

# РОЛЬ И МЕСТО ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ ПРИ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

П. Н. Савилов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко

## Role and Place of Hyperbaric Oxygenation in Hepatic Failure

P. N. Savilov

N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

**Цель исследования.** Определить роль и место гипербарической оксигенации (ГБО) в лечении и профилактики печёночно-клеточной недостаточности. **Материал и методы.** Анализ результатов собственных исследований и данных литературы по изучению влияния ГБО на функциональное состояние печени и организма в целом при печёночно-клеточной недостаточности. **Результаты.** Лечебный и профилактический эффекты ГБО при терапии печёночно-клеточной недостаточности обусловлены способностью гипербарического кислорода регулировать метаболические процессы в больном организме. Устраняя нарушения обезвреживания в печени аммиака, гипербарический кислород корректирует внепечёночные реакции его нейтрализации, активирующиеся в ответ на нарушение аммиакобесвреживающей функции гепатоцитов. В результате предотвращается развитие эндогенной аммиачной интоксикации. Одновременно ГБО при печёночно-клеточной недостаточности стимулирует белковосинтетическую функцию печени и клеточное звено антимикробной защиты организма. Лечебный эффект ГБО не всегда сопровождается устранением гипоксии печени и гипоксемии больного организма, но сохраняется длительное время в постгипероксическом периоде. **Заключение.** ГБО может и должна быть неотъемлемым элементом комплексной терапии печёночно-клеточной недостаточности. **Ключевые слова:** гипероксия, лечение, печень, недостаточность.

**Objective:** to define the role and place of hyperbaric oxygenation (HBO) in the treatment and prevention of liver cell failure. **Material and methods.** The results of the author's own studies and the data available in the literature on the impact of HBO on the functional state of the liver and the whole organism in liver cell failure were analyzed. **Results:** The therapeutic and preventive effects of HBO during therapy for liver cell failure were due to the ability of hyperbaric oxygen to regulate metabolic processes in the sick organism. By eliminating the impaired hepatic neutralization of ammonia, hyperbaric oxygen corrects its extrahepatic reactions in rendering harmless various toxic substances, which become active in response to the ammonia-neutralizing dysfunction of hepatocytes. This prevents the development of endogenous ammonia intoxication. In liver cell failure, HBO concurrently stimulates hepatic protein synthesis function and the cell link of the body's antimicrobial protection. The therapeutic effect of HBO is not always attended by the elimination of hepatic hypoxia and the sick organism's hypoxemia, but it persists long in the posthyperoxic period. **Conclusion:** HBO can and must be an integral part of complex therapy for liver cell failure. **Key words:** hyperoxia, treatment, liver, failure.

Печёночно-клеточная недостаточность не только осложняет большинство заболеваний печени, но и является частым спутником таких патологических состояний, как сепсис, шок, перитонит и постреанимационная болезнь [1–3]. Несмотря на то, что в её основе лежит нарушение участия печени в пигментном, углеводном, азотистом и белковом обмене [1], более значимая роль в её развитии принадлежит нарушению детоксикационной функции данного органа. В результате происходит накопление в организме нейротоксинов (аммиака, меркаптана) и синтез ложных нейротрансмиттеров из ароматических аминокислот на фоне усиления ГАМК-эргической передачи нервных импульсов в головном мозге [2]. Клинически это проявляется печёночной энцефалопатией, которая при неэффективности лечения трансформируется в печёночную кому с частым летальным исходом [1, 4]. Именно неэффективность общепринятой терапии печёночной комы заставила французских врачей J. Aubert с соавт. [5], P. Pauliard с соавт. [6] и M. Goulon с соавт. [7] в 1967 г. впервые включить в её ле-

чение гипербарическую оксигенацию (ГБО). И хотя стопроцентного снижения летальности они не достигли, однако, во всех случаях уже во время первого сеанса ГБО отмечали снижение глубины печёночной комы вплоть до восстановления сознания. В дальнейшем была показана прямая зависимость лечебного эффекта ГБО от степени выраженности печёночной энцефалопатии [8]. Назначение ГБО на ранней стадии её развития предупреждало токсический отёк головного мозга [9] и гепаторенальный синдром [10]. Уже после первого сеанса ГБО при неосложнённом течении вирусных гепатитов купировались диспепсические расстройства и болевой синдром [4, 10], снижалась степень гипербилирубинемии [8, 11]. Применение ГБО снижало летальность от печёночно-клеточной недостаточности, развившейся на фоне перитонита [12], а также после операций на печени и сердце [4, 11, 13, 14].

Однако, по мере внедрения гипербарической медицины в клиническую практику стали появляться сообщения об усилении патологических процессов в больном организме при оксигенотерапии [15, 16], её низкой эффективности при печёночной коме [4, 13] и временном лечебном эффекте при циррозе печени [4]. Попытки повышения эффективности ГБО снижением гипероксической нагрузки на организм, т. е. переходом на «мягкие» (1,2–1,5 ата) режимы ГБО, её сочетанием с

### Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Савилов Павел Николаевич  
E-mail: p\_savilov@rambler.ru

Таблица 1

Изменение напряжения кислорода ( $PO_2$ ) и активности глутаминсинтетазы (ГС) в оставшейся после резекции части печени животных с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом при действии гипербарической оксигенации ( $M \pm m$ )

Исследуемые показатели	Норма	Конец затравки – 65-е сутки введения $CCl_4$	Тип воздействия	Значения показателей на этапах исследования		
				Сутки послеоперационного/постгипероксического периода		
				3/1	7/4	14/11
$PO_2$ , кПа	1,54±0,09 (10)	0,79±0,09* (10)	ЛО	0,69±0,11* (9)	0,74±0,05* (10)	0,94±0,06* (9)
			РП	0,98±0,15* (10)	0,89±0,11* (10)	0,86±0,05* (10)
			РП+ГБО	0,86 ±0,06* (10)	1,29±0,1# (10)	1,0±0,1* (10)
ГС, нмоль/мг	1,14±0,09 (15)	0,44±0,05*	ЛО	0,48 ± 0,07* (9)	0,81 ±0,13* (10)	0,5±0,08* (10)
			РП	0,99±0,2** (10)	0,59 ±0,09* (10)	0,85±0,1** (10)
			РП+ГБО	3,56±0,9*# (10)	1,91±0,22*# (10)	1,84±0,2*# (10)

**Примечание.** ЛО – «ложная» операция (лапаротомия); РП – резекция печени; ГБО – гипербарическая оксигенация. \* –  $p < 0,05$ , достоверность различий по сравнению с нормой; \*\* –  $p < 0,05$ , достоверность различий по сравнению с ЛО; # –  $p < 0,05$ , достоверность различий по сравнению с РП. В скобках – число животных по сериям опытов.

антиоксидантами или увеличении времени гипероксической экспозиции [4, 17, 16] данную проблему не решили. Причиной является отсутствие единого мнения о механизмах лечебного действия гипербарического кислорода. Это, в свою очередь, отражается на выборе показаний к ГБО-терапии, определении объективных критериев оценки её эффективности, а также целесообразности сочетания ГБО с другими методами лечения, применяемыми для профилактики и лечения печёчно-клеточной недостаточности.

Несмотря на то, что ряд исследователей продолжает рассматривать гипербарический кислород исключительно как патогенный или стрессовый фактор [13, 17, 18], в последнее время многие специалисты начали обращать внимание на адаптационно-метаболическую теорию гипероксического саногенеза [4, 11, 17, 19, 20], основы которой были заложены ещё в 1969 году А. Н. Леоновым. Данная теория «зиждется на фундаментальной закономерности – эволюционной роли кислорода, как естественного универсального адаптогена, обеспечивающего построение биологических систем потребления кислорода, его транспорта и самозащиты организма от окислительного разрушения [21]». С её позиций гипербарический кислород выступает как адаптогенный фактор, повышающий саногенетический потенциал больного организма, проявляя при этом свои фундаментальные свойства стимулирующего, ингибирующего и компенсаторного (заместительного) характера [21].

Целью настоящей работы является определение роли и места ГБО в терапии печёчно-клеточной недостаточности на основе анализа некоторых механизмов лечебного действия гипербарического кислорода при данной патологии с позиций адаптационно-метаболической теории гипербарической медицины.

### Взаимоотношение кислородного режима и функций больной печени при ГБО

Одним из ведущих звеньев в патогенезе печёчно-клеточной недостаточности является развитие гипоксии печени и гипоксемии [1, 4]. Поэтому их устранение сверхнасыщением организма кислородом под повышенным давлением (т. е. методом ГБО) представляется вполне оправданным. Между тем у собак с экспериментальным травматическим шоком, несмотря на устранение гипоксемии, после сеанса ГБО (3 ата, 60 мин) сохранялись проявления печёчно-клеточной недостаточности (гиперферментемия, диспротеинемия, гипербилирубинемия, коагулопатия), хотя и были менее выражены [22]. Ингибирующее влияние ГБО на формирование эндотоксинемии при сепсисе, обнаруженное в эксперименте [23], даёт основание ожидать превентивное действие гипероксии на развитие гипоксии печени, которая является характерным признаком эндотоксикозов [24]. Однако, на

практике, включение ГБО в интенсивную терапию септических больных, хотя и улучшало кислородное обеспечение внутренних органов, устраняя гипоксемию [25], но не приводило к быстрой ликвидации признаков печёночной недостаточности [25, 26]. Несмотря на то, что применение ГБО (3 ата, 50 мин) на 30-й минуте восстановительного периода у крыс с трёхминутной клинической смертью (вследствие кровопотери) тормозило прогрессирующее снижение напряжения кислорода ( $PO_2$ ) в ишемизированной печени, к 120-й минуте исследования оно оставалось ниже нормы. Однако нарушения аммиакобезвреживающей функции гепатоцитов, свойственные неоксигенированным оживлённым животным, у оксигенированных крыс при этом отсутствовали [3]. У крыс с хроническим тетрахлорметановым ( $CCl_4$ ) гепатитом нормализация сниженного  $PO_2$  в печени наблюдалась только после курсового (15–19 сеансов) воздействия ГБО (3 ата, 50 мин, по 3 сеанса в неделю) и сопровождалась ликвидацией нарушения азотистого метаболизма гепатоцитов [27]. Вместе с тем, применение курса ГБО (3 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки) в первые трое суток после резекции печени (РП, часть левой доли, 15–20% массы органа) у здоровых крыс предотвращало снижение  $PO_2$  в оперированной, но вызывало его уменьшение в средней (неповреждённой при операции) доле печени [28]. В то же время нарушения аммиакдетоксицирующей функции гепатоцитов, свойственные крысам с РП без ГБО, в обеих исследуемых долях оксигенированных животных отсутствовали [29].

Особый интерес заслуживают исследования, проведённые на кафедре патофизиологии Воронежской государственной медицинской академии (ВГМА). В их основе лежало полярографическое определение  $PO_2$  в печени животных с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом, подвергнутых РП (15–20% массы органа) и её сочетанию с курсом ГБО (3 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки, в первые трое суток после РП). Одновременно в микросомальной фракции гепатоцитов, выделенных методом дифференцированного центрифугирования, определяли активность глутаминсинтетазы (ГС), высокая чувствительность которой к гипоксии доказана [30]. Известно, что ГС катализирует обратимое связывание аммиака в клетке с образованием глутамина. Как видно из табл. 1, ГБО, не устраняя гипоксию печени (сохранение сниженного  $PO_2$  в постгипероксическом периоде), усиливала и пролонгировала стимулирующее влияние РП на активность ГС гепатоцитов, которая превышала не только предоперационный уровень, но и норму. Поскольку активность ГС находится в прямой зависимости от концентрации фермента в клетке [30, 31], то можно говорить о стимуляции гипербарическим кислородом образования в гепатоцитах изоформы ГС, устойчивой к гипоксии. Данное предположение полностью соответствует представлениям об участии генома клетки в её адаптации к ГБО [21, 32].

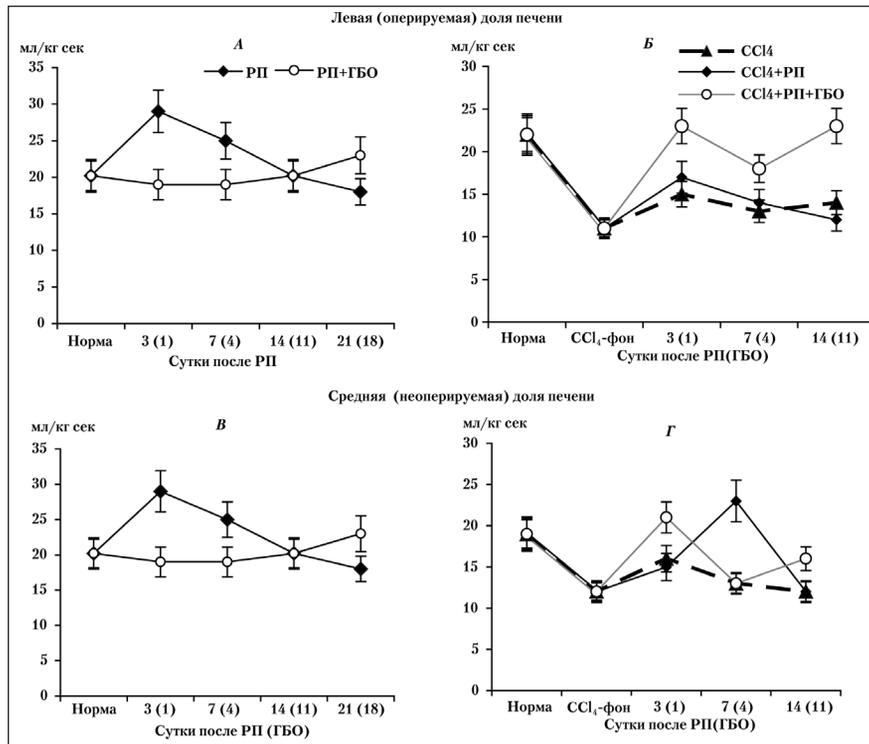
Одной из причин нарушения кислородного режима печени являются расстройства центральной и органной гемодинамики. Первые детерминируют снижение кровотока в печени

при критических состояниях организма [33], вторые при хроническом диффузном поражении печени (гепатит, цирроз) [34].

Как показали клинические исследования [22], включение курса ГБО (3 ата, 60 мин, 5–10 сеансов) в интенсивную терапию пострадавших с травматическим шоком стабилизировало центральную гемодинамику, чем вызывало улучшение печёночного кровотока уже после первого сеанса оксигенотерапии. Однако к 30-м суткам наблюдений он оставался ещё сниженным, тогда как признаки печёночной недостаточности, характерные для неоксигенированных пострадавших отсутствовали [22]. Аналогичные результаты были получены при включении ГБО (2–3 ата, 40–60 мин, 8–10 сеансов) в интенсивную терапию септических больных [25]. У крыс, перенёвших 3-х минутную клиническую смерть, сеанс ГБО (3 ата, 50 мин) на 30-й минуте восстановительного периода предупреждал, характерное для неоксигенированных оживлённых животных, прогрессирующее снижение печёночного кровотока к 120-й минуте восстановительного периода, стабилизируя его на предгипероксическом (сниженном по сравнению с нормой) уровне. Однако, это не мешало восстановлению реакций обезвреживания аммиака в печени, нарушенных вследствие ишемии органа [3]. Следовательно, нормализация гипербарическим кислородом метаболизма гепатоцитов и устранение признаков функциональной недостаточности печени при ГБО-терапии критических состояний организма опережает восстановление печёночного кровотока.

Если в механизмах гипероксической стабилизации центральной гемодинамики при шоке ведущая роль отводится адреномиметическому эффекту гипербарического кислорода [21], то при ГБО-терапии гепатитов важную роль в улучшении перфузии больной печени играют ингибирование накопления биогенных аминов в крови [11, 17], ликвидация отёка печёночной ткани [17, 21] и торможение избыточного отложения коллагена в перисинусоидальном пространстве [35]. В результате устраняются структурно-функциональные нарушения в микроциркуляторном русле печени, детерминирующие развитие транзиторной портальной гипертензии, а, следовательно, и шунтирование при гепатитах необезвреженной крови воротной вены в центральный кровоток, минуя печень.

Развитие необратимых морфологических изменений микроциркуляторного русла печени при её циррозе приводит к прогрессированию портальной гипертензии [34, 36]. В результате усиливается эндогенная интоксикация организма аммиаком, продуктами жизнедеятельности кишечной микрофлоры. Этому способствует и анемизация организма вследствие частых кровотечений из варикозно-расширенных вен пищеварительного тракта [34]. Следует признать, что, в отличие от острого поражения печени, ингибирующее влияние ГБО на прогрессирование печёночно-клеточной недостаточности при циррозах печени носит временный характер и с каждым повторным курсом её лечебный эффект снижается [4]. Одной из причин этого является неспособность ГБО в данном случае устранить грубые нарушения печёночной микроциркуляции. Дело в том, что гипербарический кислород не в состоянии стимулировать процессы, направленные на резорбцию патологического коллагена, уже



**Рис. 1.** Динамика кровотока в печени крыс при хроническом  $\text{CCl}_4$ -гепатите, резекции печени (РП) и гипербарической оксигенации (ГБО).

По оси абсцисс — периоды исследования, по оси ординат — величина печёночного кровотока. В сериях опытов по 9–10 животных. Пояснения в тексте.

отложившегося в печёночном перисинусоидальном пространстве, а способен только тормозить его образование. Поэтому анти-склеротический эффект ГБО проявляется при её применении на начальной стадии патологического коллагенообразования в печени (при острых гепатитах) [21, 27, 35].

Обратное развитие склеротических процессов в поражённой печени и, как следствие, улучшение в ней микроциркуляции, обнаружено после её резекции на фоне хронического гепатита и цирроза печени [36]. Однако, это сопровождается развитием послеоперационной эндогенной аммиачной интоксикации [37]. Поэтому, обнаруженная в эксперименте [37] способность ГБО устранять нарушения аммиакобезвреживающей функции гепатоцитов после РП на фоне хронического гепатита, указывает на перспективность сочетания данной операции с ГБО в лечении хронических диффузных поражений печени.

Следует отметить, что резекция здоровой печени вызывает развитие артериальной гиперемии, оставшейся после операции части органа в течение первых двух недель послеоперационного периода [38, 39]. Однако при этом снижается портальный кровоток и развивается транзиторная портальная гипертензия [39]. Но какова будет реакция кровотока оперированной печени на ГБО? Ответом на данный вопрос могут служить исследования, проведённые на кафедре патофизиологии ВГМА им. Н. Н. Бурденко. В них изучали влияние трёхдневного курса ГБО (3 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки) на печёночную гемодинамику в оперированной (левой) и неоперированной (средней) долях печени здоровых крыс и животных с хроническим  $\text{CCl}_4$ -гепатитом. Если ГБО после РП у здоровых животных устраняла стимулирующее влияние операции на кровоток в обеих исследуемых долях печени (рис. 1 А и В), то у оперированных животных с хроническим  $\text{CCl}_4$ -гепатитом ГБО стимулировала кровоток преимущественно в оставшейся после резекции части левой доли органа (рис. 1 Б). В средней (неповреждённой при резекции) доле печени животных с хроническим  $\text{CCl}_4$ -гепатитом имело место отсроченное ингибирующее влияние гипероксии на увеличение печёночного кровотока

Таблица 2

Содержание аммиака (ммоль/л) в крови после резекции печени и гипербарической оксигенации ( $M \pm m$ )  
По результатам исследований [29].

Кровь	Интактные животные (норма)	Тип воздействия	Значения показателей на этапах исследования		
			Сутки послеоперационного/постгипероксического периода		
			3/1	7/4	14/11
Артерии	0,104±0,004 (20)	РП	0,152±0,007* (16)	0,139±0,007* (16)	0,128±0,005* (16)
		РП+ГБО	0,109±0,007# (16)	0,106±0,004# (18)	0,107±0,004# (18)
Портальной вены	0,352±0,013 (19)	РП	0,278±0,008* (16)	0,456±0,01* (16)	0,373±0,007* (16)
		РП+ГБО	0,217±0,023*,# (17)	0,291±0,011*,# (18)	0,320±0,012# (17)
Печёночных вен	0,087±0,006 (19)	РП	0,164±0,01* (16)	0,168±0,008* (16)	0,149±0,007* (16)
		РП+ГБО	0,104±0,006*,# (17)	0,092±0,004# (18)	0,103±0,005*,# (18)
АВР	0,018±0,003 (10)	РП	-0,028±0,004 (8)	-0,024±0,006 (8)	-0,032±0,005 (8)
		РП+ГБО	н. д.	0,024±0,005 (8)	н. д.
ПВР	0,253±0,014 (9)	РП	0,114±0,012* (8)	0,275±0,16 (8)	0,227±0,013 (8)
		РП+ГБО	0,131±0,02* (8)	0,194±0,012* (8)	0,208±0,019 (8)
АПР	-0,279±0,012 (9)	РП	-0,124±0,01* (8)	-0,306±0,02 (8)	-0,245±0,01 (8)
		РП+ГБО	-0,101±0,01*,# (8)	-0,196±0,01*,# (8)	-0,226±0,01* (8)

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: РП — резекция печени; ГБО — гипербарическая оксигенация; АВР — артериовенозная разница по аммиаку; ПВР — порто-венозная разница по аммиаку; АПР — артерио-портальная разница по аммиаку; \* —  $p < 0,05$ , достоверность различий по сравнению с нормой; # —  $p < 0,05$ , по сравнению с РП; н. д. — разница недостоверна. В скобках — число животных по сериям.

тока к 7-м суткам послеоперационного периода (рис. 1 Г). В основе нивелирования ГБО стимулирующего влияния РП на печёночный кровоток следует рассматривать, установленный ранее [21], адреномиметический эффект гипербарического кислорода. В данном случае он проявляется избирательно в отношении печёночной артерии, которая, как известно, имеет собственную систему ауторегуляции [40]. Что касается изменения кровотока в оперированной печени животных с хроническим  $CCl_4$ -гепатитом после ГБО (рис. 1 Б, Г), то здесь следует думать о частичном устранении (или ослаблении) гипероксией факторов, препятствующих усилению артериального кровоснабжения большой печени после её резекции. Следовательно, структурно-функциональное состояние сосудистого русла печени не только определяет реакцию печёночной гемодинамики на ГБО, но и её поведение в постгипероксическом периоде. Следует обратить внимание, что, несмотря на различное поведение печёночного кровотока в постгипероксическом периоде у обеих исследуемых групп оксигенированных животных с РП, лечебный эффект гипербарического кислорода относительно аммиакобезвреживающей функции гепатоцитов, нарушаемой данной операцией, сохранялся [29, 37].

Таким образом, улучшение функциональной активности гепатоцитов при ГБО-терапии печёчно-клеточной недостаточности не всегда сопровождается полным устранением гипоксии печени и гипоксемии, а также восстановлением печёночного кровотока. Нормализация в процессе ГБО-терапии печёчно-клеточной недостаточности биохимических показателей, характеризующих нарушение печёночных функций, часто опережает появление признаков значимого улучшения печёночной гемодинамики и кислородного режима гепатоцитов. Величины  $PO_2$  ткани и крови, равно как данные реогепаграмм, не могут служить объективными критериями оценки клинической эффективности оксигенобаротерапии при печёчно-клеточной недостаточности.

### Особенности влияния ГБО на функции печени при печёчно-клеточной недостаточности

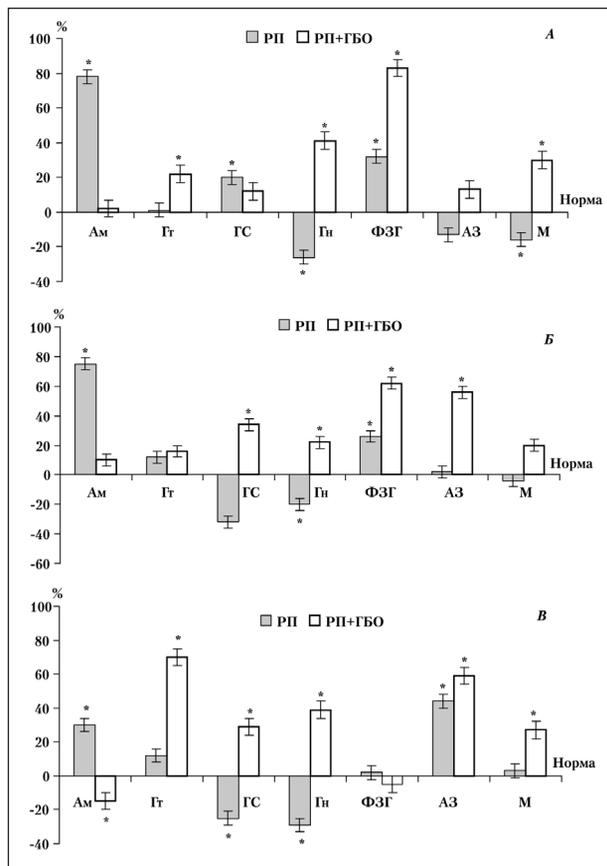
Исследования показали, что ГБО при печёчно-клеточной недостаточности стимулирует белковосинтетическую функцию печени независимо от причин, вызывавших её нару-

шение. Это проявляется увеличением содержания в крови «печёночных» белков: альбумина, фибриногена, протромбина [4, 17, 41]. Выявлено положительное влияние гипербарического кислорода на азотистый, жировой, углеводный и пигментный обмен в гепатоцитах при печёночной патологии [4, 21, 35, 41], а также желчевыделительную функцию органа [4, 16, 17]. Однако, в оценке влияния ГБО на детоксикационную функцию печени при печёчно-клеточной недостаточности мнения специалистов расходятся. Одни указывают на устранение гипераммониемии и купирование синдрома эндогенной интоксикации при включении ГБО в интенсивную терапию перитонитов, механической желтухи [11], а также после наложения сплено-ренальных анастомозов [42] и резекции печени [14, 37]. Другие обращают внимание на усиление эндотоксикоза при ГБО-терапии механической желтухи [43] и билиарном циррозе печени [16].

Экспериментально установлено [29], что уже незначительное (резекция 15–20% части органа) повреждение здоровой печени приводит к увеличению содержания аммиака в крови печёночных вен и артериальной крови (табл. 2). При этом отрицательные артерио-венозная (АВР) и порто-венозная (ПВР) разницы по аммиаку (табл. 2) показывают, что в данном случае не только нарушается аммиакпоглощительная функция печени, но оперированный орган сам становится источником развития артериальной гипераммониемии. Применение после РП трёхдневного курса ГБО (3 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки), восстанавливая аммиакпоглощительную функцию оперированной печени, предотвращало поступление из неё избытка аммиака в кровоток и развитие артериальной гипераммониемии. Лечебный эффект ГБО сохранялся к 11-м суткам после её окончания (табл. 2).

Восстановление гипербарическим кислородом аммиакпоглощительной функции оперированной печени сопровождалось ингибированием накопления гепатоцитами аммиака [29]. Если учесть, что высокие концентрации аммиака тормозят регенерацию гепатоцитов [44], то полученные результаты (рис. 2) указывают на создание гипербарическим кислородом благоприятных условий для посттравматической репаративной регенерации печени.

Содержание аммиака в гепатоцитах определяется соотношением скоростей его образования и связывания. Обратимое связывание аммиака (образование глутамина) осуществляется в гепатоцитах, расположенных вблизи центральной вены «перивенулярно», тогда как его необратимое связыва-



**Рис. 2** Детоксикация аммиака в гепатоцитах после РП и ГБО на 3-и (А), 7-е (Б) и 14-е (В) сутки послеоперационного (соответственно, 1-е, 4-е и 11-е сутки постгипероксического периода. По результатам исследований [38].

Ам — аммиак; Гг — глутамат; Гн — глутамин; М — мочевины; ГС — глутаминсинтетаза; ФЗГ — фосфатзависимая глутаминаза; АЗ — аргиназа. \* —  $p < 0,05$ , достоверность различий по сравнению с нормой. В сериях опытов — по 10–15 животных. По результатам исследования [29].

ние (синтез мочевины) происходит в гепатоцитах, расположенных вблизи портальной триады «перипортально» [45, 46]. Если через образование глутамина в печени устраняется аммиак, поступающий к ней в свободной форме, то через синтез мо-

чевины элиминируется в том числе и аммиак, доставляемый кровью в виде «уреагенных» аминокислот глутамин и аланина. Глутамин в «перипортальных» гепатоцитах последовательно дезаминируется и дезаминируется с образованием  $\alpha$ -кетоглутарата и вовлечением освободившихся при этом его амидной и аминной групп в орнитинный цикл синтеза мочевины [45]. Аланин, являющийся основным поставщиком аммиака в печень из мышц [31], в гепатоцитах переаминируется с  $\alpha$ -кетоглутаратом, а образующийся при этом глутамат, передает затем аминогруппу аланина в орнитинный цикл синтеза мочевины [31].

Экспериментальные исследования показали [29], что гипербарический кислород, примененный после РП, способен регулировать адаптацию аммиакобезвреживающих реакций гепатоцитов к повреждению печени. Это проявляется изменением реакции на РП таких ферментов азотного метаболизма в гепатоцитах, как фосфатзависимая глутаминаза (ФЗГ), ГС и аргиназа (рис. 2). В условиях гипероксии (рис. 2 А) усиление стимулирующего влияния РП на активность ФЗГ сочетается с первичной гипероксической стимуляцией активности аргиназы гепатоцитов на фоне рефрактерности их ГС к прямому действию гипербарического кислорода. Прекращение курса ГБО приводило к нормализации повышенной в гипероксических условиях активности ФЗГ и ослабления аналогичного влияния на активность аргиназы при отсроченной стимуляции ГС (рис. 2 Б, В). Всё это сопровождалось гипероксическим ингибированием накопления оперированной печенью аммиака на фоне увеличения содержания в её клетках нетоксичных продуктов его связывания: глутамина, глутамата и мочевины (рис. 2).

Изучение в эксперименте на крысах содержания глутамин в притекающей и оттекающей от интактной печени крови выявило отрицательную величину АПР и ПВР по глутамину, которые становились положительными после РП (табл. 3). Следовательно, РП нарушает глутаминовыделительную функцию печени и стимулирует потребление оставшейся после операции частью органа глутамин, поступающего с кровью. Применение после РП курса ГБО не только восстанавливало отрицательный характер АПР и ПВР по глутамину, но и содействовало их увеличению в дальнейшем (табл. 3). Следовательно, восстанавливая глутаминовыделительную функцию печени, нарушаемую РП, гипербарический кислород одновременно запускает механизмы, детерминирующие её отсроченное увеличение к 11-м суткам постгипероксического периода. Одновременно в условиях гипероксии отмечалось кратковременное увеличение потребления гепатоцитами глутамин, поступающего к ним с кровью воротной вены. На это указывает увеличение ПВР по глутамину в первые сутки постгипероксического периода по сравнению с аналогичным показателем неоксигени-

**Таблица 3**  
Содержание глутамин (ммоль/л) в крови после резекции печени и гипербарической оксигенации ( $M \pm m$ )  
По результатам исследований [29].

Кровь	Интактные животные (норма)	Тип воздействия	Значения показателей на этапах исследования		
			Сутки послеоперационного/постгипероксического периода		
			3/1	7/4	14/11
Артерии	0,690±0,01 (20)	РП	0,823±0,03* (16)	0,671±0,017 (16)	0,812±0,022* (16)
		РП+ГБО	0,784±0,023*.* (16)	0,885±0,017*.* (18)	0,860±0,023* (18)
Портальной вены	0,525±0,028 (19)	РП	0,739±0,022* (16)	0,728±0,02* (16)	0,332±0,015* (16)
		РП+ГБО	1,14±0,025*.* (17)	0,861±0,016*.* (18)	0,622±0,021*.* (17)
Печёночных вен	0,823±0,006 (19)	РП	0,534±0,021* (16)	0,575±0,016* (16)	0,673±0,019* (16)
		РП+ГБО	0,905±0,04* (17)	1,07±0,045*.* (18)	1,09±0,04*.* (18)
АВР	-0,132±0,015 (10)	РП	0,290±0,035 (8)	0,096±0,013 (8)	0,149±0,03 (8)
		РП+ГБО	-0,147±0,042 (10)	-0,218±0,04* (8)	-0,231±0,013* (10)
ПВР	-0,245±0,054 (9)	РП	0,173±0,037* (8)	0,174±0,03 (8)	-0,312±0,013 (8)
		РП+ГБО	0,244±0,034* (8)	-0,221±0,026* (8)	-0,468±0,05*.* (8)
АПР	0,170±0,018 (9)	РП	0,115±0,022* (8)	-0,069±0,016 (8)	0,490±0,03* (8)
		РП+ГБО	-0,349±0,07*.* (9)	н. д. (9)	0,300±0,01*.* (9)

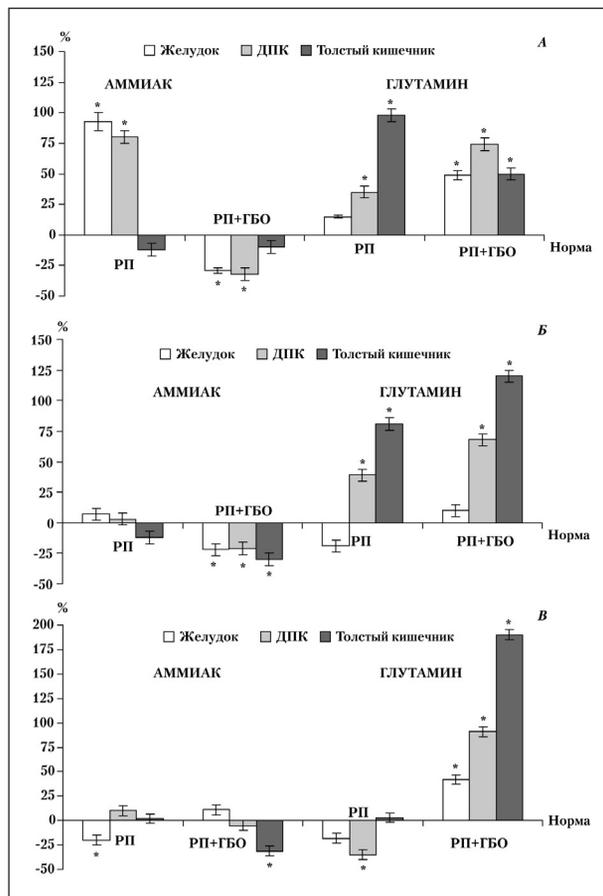
рованных животных с РП (табл. 3). Сопоставление полученных результатов позволяет говорить о способности гипербарического кислорода регулировать метаболизм глутамин в оперированной печени.

Согласно адаптационно-метаболической теории гипербарической медицины реакция организма на гипероксию определяется состоянием метаболических систем его клеток на момент оксигенации [21]. Не является исключением и реакция аммиакобезвреживающей функции больной печени на ГБО. Так, стимулируя «глутаминзависимый» путь синтеза мочевины в оперированной печени здоровых крыс [29], аналогичный режим ГБО ограничивал его при её резекции на фоне хронического ССІ<sub>4</sub>-гепатита, но при этом усиливал образование глутамин самими гепатоцитами [37]. В свою очередь, при геморрагическом шоке сеанс ГБО (3 ата, 50 мин) стимулировал образование гепатоцитами глутамин на фоне усиления «аланинзависимого» пути синтеза мочевины. При этом сниженное в условиях данной патологии дезамидирование глутамин гепатоцитами ишемизированной печени оказалось рефрактерным к указанному режиму ГБО [3]. Особенности реакций на ГБО основных путей детоксикации гепатоцитами аммиака, выявленные в экспериментах на различных моделях патологии печени, следует учитывать при назначении больным с печёночно-клеточной недостаточностью и получающих оксигенотерапию препаратов, стимулирующих образование глутамин и мочевины в печени.

Помимо снижения активности ферментов, причиной нарушения обезвреживания аммиака в печени является дефицит АТФ в гепатоцитах [31], который устраняется ГБО независимо от характера повреждения печени [21, 35, 47, 48]. Восстановление гипербарическим кислородом основных путей детоксикации аммиака в гепатоцитах [3, 29, 37] даёт основание говорить о ликвидации в них дефицита АТФ при ГБО-терапии печёночно-клеточной недостаточности. Среди многообразия механизмов позитивного влияния ГБО на биоэнергетику клетки особое место занимает стимулирующее влияние гипероксии на активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [21], играющей важную роль в функционировании «сукцинатного» шунта, укорачивающего путь электронов в дыхательной цепи митохондрий, а, следовательно, и время генерации АТФ [49]. Неслучайно янтарная кислота (сукцинат), являющаяся субстратом СДГ [21, 31], входит в состав препаратов антигипоксантов (мексидол, реамберин, цитофлавин и т. д.), применяемых, в том числе, и при патологии печени [2]. Исходя из этого, есть все основания говорить о целесообразности сочетания ГБО с янтарной кислотой при лечении печёночно-клеточной недостаточности с целью усиления позитивного воздействия гипероксии на биоэнергетику гепатоцитов.

Представляется логичным при лечении печёночно-клеточной недостаточности сочетать ГБО с назначением препарата Гепа-Мерц. Дело в том, что входящие в его состав L-орнитин и L-аспартат, являясь субстратами орнитинового цикла, стимулируют образование гепатоцитами мочевины и одновременно предупреждают накопление нейрочитами аммиака, стимулируя образование в них глутамин [2]. Последнее обнаружено и при ГБО терапии острой кровопотери [50]. Есть все основания полагать, что введение Гепа-Мерц на фоне применения ГБО будет, во-первых, препятствовать развитию дефицита промежуточных (L-орнитин и L-аспартат) субстратов орнитинового цикла при его стимуляции гипербарическим кислородом. Во-вторых, не исключается кумулятивное стимулирующее влияние L-орнитина, L-аспартата и гипербарического кислорода как на сами ферменты синтеза глутамин и мочевины, так и реакции их образования в клетках.

Одним из средств борьбы с эндогенной аммиачной интоксикацией является применение веществ, подавляющих аммиогенез в полости кишечника [2]. С этих позиций представляет интерес данные о влиянии ГБО на метаболизм аммиака в стенках желудка, двенадцатиперстной и толстой кишок в условиях эндогенной аммиачной интоксикации, вызван-



**Рис. 3** Изменение содержания аммиака и глутамин в тканях желудка, двенадцатиперстной и толстой кишок крыс с РП и ГБО на 3-и (А), 7-е (Б), 14-е (В) сутки послеоперационного (соответственно, 1-е, 4-е и 11-е сутки постгипероксического) периода. По результатам исследований [29].

\* —  $p < 0,05$ , достоверность различий по сравнению с нормой. ДПК — двенадцатиперстная кишка. В каждой серии по 10–15 животных. По результатам исследования [29].

ной РП [29]. Как видно из табл. 1, изменение АПР по аммиаку, выявленное у оксигенированных крыс с РП, указывает на способность ГБО усиливать и пролонгировать ингибирующее влияние РП на поступление аммиака из пищеварительного тракта в кровь воротной вены, снижая тем самым аммиачную нагрузку на гепатоциты регенерирующей после операции печени (табл. 1). Однако, в отличие от неоксигенированных крыс с РП, ГБО предотвращала и накопление аммиака в тканях исследуемых органов пищеварительного тракта (рис. 3). Одной из причин этого следует рассматривать гипероксическую стимуляцию образования в них глутамин. Неслучайно его активное поступление из них в портальный кровоток у оксигенированных животных (на это указывает отрицательная АПР по глутамину, табл. 2), сопровождалось увеличением его содержания в исследуемых органах (рис. 3). При этом ГБО регулировало повышенное потребление глутамин тканями в послеоперационном периоде, что видно при сопоставлении АПР по глутамину оксигенированных и неоксигенированных животных на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода (табл. 2). Глутамин улучшает энергетический обмен в ткани кишечника, стимулирует образование глутатиона, снижает степень поражения ткани кишечника свободными радикалами [51]. Всё это позволяет думать о снижении проницаемости кишечной стенки при ГБО-терапии печёночно-клеточной недостаточности. Следовательно, в отличие от антибиотиков и лактулозы, тормозящих аммиогенез в полости кишечника [2], ГБО активи-

рует процессы связывания аммиака непосредственно в его тканях, превращая аммиак в жизненно важную для клеток, в том числе и кишечника, аминокислоту глутамин.

Говоря о «внепечёночных» механизмах элиминации аммиака при ГБО-терапии печёночной недостаточности следует обратить внимание на способность гипербарического кислорода активировать выведение из организма млекопитающих через лёгкие [52] и почки [53] аммиака, образующегося в результате дезамидирования в них глутамин. У неоксигенированных животных с РП имеет место активация образования глутамин в указанных органах [52, 53]. В совокупности с приведёнными выше результатами исследований это позволяет говорить не только о способности гипербарического кислорода регулировать «внепечёночные» реакции устранения эндогенной аммиачной интоксикации, запускаемые в ответ на нарушение аммиакобезвреживающей функции печени, но и выступать в качестве альтернативы препаратам, применяемым для подавления аммониегенеза в кишечнике.

Одним из проявлений печёночно-клеточной недостаточности является септицемия, развивающаяся в результате контаминации кишечной микрофлоры и нарушения антимикробной функции печени [1, 2]. Исследования последних лет показали, что антимикробная функция печени, помимо фагоцитарной способности клеток Купфера, заключается в её способности регулировать бактерицидные свойства протекающей через неё крови. При этом, обогащая кровь лизоцимом [54], печень частично депонирует как  $\beta$ -лизины [55], так и антитела к Грам (+) и Грам (-) микрофлоре [56]. При этом она стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов в отношении стафилококка и кишечной палочки [29]. Применение трёхдневного курса ГБО (3 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки) после РП предотвращало снижение активности лизоцима в сыворотке артериальной крови крыс, однако лизоцимобогащающая способность печени, нарушенная операцией, не восстанавливалась [54]. При этом отмечалось повышенное потребление регенерирующей печени лизоцима из притекающей крови [55], что, вероятно, связано с его активным участием в репаративных процессах тканей [57]. Способность ГБО стимулировать фагоцитарную активность моноцитов [58], являющихся, как известно [59], предшественниками купферовских клеток печени, позволяет считать возможным увеличение поглотительной способности последних при действии ГБО. Применение ГБО после РП устраняло, вызываемые операцией, нарушения способности данного органа стимулировать фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов, создавая условия для отсроченной активации данной функции печени на 11-е сутки постгипероксического периода [29, 58]. Сопоставление результатов исследований позволяет говорить о гипероксической сти-

муляции преимущественно клеточного звена антимикробной защиты организма при механическом повреждении печени.

Говоря о способности ГБО предотвращать снижение антимикробной защиты организма при патологических состояниях, угрожаемых развитием печёночной недостаточности (шок, сепсис, инфекционно-токсические гепатопатии), следует обратить внимание на способность однократного сеанса ГБО (3 ата, 50 мин) увеличивать в 7 раз фагоцитарный резерв гранулоцитов [23], а также стимулировать альтернативный механизм активации системы комплемента [60]. Установлено, что снижение в крови титра  $\alpha$ -токсина и вирулентности золотистого стафилококка при ГБО-терапии септических состояний сочетается с повышением чувствительности условно-патогенной микрофлоры к антибиотикам [11, 17]. Последнее указывает на возможность снижения суточной дозы антибиотиков на фоне ГБО терапии печёночно-клеточной недостаточности без уменьшения их лечебно-профилактического влияния на больной организм.

## Заключение

Анализ клинических и экспериментальных исследований показывает, что ГБО должна являться необходимым компонентом лечения и профилактики печёночно-клеточной недостаточности, развивающейся при критических состояниях (шок, сепсис, постреанимационная болезнь), воспалительном поражении печени (гепатиты) и резекции печени. Основанием включения ГБО в интенсивную терапию печёночно-клеточной недостаточности должна служить не только способность гипербарического кислорода устранять нарушения метаболизма в гепатоцитах, независимо от природы повреждающего их агента, но и его регулирующее влияние на «внепечёночные» компенсаторно-приспособительные и защитные реакции, запускаемые в организме при нарушении физиологических функций печени. Ослабляя или устраняя негативное влияние патогенного фактора на гепатоциты, гипербарический кислород запускает в них механизмы, содействующие сохранению своего лечебного эффекта в постгипероксическом периоде. Это имеет важное значение при решении вопроса о сочетании курса ГБО с фармакологическими препаратами и лечебными мероприятиями при лечении и профилактики печёночно-клеточной недостаточности. При этом в оценке клинической эффективности оксигенотерапии печёночно-клеточной недостаточности не следует ориентироваться на величину  $PO_2$  ткани и крови, равно как данные реогеографам, поскольку часто в постгипероксическом периоде устранение признаков указанного патологического состояния констатируется на фоне сохранения гипоксии печени, гипоксемии а также сниженного печёночного кровотока.

## Литература

1. Гальперин Э. И., Семендяева М. И., Неклюдова Е. А. Недостаточность печени. М.: Медицина; 1975.
2. Решетняк В. И. Печёночно-клеточная недостаточность. Общая реаниматология 2005; 1 (3): 68–79.
3. Малютин В. Э. Влияние гипербарической оксигенации на кровоток, напряжение кислорода и азотистый метаболизм в печени в раннем посттерминальном периоде: автореф. дисс.... канд. мед. наук. Воронеж; 1993.
4. Руководство по гипербарической оксигенации. С. Н. Ефунн (ред.) М.: Медицина; 1986.
5. Aubert J., Arrove E., Molvane A. Note sur le traitement du coma hepatic par hyperoxia hyperbaric. Marsel. Med. 1967; 104: 357–360.
6. Pauliard P., Hotin J., Chadenson O. Attent al treatment of hepatic coma by hyperbaric oxygenotherapy. A propose of a case of hepatic with sever joudice. Lyon. Med. 1967; 217: 873–880.
7. Goulon M., Bronet G., Cara M. Quelle sont les indications de l'oxugenotherapies hyperbar. Press. Med. 1967; 75: 1347–1351.
8. Дамир Е. А., Каганский М. А., Аксельрод А. Ю. ГБО как элемент реанимации у больных с тяжёлой печёночной недостаточностью. В кн.: Гипербарическая оксигенация М.; 1981. 24–26.
9. Ляшенко Ю. И., Кубенский Е. Н., Рычков В. В. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии вирусного гепатита. ВМЖ 1985; 6: 59–61.
10. Исраилова Д. М., Осташков К. В., Карнов Л. М. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении острой печёночной недостаточности. Вопросы гипербар. медицины 2007; 1–2: 46–47.
11. Белокуров Ю. Н., Рыбачков В. В. Гипербарическая оксигенация при критических состояниях в хирургии. Ярославль; 1981.
12. Складевич Б. М. Влияние гипербарической оксигенации на функцию печени больных при перитоните. Здравоохран. Туркменистана 1988; 2: 21–24.
13. Мишинберг Э. С. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении больных с острой послеоперационной недостаточностью печени: автореф. дисс... канд. мед. наук. Куйбышев; 1980.
14. Лубенский Ю. М., Нихинсон Р. А. Интенсивная терапия раннего послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу очаговых поражений печени. В кн.: Физиология и хирургия печени. Томск; 1982. 68–69.
15. Бозулян М. М., Бочкарёв М. В. Динамика некоторых показателей функционального состояния печени у больных с хроническими гепатопатиями с применением гипербарической оксигенации. Здравоохран. Молдавии 1985; 5: 43–44.
16. Космачёв Н. Н. Перспективы применения гипербарической оксигенации при хронических диффузных заболеваниях печени. Бюлл. гипербар. биол. и медицины 1999; 7 (1–4): 104–106.
17. Руководство по гипербарической медицине. Байдин С. А., Грамнецкий А. Б., Рубинчик Б. А. (ред.) М.: Медицина; 2008.

18. Thom S. R. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106 (3): 988–995.
19. *Беляевский А. Д., Беляевский С. А., Маркарян Э. Г. и соавт.* К механизмам реализации адаптогенных свойств гипербарической оксигенации. *Общая реаниматология* 2005; 1 (1): 51–53.
20. *Жданов Г. Г., Соколов Н. М.* Гипербарическая оксигенация, антигипоксанта и антиоксидантная терапия при остром инфаркте миокарда. *Общая реаниматология* 2005; 1 (6): 55–64.
21. *Леонов А. Н.* Гипероксия, адаптация, саногенез. Воронеж; 2007.
22. *Косоногов Л. Ф., Магомедов А. Г.* Печень в динамике травматической болезни при различных методах реанимации. Воронеж; ВГУ; 1986.
23. *Дьячкова С. Я.* Иммунобиологические механизмы действия гипербарической оксигенации на организм в условиях изменённой реактивности: автореф. дисс... д-ра мед. наук. Воронеж; 1995.
24. *Мишнев О. Д., Щеголь А. И.* Печень при эндотоксикозах. М.; 2001.
25. *Лужников Е. А., Косоногов Ю. Л.* Функциональное состояние печени у больных сепсисом при различных методах интенсивной терапии. Воронеж; ВГУ; 1992.
26. *Оболенский С. В., Даманская И. А., Нестеров Ю. В. и соавт.* Сочетанное применение гемосорбции и гипербарической оксигенации в комплексной интенсивной терапии больных сепсисом. В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент; 1984. 105–106.
27. *Ласкаржевская М. А.* Кровоток, напряжение кислорода и реакции обмена низкомолекулярных азотистых веществ печени при её токсическом поражении: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж; 1983.
28. *Савилов П. Н.* Кислородный режим оперированной печени после гипероксии. *Бюлл. гипербар. биол. и медицины* 2001; 9 (1–4): 5–11.
29. *Савилов П. Н.* Механизмы лечебного действия гипербарической оксигенации при резекции печени (экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Воронеж; 2007.
30. *Gebhardt R., Schmidt H., Frizke H.* Immunohistochemical localisation of Glutamine synthetase human liver. *Experientia* 1989; 45 (2): 137–139.
31. *Лешинджер А.* Основы биохимии. (пер. с англ.). М.: Мир; 1985.
32. *Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В.* Роль свободнорадикальных процессов в адаптации организма к изменению уровня кислорода. В кн.: Лукьянова Л. Д., Ушаков И. Б. (ред.) Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.; 2004. 112–137.
33. *Кулагин В. Н.* Патологическая физиология травмы и шока. М.: Медицина; 1978.
34. *Моргунов Г. А., Стрельцова Г. П., Прохоров М. Ю.* Регионарные и общие нарушения кровообращения при портальной гипертензии. Новосибирск: Наука; 1987.
35. *Кашуба Э. А.* Влияние ГБО на течение острого и подострого поражения печени четырёххлористым углеродом в эксперименте: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж; 1976.
36. *Солопаев Б. П.* Регенерация нормальной и патологически изменённой печени. Горький; 1980.
37. *Savilov P. N., Yakovlev V. N.* Hyperbaric oxygenation and partial hepatectomy effects on liver bloodstream, oxygen pressure and ammonia detoxication in the liver under chronic hepatitis. *Yugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta.* 2006; 42 (2): 103–114.
38. *Ungvary J., Bars T., Hunda P. A.* Regeneration of the hepatic arterial system after partial hepatectomy. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.* 1974; 22 (3–4): 275–282.
39. *Малюгин Э. Ф., Алиев Д. М., Орешкин Н. И. и соавт.* Гемодинамический эффект резекции печени. В кн.: Патогенез и методы лечения печёночной недостаточности. М.; 1979. 86–92.
40. *Lautt W. W.* The hepatic artery subservient to hepatic metabolism or guardian of normal hepatic clearance rates of humoral substances. *Gen. Pharmacol.* 1977; 8 (2): 73–78.
41. *Усенко Л. В., Мальцева Л. А., Мосенцев Н. Ф. и соавт.* Применение гипербарического кислорода в практике ведения больных с септической патологией. *Вопросы гипербар. медицины* 2007; 1–2: 74–76.
42. *Акилов Х. А., Ибалов Р. А., Девятов А. В. и соавт.* Проблемы окислительного стресса в реконструктивной хирургии портальной гипертензии у больных циррозом печени. *Анналы хирургич. гепатологии* 2000; 5 (2): 204–205.
43. *Краковский А. И., Пискунов В. П.* Значение аммиачной интоксикации в патогенезе печёночной недостаточности при механической желтухе. *Хирургия* 1976; 1: 19–24.
44. *Live L.* Ammonia, octoonat and mercaptan depress regeneration of normal rat liver after partial hepatectomy. *Hepatology* 1985; 5 (1): 28–31.
45. *Häussinger D., Gerok W.* Funktionelle Lebercellheterogenitet. *Infusionstherapie* 1977; 11 (5): 245–253.
46. *Sies H., Häussinger D.* Hepatic glutamin and amoniometabolism. Nitrogen and redox balans and the intercellular glutamine cycle. In: *Glutamine metabolism mammalian tissues* Berlin; 1989. 78–87.
47. *Шевцов В. С.* О роли гипербарической оксигенации в механизмах аккумуляции энергии в печени при остром дефиците крови. В кн.: Леонов А. Н. (ред.) Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Воронеж; 1980. 113–117.
48. *Harvey P. J., Gready J. E., Yin Z. et al.* Acute oxygen supplementation restores markers of hepatocyte energy status and hypoxia in cirrhotic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293 (2): 641–645.
49. *Лукьянова Л. Д.* Митохондриальная дисфункция — типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии. В кн.: Лукьянова Л. Д., Ушаков И. Б. (ред.) Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.; 2004. 8–50.
50. *Яковлев В. Н.* Роль азотистого метаболизма мозга в механизмах лечебного действия кислорода под повышенным давлением при геморрагическом шоке. *Бюлл. эксперим. биологии и медицины* 1977; 83 (4): 418–420.
51. *Qin Huan-long, Gao Q., Su Zhen-dong.* Zhongguo punwai jichu yu linchuang zazhi. *Clin. J. Bases Clin. Gen. Surg.* 2001; 8 (1): 5–7.
52. *Савилов П. Н., Митрошкин А. Г., Яковлев В. Н.* Содержание азотистых метаболитов в тканях лёгкого и сердца оперированного организма в условиях гипероксии. В кн.: В. И. Кулешёв (ред.) Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых больных и поражённых. СПб.: ВМА; 2003. 76.
53. *Молчанов Д. В.* Метаболизм аммиака в почках крыс с резекцией печени при гипероксии. В кн. Мясников А. А. (ред.) Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых больных и поражённых. СПб.: ВМА; 2009. 32–33.
54. *Савилов П. Н., Кузьмина Н. И., Дьячкова С. Я.* Лизоцимрегулирующая функция печени после частичной гепатэктомии и гипербарической оксигенации. *Вопросы биол. мед. и фарм. химии* 2005; 4: 33–39.
55. *Савилов П. Н., Кузьмина Н. И., Дьячкова С. Я.* Изменение активности  $\beta$ -лизинов крови при хроническом гепатите, резекции печени и гипербарической оксигенации. *Вестн. ВГУ. Серия: химия, биология, фармация.* Воронеж; 2003; 1: 103–106.
56. *Савилов П. Н., Кузьмина Н. И., Дьячкова С. Я.* Материалы по изучению антимикробной функции печени здорового организма. *Вестн. ВГУ. Проблемы: химии, биологии.* Воронеж; 2001; 1: 43–46.
57. *Баранов А. А., Дорофейчук В. Г.* Лизоцим: теория и практика. Н. Новгород: Информатика; 1999.
58. *Савилов П. Н.* Влияние резекции печени и гипербарической оксигенации на фагоцитоз нейтрофилами *E.Coli*. *Биол. журн. Армении* 2009; LXI (1): 11–17.
59. *Гранов А. А., Мазо М. И., Вешетина С. М., Петровичев Н. Н.* Изменение микроциркуляции и функциональной способности купферовских клеток печени при экспериментальном гепатите. *Патол. физиология и эксперим. терапия* 1977; 1: 29–31.
60. *Журавлёва Н. В., Буравлёва Н. В.* Иммунологические показатели при острой кровопотере и гипербарической оксигенации. В кн. Леонов А. Н. (ред.) Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Воронеж; 1980. 24–27.

Поступила 23.03.09