочевины в ткани щитовидной железы следует рассматривать как результат перехода части связанной мочевины в свободное состояние.

На 4-е сутки постгипероксического периода гАВР не восстанавливалась, несмотря на нормализацию содержания мочевины в АК; причиной тому сохранение к этому сроку ее повышенного (на 54%) содержания в крови *v. renalis* (табл. 1). В почках ее концентрация в указанный период наблюдений была достоверно снижена, как относительно животных 3-й серии опытов (рис. *b*₂), так и нормы (табл. 2), соответственно, на 22 и 35%; в моче нормализовалась (табл. 2). Из полученных результатов следует, что у оксигенированных крыс с ЧГЭ на 4-е сутки постгипероксического периода прекращается стимулирующее влияние гипербарического кислорода на выделение мочевины с мочой, но при этом активизируется поступление мочевины образуемой клетками почечных канальцев в кровоток, объясняя снижение в указанный период ее концентрации в почечной ткани.

На 11-е сутки постгипероксического периода концентрация мочевины в АК и крови печеночных вен превышала контроль, соответственно, на 26 и на 47% (рис. *a*₃), не отличались от нормы, хотя гАВР по мочеvine оставалась отрицательной (табл. 1). В кровь портальной вены содержание мочевины превышало норму на 67%, что делало недостоверной ПВР по мочеvine (табл. 1). Содержание метаболита в ЛДП и СДП на 11-е сутки постгипероксического периода достоверно превышала как аналогичные показатели контроля (рис. *b*₃), так и нормы (табл. 2). Аналогичные изменения наблюдались со стороны концентрации мочевины в желчи (рис. *a*₃, табл. 1). Следовательно, к 11-м суткам постгипероксического периода сохраняется стимулирующее влияние гипероксии на поступление мочевины из оставшееся после резекции части печени в кровоток и желчные капилляры. Это сопровождается частичной ретенцией в печеночной ткани «портальной» мочевины, содействуя сохранению ее накоплению в гепатоцитах.

Как видно из табл. 1, на 11-е сутки постгипероксического периода происходило формирование отрицательной АПР по мочеvine, благодаря увеличению на 67%, что ее концентрации в крови воротной вены. Это свидетельствует об увеличении в указанный период поступления в портальный кровоток мочевины из селезенки, ДПК и толстой кишки. Неслучайно ее содержание в тканях этих органов в указанный период наблюдений было достоверно увеличено как по сравнению с нормой (табл. 2), так и с контролем (рис. *b*₃). Можно говорить о нескольких механизмах, детерминирующих увеличение содержания мочевины в

respectively, (fig. 3) they did not differ from the normal ones, although hAVD remained negative for urea (table 1). The portal vein blood urea content exceeds the normal one by 67%, making PVD unreliable for urea (table 1). The content of the metabolite in the LLL and MLL significantly exceeded both similar control parameters (fig. 3, *b*) and normal ones on the 11th day posthyperoxic period (table 2). Similar changes were observed for the urea concentration in bile (fig. 3, *a*, table 1). Therefore, by the 11th day posthyperoxic period, the stimulating effect of hyperoxia on the delivery of urea from the remaining part of the liver into the blood and bile capillaries persisted. This is associated with a partial retention of «portal» urea in the liver tissue, promoting its accumulation in the hepatocytes.

As seen from the table 1, on the 11th day of the posthyperoxic period, a negative hAVD for urea was found due to a 67-percent increase of its concentration in the portal vein blood. This argues for the increased urea release from the spleen, duodenum and colon into the portal bloodstream in the specified period. It is not accidental that its content in the tissues of these organs significantly increased in comparison with both the normal animals (table 2) and the reference group in the specified period (fig. 3, *b*). We can consider several mechanisms that determine the increased urea concentration in the portal vein blood. Firstly, it is a delayed stimulating effect of HBO on the arginase of spleen macrophages known to be activated post PHE [18]. Secondly, it is the stimulating effect of PHE on the formation of urea by enterocytes of the duodenum. Thirdly, there is a decrease in the metabolism of «liver» urea in the large intestine, which explains the significant increase in its content in the colon wall as compared to tissues of the stomach and the duodenum (fig. 3, *b*).

As it is shown in fig. 3, *b*, on the 11th day of the posthyperoxic period, the urea concentration in cardiomyocytes exceeded the reference one by 31%; its concentration in the lungs and the thyroid gland did not differ from it (fig. 3, *b*). However, in comparison with the normal values, the concentration of urea increased by 31%, 43%, and 28%, respectively (table 1). Taking into account the dynamics of the urea content in the AB at this time period (table 1), it is reasonable to suggest various mechanisms that determine the changes in its concentration in several organs. If in the lungs its accumulation is determined by the retention of a metabolite synthesized by hepatocytes, then in the cardiac muscle same might be a manifestation of the delayed stimulating effect of hyperoxia on the arginase of cardiomyocytes as described earlier [19]. The lack of information on the presence of arginase in the thyroid cells provides a possibility to suggest partial retention of urea coming from AB.

On the 11th day after HBO, the urea content in AB and blood of renal veins was increased by 26%

крови воротной вены. Во-первых, отсроченное стимулирующее влияние ГБО на аргиназу селезеночных макрофагов, которая, как известно [18], активируется при ЧГЭ. Во-вторых, восстановление к указанному сроку, индуцирующего влияния ЧГЭ на образование мочевины энтероцитами ДПК и ее поступление из них в кровь. В-третьих, снижение метаболизма «печеночной» мочевины в толстой кишке, что объясняется значимый прирост ее содержания в ее стенке толстой кишки по сравнению с тканью желудка и ДПК (рис. *b*₃).

Как видно из рис. *b*₃, на 11-е сутки потсгипероксического периода концентрация мочевины в кардиомиоцитах превышала контроль на 31%, в легких и щитовидной железе не отличалась от него. Однако, по сравнению с нормой, концентрация мочевины в них увеличение в них была повышена, соответственно, на 31, 43, и 28% (табл. 1). Если учесть динамику содержания мочевины в АК к указанному сроку, то можно сделать вывод (табл. 1) о различных механизмах, детерминирующих изменения ее концентрации в указанных органах. Если в легких ее накопление детерминировано ретенцией метаболита, синтезированного гепатоцитами, то в сердечной мышце это проявление отсроченного стимулирующего влияния гипероксии на, обнаруженную ранее [19], аргиназу кардиомиоцитов. Отсутствие сведений о присутствии аргиназы в тироцитах, дает основание думать о частичной ретенции в них мочевины поступающей с АК.

На 11-е сутки после ГБО содержание мочевины в АК и крови почечных вен, по сравнению с контролем было увеличено, соответственно на 26% и 57% (рис. *a*₃), в почках на 47% снижено (рис. *b*₃). Относительно нормы содержания мочевины в почках было снижено на 31% (табл. 2), тогда как в крови почечных вен увеличено на 47%, а в моче не отличалось от нее (табл. 1). гАВР по мочеvine была недостоверной (табл. 1). Из этого следует, что к указанному сроку на фоне восстановления реабсорции мочевины из почечных канальцев имеет место сохранение повышенное поступление мочевины из почечной ткани в кровоток. Это создает условия для поддержания ее сниженной концентрации в почечной ткани.

Заключение

Таким образом, трехкратное применение ГБО у животных с ЧГЭ приводит к увеличению концентрации мочевины в АК, благодаря гипероксической стимуляции поступления мочевины из оперированной печени в кровоток при сохранении активирующего влияния операции как на образование «почечной» мочевины, так и ее выделение из почечной ткани в кровь. Устраняя стимулирующее влияние резекции печени на реабсорбцию мочевины в почечных канальцах, гипербарический кислород, стимулирует выведение с мочой «артериаль-

and 57% (fig. 3, *a*), respectively, in kidneys it reduced by 47% (fig. 3, *b*). As compared to the normal values, the urea content in the kidneys reduced by 31% (table 2), whereas in the renal veins blood it increased by 47%; and in the urine, it did not differ from this value (table 1). rAVD for urea was unreliable (table 1). Therefore, by the indicated period, during the restoration of the reabsorption of urea from the renal tubules, the increased release of urea from the renal tissue into the bloodstream takes place. This creates the conditions for maintaining reduced concentration of urea in the kidney tissue.

Conclusion

Three sessions of HBO in animals with PHE lead to an increase in urea concentration in AB, due to hyperoxic stimulation of urea release from the operated liver into the blood stream while maintaining the activating effect of the surgery on the formation of «renal» urea and its release from the renal tissue into the blood. Eliminating the stimulating effect of liver resection on urea reabsorption in the renal tubules, hyperbaric oxygen stimulates the excretion of «arterial» urea with urine. At the same time, hyperbaric oxygen activates the liver-intestinal urea circulation and its accumulation in liver tissue. Under HBO, the formation of urea in the tissues of the small intestine returns to norm, but the PHE-triggered mechanisms determining the accumulation of urea in duodenum and colon cells are retained. Under hyperoxia conditions in spleen, heart, and lung tissues of operated animals, the transition of the «arterial» urea from the free to the bound state is activated. In the thyroid gland this activation is accompanied by a change in the permeability of the histohepatological barrier for a given organ and metabolite.

The termination of the hyperoxic effect in the body creates conditions for the gradual normalization of the urea content in the AB on the 11th day of the posthyperoxic period while maintaining the stimulating effect of HBO on urea accumulation in the operated liver, mainly due to the retention delay of the «portal» urea in it. The stimulating effect of HBO on the liver and intestinal urea circulation stops on the 4th day for a short period of time and resumes on the 11th day of the posthyperoxic period. This is accompanied by a selective accumulation of urea in heart, spleen, lungs, duodenum and colon. By the 11th day of the posthyperoxic period, the inhibitory effect of hyperbaric oxygen on the accumulation of urea in the kidney tissue is not eliminated, but there is a delayed hyperoxic stimulation of the excretion of urea into the bloodstream from the renal tissue. Results of the study confirm the concept on hyperbaric oxygen as a regulator of adaptation mechanisms triggered in the body in response to the action of a pathogenic agent formulated earlier [1].

ной» мочевины. Одновременно гипербарический кислород активирует печеночно-кишечный кругооборот мочевины и ее накопление тканью печени. При ГБО нормализуется образование мочевины в тканях тонкого кишечника, но при этом сохраняются механизмы, запускаемые ЧГЭ и детерминирующие накопление мочевины стенке ДПК и толстой кишки. В тканях селезенки, сердца, легких оперированных животных в условиях гипероксии активируется переход «артериальной» мочевины из свободного в связанное состояние. В щитовидной железе это сопровождается изменением проницаемости гистогематического барьера органа для данного метаболита.

Прекращение гипероксического воздействия на организм создает условия для постепенной нормализации содержания мочевины в АК на 11-е сутки постгипероксического периода при сохранении к этому сроку стимулирующего влияния ГБО на ее накопление в оперированной печени, преимущественно за счет ретенционной задержкой в ней «портальной» мочевины. Стимулирующее влияние ГБО на печеночно-кишечный кругооборот мочевины кратковременно прекращается на 4-е и

возобновляется на 11-е сутки постгипероксического периода. Это сопровождается избирательным накоплением мочевины тканями сердца, селезенки, легких, ДПК и толстой кишки. К 11-м суткам постгипероксического периода не устраняется ингибирующее влияние гипербарического кислорода на накопление мочевины почечной ткани, но при этом имеет место, отсроченная по времени, гипероксическая стимуляция выделения мочевины в кровоток из почечной ткани на фоне, восстановленной ранее, экскреции «артериальной» мочевины из оперированного организма с мочой.

Полученные результаты подтверждают, сформулированное ранее [1], положение о гипербарическом кислороде как регуляторе механизмов адаптации, запускаемых в организме в ответ на действие патогенного агента. При этом, в наших исследованиях, он не только коррегировал процессы, препятствующие снижению содержания мочевины в АК при нарушении ее образования в гепатоцитах, но и изменял ее обмен в почках и желудочно-кишечном тракте, а также в органах, не принимающих непосредственного участия в ее выведении из организма.

Литература

1. Леонов А.Н. Гипероксия. Адаптация. Саногенез. Воронеж: изд-во ВГМА; 2006: 190. ISBN 5-91132-003-7
2. Савилов П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на метаболизм глутамин в поврежденной и неповрежденной долях оперированной печени. *Биомед. химия*. 2004; 50 (2): 164-171. PMID: 15179823
3. Савилов П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на метаболизм глутамин в печени. *Биомед. химия*. 2014; 60 (3): 364-371. DOI: 10.18097/pbmc20146003364. PMID: 25019399
4. Камышников В.С. Карманный справочник врача по лабораторной диагностике. 8-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014: 400. ISBN 978-5-00030-142-5
5. Савилов П.Н. Состояние аммиакобезвреживающей функции гепатоцитов после резекции печени в эксперименте. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2002; 4: 11-13. PMID: 12638422
6. Савилов П.Н. Образование мочевины в оперированной печени. *Биомед. химия*. 2016; 62 (1): 79-81. DOI: 10.18097/PBMC20166201079. PMID: 26973192
7. Савилов П.Н., Алейникова Т.И. Кинетика мочевины в организме при резекции печени в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (5): 23-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-23-31
8. Савилов П.Н., Леонов А.Н., Яковлев В.Н. Роль гипербарической оксигенации в механизмах детоксикации аммиака при резекции печени на фоне хронического гепатита. *Анестезиология и реаниматология*. 1994; 6: 31-34. PMID: 7733476
9. Савилов П.Н., Молчанов Д.В., Яковлев В.Н. Влияние гипербарической оксигенации на кинетику глутамин в организме при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 20-27. DOI: 10.15360/1813-0779-2012-2-20
10. Richterrich D. Clinical chemistry. N.Y.: Academia Press; 1962: 256.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998: 459. ISBN 5-89816-009-4
12. Ефун С.Н. (ред.). Руководство по гипербарической оксигенации. М.: Медицина; 1986: 415.
13. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Лекции по медицинской биофизике. М.: Академкнига; 2007: 432. ISBN 978-5-211-05328-1
14. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Броновицкая З.Г. Биохимические механизмы кислородной интоксикации. Ростов-на-Дону: РГУ; 1980: 116.
15. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Внуков В.В., Дудкин С.И. Железосодержащие белки плазмы крови и протеолитическая активность в сыворотке крови при гипербарической оксигенации и защитном действии мочевины. *Биол. науки*. 1986; 9: 30 - 36.
16. Молчанов Д.В., Савилов П.Н. Почечные механизмы элиминации аммиака при резекции печени (экспериментальное

References

1. Leonov A.N. Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis. Voronezh: VGMA; 2006: 190. ISBN 5-91132-003-7. [In Russ.]
2. Savilov P.N. Effect of hyperbaric oxygenation on glutamine metabolism in damaged and intact lobes of the operated liver. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2004; 50 (2): 164-171. PMID: 15179823. [In Russ.]
3. Savilov P.N. Effect of hyperbaric oxygenation on metabolism of glutamine in the liver. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2014; 60 (3): 364-371. DOI: 10.18097/pbmc20146003364. PMID: 25019399. [In Russ.]
4. Kamysnikov V.S. Pocket reference book of the medical doctor on laboratory diagnostics. 8-th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2014: 400. ISBN 978-5-00030-142-5. [In Russ.]
5. Savilov P.N. Ammonia-neutralizing function of hepatocytes after experimental liver resection. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2002; 4: 11-13. PMID: 12638422. [In Russ.]
6. Savilov P.N. Urea formation in the after operational liver. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2016; 62 (1): 79-81. DOI: 10.18097/PBMC20166201079. PMID: 26973192. [In Russ.]
7. Savilov P.N., Aleinikova T.I. The kinetics of urea in the body after liver resection in the experiment. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (5): 23-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-23-31. [In Russ., In Engl.]
8. Savilov P.N., Leonov A.N., Yakovlev V.N. Role of hyperbaric oxygenation in the mechanism of ammonium detoxication in resection of the liver in the presence of chronic hepatitis. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1994; 6: 31-34. PMID: 7733476. [In Russ.]
9. Savilov P.N., Molchanov D.V., Yakovlev V.N. Impact of hyperbaric oxygenation on body glutamine kinetics in hepatic failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (2): 20-27. DOI: 10.15360/1813-0779-2012-2-20. [In Russ., In Engl.]
10. Richterrich D. Clinical chemistry. N.Y.: Academia Press; 1962: 256.
11. Glanz S. Medico-biological statistics. Moscow: Praktika; 1998: 459. ISBN 5-89816-009-4. [In Russ.]
12. Efuni S.N. (ed.). Guidelines for hyperbaric oxygenation. Moscow: Meditsina Publishers; 1986: 415. [In Russ.]
13. Vladimirov Yu.A., Proskurina E.V. Lectures on medical biophysics. Moscow: Akademkniga; 2007: 432. ISBN 978-5-211-05328-1. [In Russ.]
14. Krichevskaya A.A., Lukash A.I., Bronovitskaya Z.G. Biochemical mechanisms of oxygen intoxication. Rostov-on-Don: RGU; 1980: 116. [In Russ.]
15. Krichevskaya A.A., Lukash A.I., Vnukov V.V., Dudkin S.I. Iron-containing plasma proteins and proteolytic activity in blood serum for hyperbaric oxygenation and urea protective action. *Biologicheskie Nauki*. 1986; 9: 30-36. [In Russ.]
16. Molchanov D.V., Savilov P.N. Renal mechanisms elimination of ammonia liver resections (experimental study). *Rossiyskiy Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii*. 2013; 3 (3): 64-68. [In Russ.]

- исследование). *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиол. реаниматол.* 2013; 3 (3): 64-68.
17. Савилов П.Н., Молчанов Д.В. Влияние гипербарической оксигенации на аммиакэксcretирующую функцию почек при резекции печени в эксперименте. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (2): 56-63. DOI: 10.15360/18139779201525663
 18. Чернышова М.Д., Малыгин А.М., Фель В.Я. Индукция аргиназной активности в спленоцитах мышей СЗНА при частичной гепатэктомии. *Цитология.* 1985; 27 (2): 209 - 212. PMID: 3992661
 19. Мансурова И.Д., Калетина Л.Г. Энзимограмма сыворотки крови и распределение ферментов в структурах гепатоцита. В кн.: *Блогер А.Ф. (ред.). Успехи гепатологии.* Вып.3. Рига: Звайгзне; 1971: 80-94. **Поступила 08.07.17**
 17. Savilov P.N., Molchanov D.V. Impact of hyperbaric oxygenation on renal ammonia excretion during experimental liver resection. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2015; 11 (2): 56-63. DOI: 10.15360/18139779201525663. [In Russ., In Engl.]
 18. Chernysheva M.D., Malygin A.M., Fel V.Ya. Induction of arginase activity in the splenocytes of C3HA mice undergoing partial hepatectomy. *Tsitologiya.* 1985; 27 (2): 209 - 212. PMID: 3992661. [In Russ.]
 19. Mansurova I.D., Kaletina L.G. Enzymogram of serum and distribution of enzymes in hepatocyte structures. In: *Blyuger A.F. (ed.). Success in hepatology.* Issue #3. Riga: Zvaigzne; 1971: 80-94. [In Russ.] **Received 08.07.17**

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2018

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР),
НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского

20 сентября

IV Национальная конференция «Инструментальная и клиническая диагностика дисфагии»
с логопедической школой

17–18 октября

XX Всероссийская конференция с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»

Подробнее о мероприятиях можно узнать по телефону +7 (495) 650-25-17, на сайтах:

<http://www.fnkcr.ru>

<http://www.niioramn.ru>

E-mail: niioramn@niioramn.ru

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*