

УДК 612.359: 612.273 + 616.12-008.331.1 doi 10.18524/2077-1746.2020.1(46).205826

**Р. В. Янко**, к.б.н., старший науковий співробітник

**О. Г. Чака**, к.б.н., старший науковий співробітник

**І. Г. Літовка**, д.б.н., провідний науковий співробітник

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАНУ, відділ клінічної фізіології  
сполучної тканини, вул. Богомольця, 4, м. Київ, 01024, Україна,  
e-mail: biolag@ukr.net

### **ВПЛИВ ДОЗОВАНОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА МОРФО- ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГЕПАТОЦИТІВ НОРМОТЕНЗИВНИХ І ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ**

Проведено дослідження і порівняння морфо-функціонального стану гепатоцитів нормо- (лінія Wistar) і спонтанно-гіпертензивних (лінія SHR) щурів після впливу дозованої нормобаричної гіпоксії. Виявлено, що і морфологічні зміни гепатоцитів, і біохімічні показники активності мітохондрій клітин свідчать про підвищення фізіологічної регенерації і активності паренхіми печінки щурів, які дихали гіпоксичною газовою сумішшю. Дані зміни більшою мірою проявлялися у гіпертензивних щурів, ніж у тварин лінії Wistar.

**Ключові слова:** печінка; переривчаста гіпоксія; артеріальна гіпертензія.

В печінці відбувається забезпечення основних метаболічних процесів в організмі, а саме: обмін білків, жирів, вуглеводів, обмін гормонів та інших біологічно активних речовин, вітамінів і мікроелементів. Печінка є центральним органом детоксикації, що забезпечує фагоцитоз мікроорганізмів, знешкодження токсичних речовин ендogenousного і екзогенного походження, а також їх виведення з організму [16]. У зв'язку з великим функціональним навантаженням, яке лягає на печінку, цей орган досить вразливий. За даними Європейської асоціації з вивчення печінки, близько 30 мільйонів європейців страждають в даний час від хронічних захворювань цього органу. У зв'язку з цим зростає актуальність розробки нових ефективних методів профілактики і лікування захворювань печінки. Одним з таких методів може бути використання дозованої нормобаричної гіпоксії (ДНГ).

В даний час переривчаста нормобарична гіпоксія все більш широко використовується в клінічній практиці для лікування і профілактики ряду захворювань серцево-судинної, дихальної, ендокринної, травної, імунної та інших систем організму [1, 14, 18, 19]. Літературні дані про вплив гіпоксичних газових сумішей на стан печінки неоднозначні. Це пов'язано з використанням в експериментах тварин різних видів і віку, відмінностями в режимах подачі гіпоксичних сумішей, впливу гіпоксії в умовах гіпо- або нормобарії, сезонністю і тривалістю проведення дослідів та ін. [1, 17]. Більшість досліджень, присвя-

чених впливу ДНГ на стан паренхіми печінки, проведено на нормотензивних тваринах [6, 9, 13]. Тоді, як роботи, в яких би досліджувався вплив ДНГ на стан печінки у тварин і людей з артеріальною гіпертензією поодинокі [21]. Можна вважати, що вплив ДНГ на людей, або тварин з підвищеним артеріальним тиском може мати як прямий, так і опосередкований вплив на стан паренхіми печінки. З іншого боку, тривала артеріальна гіпертензія також може привести до порушення морфо-функціонального стану печінки та змінити тим самим характер адаптивних перебудов, характерних для впливу гіпоксії. Це зумовлює необхідність проведення досліджень на тваринах з підвищеним артеріальним тиском.

**Мета роботи** – дослідити і порівняти морфо-функціональний стан гепатоцитів нормо- і гіпертензивних щурів після впливу ДНГ.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведено в осінній період на 24 нормотензивних (лінія Wistar) і 24 спонтанно-гіпертензивних (лінія SHR) щурах-самцях. Вік щурів на кінець експерименту становив 4 місяці, маса  $270 \pm 10$  г. Щури перебували в уніфікованих умовах на стандартному раціоні харчування. Артеріальний тиск у щурів визначали в умовах віварію неінвазивним методом на хвостовій артерії. Всі вимірювання проводили за допомогою сфігмоманометру (S-2 "SHE" Німеччина). В експеримент брали щурів лінії SHR з систолічним тиском не нижче 145 мм рт. ст.

Тварини були розділені на 4 групи: I і III – контрольні щури лінії Wistar і SHR відповідно, II і IV – дослідні щури лінії Wistar і SHR. Для проведення щоденних сеансів ДНГ щурів поміщали в герметичну камеру, в яку подавали гіпоксичну газову суміш (12 % кисню в азоті) в переривчастому режимі (15 хвилин деоксигенація / 15 хвилин реоксигенація протягом 2-х годин) за допомогою мембранного газорозподільного елемента. Решту часу доби (22 години) щури дихали атмосферним повітрям. Тривалість експерименту складала 28 діб. Щурів виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців, відповідно до вимог міжнародних принципів Європейської конвенції. Для морфологічних і морфометричних досліджень, методом сліпої рандомізації, відбирали зразки тканини печінки, з яких виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксували в рідині Буена, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, заливали в парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном Бемера і еозином, а для виявлення елементів сполучної тканини – методом Ван Гізона [3]. Використовуючи цифрову камеру мікропрепарати фотографували на мікроскопі «Nicon» (Японія). На цифрових зображеннях препаратів здійснювали морфометрію за допомогою комп'ютерної програми «Image J».

На гістологічних зрізах печінки вимірювали середній діаметр, площу поперечного перерізу гепатоцитів, їх ядер і цитоплазми; визначали ядерно-цитоплазматичне співвідношення; підраховували кількість одно- і двоядерних

клітин і кількість ядерців на 100 ядер гепатоцитів; вимірювали відстань між суміжними ядрами гепатоцитів. Підрахунок кількості гепатоцитів проводили в 10 полях зору мікроскопа, а вимірювання площі здійснювали для кожної клітини з підрахунком середнього значення відносно 100 клітин.

У суспензії мітохондрій гепатоцитів визначали активність ферменту сукцинатдегідрогенази методом Кривченкова і концентрацію білку методом Лоурі [2].

Отримані дані опрацьовували методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0 for Windows і програми Microsoft Excel 2010. Достовірність відмінностей між контрольною і дослідною групами, після попередньої перевірки на нормальність розподілу, оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при значенні  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Після впливу ДНГ паренхіма печінки щурів, незалежно від лінії, зберігала фізіологічну структуру. Гепатоцити – середнього розміру, мали добре виражену клітинну мембрану. Ядра – округлої форми, з центральним розташуванням в клітині. Ядерна мембрана була збережена і мала чіткі контури. Структурні межі часточок нечітко виражені, що відповідає даному виду тварин. Міждолькова сполучна тканина слабо виражена. Ядерця – округлої форми, середнього розміру ( $\approx 1$  мкм) (рис.).

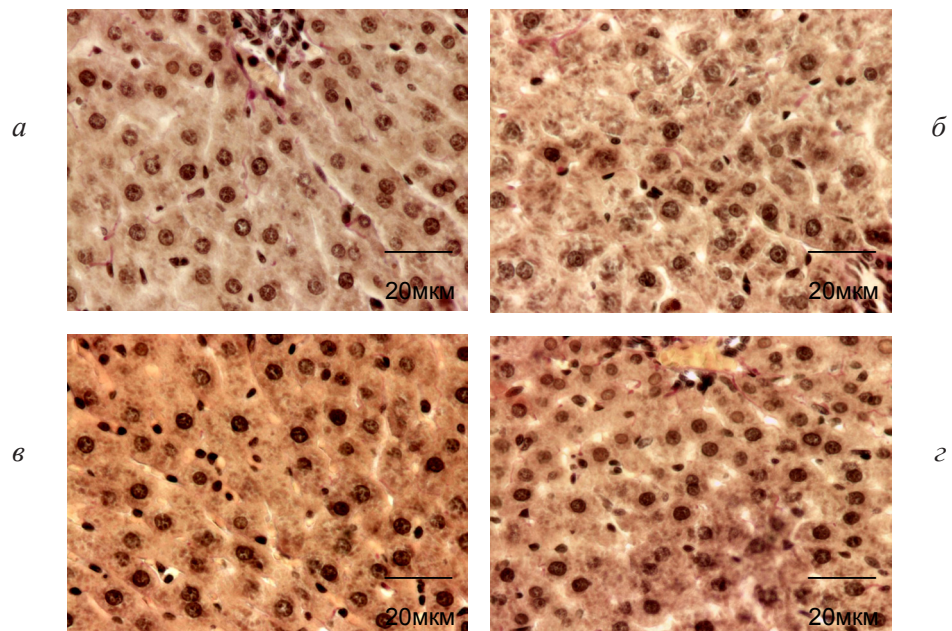


Рис. Мікрофотографія печінки контрольних (а – лінія Wistar, в – лінія SHR) і дослідних (б – лінія Wistar, г – лінія SHR) щурів. Забарвлення за методом Ван-Гізона. Збільшення 800

У структурі паренхіми печінки контрольних щурів різних ліній не виявили суттєвих відмінностей в отриманих морфометричних показниках. Виняток становила лише кількість двоядерних гепатоцитів, яка була достовірно меншою на 36 % у щурів лінії SHR, в порівнянні з тваринами лінії Wistar (табл. 1).

Таблиця 1

**Морфометричні показники гепатоцитів (n = 12, M ± m)**

Показники	Лінія Wistar		Лінія SHR	
	Контроль	Гіпоксична суміш	Контроль	Гіпоксична суміш
Діаметр гепатоцита, мкм	17,9 ± 0,2	17,2 ± 0,3	16,8 ± 0,3	16,0 ± 0,4
Площа гепатоцита, мкм <sup>2</sup>	290 ± 5	267 ± 7	270 ± 6	235 ± 6*
Площа ядра, мкм <sup>2</sup>	40 ± 1	40 ± 1	43 ± 1	42 ± 1
Площа цитоплазми, мкм <sup>2</sup>	250 ± 5	227 ± 8	227 ± 9	193 ± 5*
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	0,160 ± 0,004	0,180 ± 0,005*	0,190 ± 0,006	0,220 ± 0,002*
Кількість ядерць в ядрі, шт	1,59 ± 0,04	1,81 ± 0,06*	1,75 ± 0,06	2,11 ± 0,11*
Ядерцево-ядерне співвідношення	0,040 ± 0,001	0,045 ± 0,002*	0,041 ± 0,001	0,050 ± 0,001*
Загальна кількість гепатоцитів, шт.	123,9 ± 2,6	122,5 ± 3,6	130,8 ± 2,2	145,2 ± 2,4*
Кількість одноядерних гепатоцитів, шт.	118,6 ± 1,8	117,8 ± 3,5	127,4 ± 3,8	139,1 ± 2,4
Кількість двоядерних гепатоцитів, шт.	5,3 ± 0,5	4,7 ± 0,4	3,4 ± 0,4	6,1 ± 0,4*
Співвідношення двоядерні / одноядерні гепатоцити	0,045 ± 0,001	0,040 ± 0,001	0,027 ± 0,001	0,044 ± 0,001*
Відстань між ядрами суміжних гепатоцитів, мкм	8,1 ± 0,2	7,7 ± 0,3	8,4 ± 0,3	7,1 ± 0,2*

Примітка: тут і в табл. 2 \* p < 0,05 – достовірність відмінностей у порівнянні з контролем

Виявлено, що структурні зміни в паренхімі печінки спонтанно-гіпертензивних щурів, які дихали гіпоксичною газовою сумішшю, проявлялися більше, ніж у тварин лінії Wistar. У щурів обох ліній, що зазнавали впливу ДНГ, відмічали зменшення розмірів гепатоцитів. У дослідних щурів лінії Wistar виявили тільки тенденцію до зниження площі поперечного перерізу гепатоцитів і їх ци-

топлазми на 8 і 9 % відповідно, в порівнянні з контролем. Тоді, як у щурів лінії SHR площа клітин і їх цитоплазми достовірно були меншими, від контрольних значень, на 13 % і 14 % відповідно. При цьому, площа ядра гепатоцитів, незалежно від лінії тварин, не змінювалася. Як наслідок цього спостерігалось достовірне збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 13 % (лінія Wistar) і 16 % (лінія SHR) в порівнянні з контролем (табл. 1). Збільшення цього показника свідчить про зростання функціонального навантаження на ядра гепатоцитів, що може вказувати на підготовку клітини до мітозу і пов'язану з ним інтенсифікацію синтезу нуклеїнових кислот, білків та ін. [5].

Після впливу ДНГ в ядрах гепатоцитів дослідних щурів обох ліній кількість ядерць була достовірно більшою на 14 % (лінія Wistar) і 21 % (лінія SHR), ніж у контрольних. Це призвело до зростання ядерцево-ядерного співвідношення на 13 і 25 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (табл. 1). Гіперплазія ядерць є однією з ознак активації фізіологічної регенерації гепатоцитів на внутрішньоклітинному рівні [8]. Оскільки до основних функцій ядерць відносять синтез рРНК, з якої утворюються субодиниці рибосом, вважають, що зростання кількості ядерць вказує на підвищення білоксинтетичної активності гепатоцитів [11].

У печінці дослідних тварин лінії Wistar кількість як одноядерних, так і двоядерних гепатоцитів не змінювалася. Тоді, як у тварин лінії SHR, що зазнавали впливу ДНГ, виявлено збільшення загальної кількості (на 11 %,  $p < 0,05$ ), кількості одноядерних (на 9 %) і двоядерних (на 79 %,  $p < 0,05$ ) гепатоцитів порівняно з контрольними значеннями (табл. 1). У дорослих тварин і людини двоядерні гепатоцити зустрічаються постійно, але їх відсоток по відношенню до загальної кількості клітин може варіювати. Більшість дослідників схильна вважати, що утворення двоядерних гепатоцитів з одноядерних в процесі регенерації є резервом поліплоїдизації, яка є еквівалентом клітинному розмноженню [7, 12].

Після впливу ДНГ у печінці щурів лінії SHR виявили достовірне зниження відстані між ядрами суміжних гепатоцитів на 15 % (табл. 1). Скоріш за все, це пов'язано зі зниженням розмірів гепатоцитів дослідних щурів. Але, зменшення цього показника також може свідчити про щільне розміщення клітин між собою і про зниження кількості міжклітинної сполучної тканини, що є характерною ознакою регенерації паренхіми печінки.

Активність сукцинатдегідрогенази в суспензії мітохондрій гепатоцитів дослідних щурів лінії Wistar і SHR зросла, відповідно, на 9 % і 45 % ( $p < 0,05$ ). Це може свідчити про підвищення енергетичного потенціалу мітохондрій клітин [4]. Концентрація білку в суспензії мітохондрій гепатоцитів збільшилася тільки у спонтанно-гіпертензивних щурів на 49 % ( $p < 0,05$ ), що вказує на підвищення білоксинтетичної активності мітохондрій клітин (табл. 2).

Таблиця 2

**Активність сукцинатдегідрогенази і концентрація білку в суспензії мітохондрій гепатоцитів (n = 12, M ± m)**

Показники	Лінія Wistar		Лінія SHR	
	Контроль	Гіпоксична суміш	Контроль	Гіпоксична суміш
Активність сукцинатдегідрогенази, нмоль / хв / мг	10,5 ± 0,5	11,4 ± 0,9	8,8 ± 0,8	12,8 ± 1,2*
Концентрація білку, мг / г	2,84 ± 0,18	2,78 ± 0,11	2,49 ± 0,07	3,72 ± 0,18*

Іншими дослідниками також виявлено позитивний вплив ДНГ на функціональну активність печінки. Показано, що після впливу гіпоксії (в режимі 5 хв деоксигенація / 5 хв реоксигенація протягом 2 годин, тривалістю 10 днів), з 10 % вмістом кисню в азоті, активізувалися пластичні процеси в печінці щурів: зросла кількість мітохондрій, пероксисом, мембран ендоплазматичного ретикулу, лізосомних і ліпофусцинових утворень. Виявлено також гіпертрофію ядер гепатоцитів, гіперплазію агранулярного ендоплазматичного ретикулу, повнокрів'я синусоїдів [6]. Michael S. M. і співавт. спостерігали посилення експресії гіпоксія-індуцибельних транскрипційних факторів HIF-1 $\alpha$  і HIF-2 $\alpha$  в печінці після впливу гіпоксичної газової суміші [15]. Показано, що за короткострокового періодичного впливу гіпоксії відбувається зростання системи захисту клітинних мембран гепатоцитів, що свідчить про підвищення активності антиоксидантної системи [10]. Після впливу дозованої гіпоксії виявлено: поліпшення кровонаповнення печінки, активацію мікросомального окислення в гепатоцитах, стабілізацію клітинних мембран, нормалізацію активності амінотрансфераз [13]. Показано, що індуковані гіпоксичною газовою сумішшю транскрипційні фактори (HIF) регулюють ліпідний обмін в гепатоцитах, знижуючи прогресування жирової хвороби печінки [20].

Таким чином, на підставі результатів наших досліджень можна припустити, що 28-добовий вплив ДНГ активує процеси фізіологічної регенерації і функціональної активності паренхіми печінки як нормотензивних, так і спонтанно-гіпертензивних щурів. Про це свідчить збільшення кількості двоядерних клітин і ядерць в ядрах гепатоцитів, зростання ядерно-цитоплазматичного і ядерцево-ядерного співвідношення, а також підвищення активності сукцинатдегідрогенази і концентрації білку в суспензії мітохондрій гепатоцитів. Ці дані можуть мати не тільки теоретичне значення, а й представляти певний практичний інтерес при використанні гіпоксичних газових сумішей в санаторно-курортних або оздоровчих установах для підвищення функції паренхіми печінки у хворих з наявністю артеріальної гіпертензії.

### Висновки

1. Після впливу дозованої нормобаричної гіпоксії зміни морфо-функціонального стану гепатоцитів більшою мірою проявлялися у гіпертензивних щурів (лінія SHR), ніж у нормотензивних тварин (лінія Wistar).

2. Морфологічні зміни гепатоцитів і зміни біохімічних показників активності їх мітохондрій у щурів, які дихали гіпоксичною газовою сумішшю, свідчать про підвищення фізіологічної регенерації і активності паренхіми печінки щурів.

Стаття надійшла до редакції 17.02.2020

### Список використаної літератури

1. Березовский В. А. Природная и инструментальная оротерапия / В. А. Березовский. – Донецк: Заславский А. Ю., 2012. – 306 с.
2. Егорова М. В. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы / М. В. Егорова, С. А. Афанасьев // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1. – С. 22–28.
3. Журавлева С. А. Гистология. Практикум / С. А. Журавлева. – Минск: Вышэйшая школа, 2013. – 320 с.
4. Иванская Н. Н. Активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в печени крыс при острой циркуляторной гипоксии / Н. Н. Иванская, И. И. Антонеева // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 4. – С. 67–68.
5. Лебедева Е. И. Морфометрические показатели гепатоцитов белых крыс и человека при токсическом циррозе печени / Е. И. Лебедева // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2015. №7-8. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2547>.
6. Лебкова Н. П. Адаптационные внутриклеточные механизмы регуляции энергетического гомеостаза при прерывистой нормобарической гипоксии / Н. П. Лебкова, А. Я. Чижов, Ю. И. Бобков // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 3. – С. 403–411.
7. Романова Л. П. Роль двуядерных гепатоцитов в регенерации печени после механической травмы в раннем онтогенезе у крыс / Л. П. Романова, И. И. Малышев // Вестник Чувашского университета. – 2011. – № 3. – С. 398–402.
8. Саркисов Д. С. Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов / Д. С. Саркисов. – Москва: Медицина, 1967. – 224 с.
9. Янко Р. В. Влияние прерывистой гипоксии на морфофункциональное состояние щитовидной железы и печени / Р. В. Янко, В. А. Березовский, М. И. Левашов // Росс. физиол. журн. им. М.И. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 5. – С. 553–561.
10. Arkhipenko Y. Periodic hypoxia and hyperoxia improves resistance of membrane structures in heart, liver and brain / Y. Arkhipenko, T. Sazontova, A. Zhukova // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2005. – Vol. 140, № 3. – P. 278–281.
11. Boisvert F. The multifunctional nucleolus. Nature Reviews / F. Boisvert, S. Konningsbruggen, J. Navascues [et al.] // Molecular Cell Biology. – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 574–85. doi:10.1038/nrm2184.
12. Duncan A. W. The ploidy conveyor of mature hepatocytes as a source of genetic variation / A. W. Duncan, M. H. Taylor, R. D. Hickey [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 467, № 7316. – P. 707–710. doi:10.1038/nature09414.
13. Kurhaluk N. The effects of intermittent hypoxia training on mitochondrial oxygen consumption in rats exposed to skeletal unloading / N. Kurhaluk, H. Tkachenko, V. Nosar // Annals of Clinical and Laboratory Science. – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 54–63.

14. Mekjavic I. B. Intermittent normobaric hypoxic exposures at rest: effects on performance in normoxia and hypoxia / I. B. Mekjavic, T. Debevec, M. Amon [et al.] // *Aviation, Space and Environmental Medicine*. – 2012. – Vol. 83, № 10. – P. 942–950.
15. Michael S. W. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2a in distinct cell populations of different organs / S. W. Michael, S. J. Jan, R. Christian [et al.] // *Faseb J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 271–273.
16. Rui L. Energy metabolism in the liver / L. Rui // *Comprehensive Physiology*. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 177–197. doi: 10.1002/cphy.c130024.
17. Savransky V. Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury / V. Savransky, A. Nanayakara, A. Vivero [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45, № 4. – P. 1007–1013.
18. Schega L. Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people / L. Schega, B. Peter, T. Brigadski [et al.] // *Find, Browse, and Follow Biomedical Journals*. – 2016. – Vol. 19, № 11. – P. 941–945. doi: 10.1016/j.jsams.2016.02.012.
19. Serebrovskaya T. V. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment / T. V. Serebrovskaya, L. Xi // *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. – 2016. – Vol. 241, № 15. – P. 1708–1723. doi: 10.1177/1535370216657614.
20. Suzuki T. Hypoxia and fatty liver / T. Suzuki, S. Shinjo, T. Arai [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20, № 41. – P. 15087–15097 doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15087.
21. Yanko R. Morphofunctional characteristic of hepatocytes after exposure to intermittent normobaric hypoxia in normotensive and hypertensive rats / R. Yanko, V. Berezovskii, E. Chaka [et al.] // *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 265–270. doi:10.15421/021741.

**R. V. Yanko, O. G. Chaka, I. G. Litovka**

O. O. Bogomolets Institute of Physiology of National Academy of Science of Ukraine, Department of Physiology of Connective Tissue, 4 Bogomolets Str, Kyiv, 01024, Ukraine, e-mail: biolag@ukr.net

## **EFFECT OF DOSED NORMOBARIC HYPOXIA ON MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES IN HEPATOCYTES OF NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE RATS**

### **Abstract**

**Problem.** Study of the effect of dosed hypoxia on the hepatocytes activity and morphometric parameters of rats of different lines.

The **aim** of the work was to investigate and compare the morphological and functional changes in hepatocytes of normotensive and spontaneously hypertensive rats after exposure to dosed normobaric hypoxia.

**Materials and methods.** The study was conducted in the autumn on 48 male rats of the Wistar and SHR line. Experimental animals were given daily hypoxic gas mixture (12 % oxygen in nitrogen) in intermittent mode: 15 minutes deoxygenation / 15 minutes reoxygenation for 2 hours. The duration of the experiment was 28 days. Histological preparations were made from liver tissue using a standard technique. Morphometry was performed using the computer program "Image J". The activity of succinate dehydrogenase and protein concentration in a hepatocytes mitochondrial suspension was determined.



**Results.** It was revealed that morphological changes in the liver parenchyma and biochemical parameters of hepatocyte mitochondria activity in spontaneously hypertensive rats, breathing in a hypoxic gas mixture, were manifested to a greater extent than in animals of the Wistar line. Experimental animals showed an increase in the number of binuclear cells (SHR line) and nucleolus in the nucleus hepatocyte, an increase in nuclear-cytoplasmic and nucleolus-nuclear ratio, as well as an increase in succinate dehydrogenase activity and protein concentration (SHR line) in a suspension of hepatocyte mitochondria. These data may indicate an increase in the functional activity of hepatocytes and activation of physiological cell regeneration at the intracellular level.

**Conclusions.** The effects of dosed normobaric hypoxia have morphofunctional signs of increased physiological regeneration and activity of the liver parenchyma in spontaneously hypertensive rats to a greater extent than in animals of the Wistar line.

**Key words:** liver; intermittent hypoxia; arterial hypertension.

## References

1. Berezovsky V. A. (2012) *Natural and instrumental orotherapy* [Prirodnaya i instrumentalnaya oroterapiya], Donetsk, "Zaslavsky A.Yu.", 306 p.
2. Egorova M. V., Afanasyev S. A. (2011) "Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches" ["Vyделение mitochondrij iz kletok i tkanej zivotnyh i cheloveka: sovremennye metodicheskie priemy"]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 26, 1, pp 22-28.
3. Zhuravleva S. A. (2013) *Histology. Workshop* [Gistologiya. Praktikum], Minsk, The High School, 320 p.
4. Ivanskaja N. N., Antoneeva I. I. (2004) "Succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activity in rat liver during acute circulatory hypoxia" ["Aktivnost sukcinatdegidrogenazy i citohromoksidazy v pecheni krysa pri ostroj cirkulyatornoj gipoksii"]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 4, pp 67-68.
5. Lebedeva E. I. (2015) "Morphometric parameters of hepatocytes of white rats and humans in toxic liver cirrhosis" ["Morfometricheskie pokazateli gepatocitov belyh krysa i cheloveka pri toksicheskom cirroze pecheni"]. *Universum: Medicina i farmakologija: electron. scientific. journal*. 7-8: URL: <http://7universum.com/en/med/archive/item/2547>.
6. Lebkova N. P., Chizhov A. Y., Bobkov Yu. I. (1999) "Adaptive intracellular mechanisms of regulation of energy homeostasis with intermittent normobaric hypoxia" ["Adaptacionnye vnutrikletochnye mehanizmy reguljacii energeticheskogo gomeostaza pri preryvistoj normobaricheskoj gipoksii"]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal imeni Sechenova*. 85, 3, pp. 403-411.
7. Romanova L. P., Malyshev A. I. (2011) "The role of binuclear hepatocytes in liver regeneration after mechanical trauma in early ontogenesis in rats" ["Rol dvuyadernyh gepatocitov v regeneracii pecheni posle mehanicheskoj travmy v rannem ontogeneze u krysa"]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 3, 398-402.
8. Sarkisov D. S. (1967) *Electron microscopy of destructive and regenerative intracellular processes* [Elektronnaya mikroskopiya destruktivnyh i regenerativnyh vnutrikletochnyh processov], Moscow, Medicine, 224 p.
9. Yanko R. V., Berezovsky V. A., Levashov M. I. (2017) "Influence of intermittent hypoxia on the morphofunctional state of the thyroid and liver" ["Vliyanie preryvistoj gipoksii na morfofunkcionalnoe sostoyanie shitovidnoj zhelezy i pecheni"]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal imeni I. M. Sechenova*. 103, 5, pp 553-561.

10. Arkhipenko Y., Sazontova T., Zhukova A. (2005) "Periodic hypoxia and hyperoxia improves resistance of membrane structures in heart, liver and brain". *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 140, 3, pp 278-281.
11. Boisvert F., Konningsbruggen S., Navascues J., Lamond A. I. (2007). "The multifunctional nucleolus". *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 8, 7, pp 574-585. doi:10.1038/nrm2184.
12. Duncan A. W., Taylor M. H., Hickey R. D., Hanlon Newell A. E., Lenzi M. L., Olson S. B., Finegold M. J., Grompe M. (2010) "The ploidy conveyor of mature hepatocytes as a source of genetic variation". *Nature*. 467, 7316, pp 707-710. doi:10.1038/nature09414.
13. Kurhaluk N., Tkachenko H., Nosar V. (2013) "The effects of intermittent hypoxia training on mitochondrial oxygen consumption in rats exposed to skeletal unloading". *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 43, 1, pp 54-63.
14. Mekjavic I. B., Debevec T., Amon M., Keramidis M. E., Kounalakis S. N. (2012) "Intermittent normobaric hypoxic exposures at rest: effects on performance in normoxia and hypoxia". *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 83, 10, pp 942-950.
15. Michael S. W., Jan S. J., Christian R., Charlotte K. S., Jan H. H. (2003) "Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 $\alpha$  in distinct cell populations of different organs". *Faseb J*. 17, pp 271-73.
16. Rui L. (2014) "Energy metabolism in the liver". *Comprehensive Physiology*. 4, 1, pp 177-197. doi: 10.1002/cphy.c130024.
17. Savransky V., Nanayakkara A., Vivero A., Li J., Bevans S., Smith P. L., Torbenson M. S., Polotsky V. Y. (2007) "Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury". *HEPATOLOGY*. 45, 4, pp 1007-1013.
18. Schega L., Peter B., Brigadski T., Leßmann V., Isermann B., Hamacher D., Törpel A. (2016) "Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people". *Find, Browse, and Follow Biomedical Journals*. 19, 11, pp 941-945. doi: 10.1016/j.jsams.2016.02.012.
19. Serebrovskaya T. V., Xi L. (2016) "Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment". *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 241, 15, pp 1708-1723. doi: 10.1177/1535370216657614.
20. Suzuki T., Shinjo S., Arai T., Kanai M., Goda N. (2014) "Hypoxia and fatty liver". *World J Gastroenterol*. 20, 41, pp 15087-15097 doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15087.
21. Yanko R., Berezovskii V., Chaka E., Levashov M., Plotnikova L., Litovka I. (2017) "Morpho-functional characteristic of hepatocytes after exposure to intermittent normobaric hypoxia in normotensive and hypertensive rats". *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 8, 2, pp 265-270. doi:10.15421/021741.