

ГЛУШАКОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА

**ГОДОВАЯ ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ПЕЧЕНИ В НОРМЕ, ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ
ГЕПАТИТЕ И ЕГО ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

03.00.13 – физиология

14.00.51 - восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная
медицина, курортология и физиотерапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Томск 2005

Работа выполнена в ФГУ «Томский научно – исследовательский институт курортологии и физиотерапии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Евгений Федорович Левицкий

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор
Замощина Татьяна Алексеевна
кандидат медицинских наук
Поддубная Ольга Александровна

Ведущая организация:
ГУ НИИ физиологии СО РАМН г. Новосибирск

Защита диссертации состоится «___» _____ 200__г.
в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при
Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050,
г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050 г. Томск пр.Ленина, 107).

Автореферат разослан 10 ноября 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.б.н., профессор

Суханова Г.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние годы при изучении физиологических процессов у живых организмов большое внимание уделяется хронобиологическому аспекту и в рамках проблемы биоритмологической адаптации, особого внимания заслуживают окологодовые ритмы. В настоящее время, установлена тесная связь биологических ритмов с механизмами гомеостаза в организме и выяснена их роль в процессах адаптации (Комаров Ф.И., 1989; Разумов А.Н, Оранский И.Е., 2004; Агаджанян Н.А., 2005).

Печень является центральным органом химического гомеостаза организма, поскольку в ней создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов (Фельдман Г.Л., 1982). Патологические процессы в печени, вызванные химическими веществами, широко применяемыми в промышленности, зачастую вызывают токсические поражения, сопровождающиеся различными нарушениями ферментативного равновесия в ней и изменением активности ферментов печеночного происхождения. (Подымова С.Д., 1993). В результате того, что окологодовые ритмы сохраняются при патологических состояниях, стимулируя или угнетая развитие болезни, болезнетворный процесс вносит различные элементы дисрегуляции, ослабляя приспособительные реакции организма к меняющимся условиям внешней среды (Скакун Н.П., Высоцкий И.Ю., 1984; Голиков А.П., Голиков П.П., 1987; Баранова Э.Н., Гудин В.И., Жданова Е.В., 1998).

В настоящее время значительное внимание физиотерапевтов привлекает вопрос оптимизации физиотерапевтических воздействий с целью повышения эффективности коррекции. В ряде работ показано, что повысить эффективность лечения с использованием физических факторов при коррекции и избежать осложнений позволяет учет биологических ритмов организма (Оранский И. Е. 1977; Комаров Ф. И., 1989; Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., 2000). Несмотря на значительное число публикаций, посвященных изучению механизмов действия физических факторов, остаются недостаточно изученными вопросы о влиянии фазы годового цикла на резистентность организма и эффективность физиотерапевтической коррекции нарушенных функций. Практически отсутствуют исследования, посвященные экспериментальному обоснованию биоритмологического подхода к вопросам физиотерапевтической коррекции.

Цель работы

Изучить годовую динамику функционального состояния печени в норме, при экспериментальном токсическом гепатите и его физиотерапевтической коррекции.

Задачи исследования

1. Изучить годовую динамику физиологической изменчивости биохимических показателей функционального состояния печени у интактных животных и оценить степень ее периодичности.

2. Исследовать годовую динамику функционального состояния печени при моделировании у животных токсического гепатита в разные сезоны года.
3. Изучить годовую динамику эффективности физиотерапевтической коррекции токсического гепатита у животных.
4. Оценить влияние геомагнитной обстановки на функциональное состояние печени интактных животных, животных с моделью токсического гепатита без коррекции и с физиотерапевтической коррекцией с учетом сезонов года.

Научная новизна

Впервые выявлен окологодовой ритм физиологической изменчивости активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, содержания общих липидов и тимоловой пробы.

Доказано, что экспериментальный токсический гепатит тяжелее протекает в осенне - зимний период, а спонтанное восстановление показателей функционального состояния печени наиболее выражено в весенне – летний период.

Впервые установлена наибольшая эффективность сочетанной коррекции сапропелем и магнитным полем функционального состояния печени при токсическом гепатите осенью и зимой.

Доказана сезонная зависимость высокой чувствительности функционального состояния печени к геомагнитной обстановке. Геомагнитная обстановка не влияет на функциональное состояние печени у интактных животных – зимой, у животных с токсическим гепатитом – весной. Геомагнитные возмущения осенью повышают, а зимой снижают эффективность физиотерапевтической коррекции экспериментального токсического гепатита.

Практическая значимость

Целесообразно проводить коррекцию функционального состояния печени аппликациями сапропеля в сочетании с магнитным полем в осенний и зимний сезон года.

Полученные результаты можно рекомендовать к апробации в клинических условиях для осуществления дифференцированного подхода к проведению лечебных воздействий с учетом сезонов года и при разработке новых способов лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показатели ферментативной активности аланин- и аспаратамино-трансфераз, уровень общих липидов и тимоловой пробы у интактных животных подчиняются окологодовому ритму.
2. Установлены сезонные особенности экспериментального токсического гепатита, спонтанного восстановления функционального состояния печени и максимальной эффективности сочетанной коррекции сапропелем и магнитным полем.
3. Влияние геомагнитной обстановки на функциональное состояние печени в норме и патологии зависит от сезонов года и функционального состояния печени.

Апробация диссертации

По результатам работы сделано 11 докладов на конференциях: «Региональные проблемы экологии и природопользования» городская конференция молодых ученых и специалистов (Томск 1999); «Физиология организма в нормальном и экстремальном состояниях» Всероссийская конференция, посвященная памяти и 95 – летию со дня рождения В.А. Пегеля (Томск 2001); 4 съезд физиологов (Новосибирск 2002); «Науки о человеке» третий конгресс молодых ученых и специалистов (Томск 2002); «Физическая культура и здоровый образ жизни» научно-практическая конференция (Томск 2002); 2 доклада «Научная сессия ТУСУР – 2003» региональная научно – техническая конференция (Томск 2003); конференция молодых ученых НИИ курортологии и физиотерапии (Томск 2003); «Науки о человеке» пятый конгресс молодых ученых и специалистов (Томск 2004); «Научная сессия ТУСУР – 2004» Всероссийская научно – техническая конференция (Томск 2004); «Компенсаторно – приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты» Всероссийская конференция (Новосибирск 2004).

Работа является фрагментом плановой НИР Томского НИИ курортологии и физиотерапии

Публикации

По материалам исследований опубликовано 20 печатных работ, в том числе 4 статьи в центральной печати.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из 4 глав: обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты исследований, обсуждение результатов исследований. Работа изложена на 150 страницах, иллюстрирована 83 рисунком и 7 таблицами. Список литературы включает 228 источников, из них 33 иностранный.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на 752 крысах-самцах линии Вистар, массой 250 – 400 г. Исследования проводили в одно время суток (в утренние часы) для исключения влияния на результаты исследований суточных колебаний функциональных параметров печени (Крупникова Э.В., Сондоре В.Ю., 1973; Романов Ю.А., Маргина В.В. 1988). Эксперименты не проводились в дни с резкими погодными колебаниями. Экспериментальные животные находились на стандартном рационе и режиме кормления. Оценка геомагнитной обстановки проводилась по К – индексу геомагнитной активности для г. Томска (на 9 - 12 часов). К – индекс – измеряется в баллах от 0 до 9 и характеризует уровень возмущенности магнитного поля Земли. При проведении исследований оценивали биохимические параметры в дни без заметных геомагнитных возмущений (значения К – индекса менее 2 баллов) и в дни с малыми геомагнитными бурями (значения К – индекса 5 баллов). Вторым годом исследований выпал на 2002 год, который характеризовался вторым пиком Солнечной активности 11 - летнего цикла (Суриков А.Е., 2002).

Для оценки динамики функционального состояния печени со сниженными компенсаторными возможностями у животных формировали модель

токсического гепатита. Токсический гепатит вызывали трехкратным (с интервалом в 4 суток) подкожным введением 50 % масляного раствора тетра-лорметана (CCl_4) из расчета 0,45 мл раствора на 100 г массы тела животного. При проведении исследований общая группа животных (86 особей на каждый период года) была разделена (методом случайной выборки) на серии:

1, 4, 7, 10 серия – по 8 интактных животных в течение первого года и по 30 животных в течение последующих 2-х лет,

2, 5, 8, 11 серия – 32 животных для моделирования токсического CCl_4 -гепатита (в течение 3 лет),

3, 6, 9, 12 серия – 24 животных для моделирования CCl_4 -гепатита и последующей коррекции сапропелем и магнитным полем (в течение 1 года).

1-3 серии проводились зимой (с 4 декабря по 13 февраля), 4-6 серии приводились летом (с 28 мая по 22 июля), 7-9 серии приводились весной (с 21 марта по 15 мая), 10-12 серии приводились осенью (с 10 сентября по 1 ноября). При проведении экспериментов учитывались погодные-климатические условия г. Томска, описанные в «Биоклиматическом календаря сезонных явлений природы» (Рукотская Н.В., 1979; Кошинский С.Д., Трифонова Л.И., Швер Ц.А., 1982).

Исследования проводили на 4, 9, 14 и 44 день после последнего введения CCl_4 . При этом на каждый срок забоя брали по 6 контрольных животных, по 8 животных с моделью CCl_4 -гепатита с 4 дня после последнего введения тетра-лорметана, по 8 животных с физиотерапевтическим воздействием при CCl_4 -гепатите с 9 дня после последнего введения CCl_4 .

Физиотерапевтическое воздействие осуществлялось ежедневно с 4-го по 14-ый день после последнего введения CCl_4 . Карбонатный (пресноводный, бессульфидный, среднесольный) сапропель озера Кирек (температурой $37^{\circ}C$) накладывали на область проекции печени на 20 минут, а в середине процедуры (на 10-ой минуте) воздействовали магнитной системой с индукцией 50 мТл (патент N 2117434) по лабильной методике, вращая магнитную систему 1 минуту по часовой стрелке с частотой 1 Гц над аппликацией сапропеля.

Функциональное состояние печени оценивали с использованием биохимических методов. В сыворотке крови крыс определяли: активность аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансфераз (АСТ), а также соотношение активности этих ферментов (АСТ/АЛТ), концентрацию общего билирубина (ОБР), общих липидов (ОЛ) и проводилась тимоловая проба (ТП). Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активации антиоксидантной системы (АОС) судили по концентрации в сыворотке малонового диальдегида (МДА) и малонового диальдегида стимулированного двухвалентным железом (МДА Fe^{2+}). Для оценки резервных возможностей антиоксидантной системы использовали индекс РЛПО (соотношение МДА Fe^{2+} к МДА). Забор крови производили путем декапитации животных согласно приказа Министерства Здравоохранения №755, приложение № 4 от 12.08.1977г. Анализировалась свежая сыворотка крови (в день ее получения). Хранение и замораживание сыворотки не допускалось. Сыворотка с гемолизом не анализировалась.

Для анализа результатов полученных при исследовании динамики биохимических показателей сыворотки крови интактных крыс на протяжении двух лет проводилась обработка хронограмм с помощью модифицированного косинор - анализа с использованием генетического алгоритма (Левицкий Е.Ф., Ходашинский И.А., Хон В.Б., 2002). Обработка результатов опытных серий производилась с помощью компьютерной программы Statistica 5.0. Применялись стандартные методы математической статистики с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок, который является наиболее точным при малых выборках и критерия Вилкоксона (Боровиков В., 2001; Лакин Г.Ф., 1990, Гельман В.Я 2002). Статистическое оценивание проводили для уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных, полученных при исследовании динамики биохимических показателей сыворотки крови интактных крыс на протяжении двух лет, проводился с применением модифицированного косинор - анализа (измерения в днях года). Было выявлено, что период АСТ составил 400 дней, с акрофазой на 68 день. Период АЛТ – 500 дней с акрофазой на 38 день. Период общего билирубина составил 1082 дня, с акрофазой на 212 день. Для общих липидов период составил 408 дней с акрофазой на 189 день. Для МДА период составил 83 дня с акрофазой на 25 день. МДА Fe^{2+} имел период 117 дней и акрофазу на 21 день. Максимально приближенными к окологодовому ритму оказались значения тимоловой пробы (период – 365 дней, акрофаза на 155 день).

Для оценки функционального состояния печени на протяжении всего эксперимента целесообразно было для каждого срока брать свои контроль. Это было связано с отсутствием физиологической нормы оцениваемых биохимических параметров для крыс линии Вистар. Для нашей лаборатории мы вывели для каждого сезона свои коридор нормальных значений (таблица 1). Полученные данные позволят в дальнейших исследованиях уменьшить количество интактных животных контрольной серии. Следует отметить наличие достоверных отличий в зависимости от сезона в активности АСТ, АЛТ, соотношению АСТ/АЛТ, уровню МДА, МДА Fe^{2+} , общих липидов и индексу РЛПО (таблица 1).

Наиболее информативными параметрами для оценки влияния сезонов на функциональное состояние печени оказались: активность АСТ и АЛТ, содержание МДА, МДА Fe^{2+} , общих липидов и индекс РЛПО ($p < 0,05$ критерия Вилкоксона).

На первом году исследований динамика функционального состояния печени при моделировании CCl_4 -гепатита аналогична третьему году: весной и летом, в отличие от осени и зимы, высокая степень спонтанной нормализации функционального состояния печени.

На третий год исследований, у животных с CCl_4 -гепатитом, по сравнению с интактными животными, летом нет активации АОС и ее резервных возможностей, а на 44 день снижается интенсивность ПОЛ на 15% ($p < 0,05$) (рис. 1А). Зимой, при моделировании CCl_4 -гепатита, происходят существен-

Таблица 1

Биохимические параметры интактных животных с учетом сезонов
за три года исследований

Сезон	Биохимический параметр	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Весна n=68	АСТ	0.561	0.477	0.611
	АЛТ	0.357 ззз, ооо	0.299	0.432
	Общ.билирубин	4.98	2.70	6.66
	МДА	4.44 о	1.88	5.21
	МДАFe ²⁺	7.29	3.87	11.74
	Общ.липиды	2.14	1.70	2.74
	тимоловая проба	1.00	0.72	1.67
	РЛПО	2.00	1.69	2.33
	АСТ/АЛТ	1.483 ззз, ооо	1.281	1.745
Зима n=68	АСТ	0.675 ввв, ооо, ллл	0.623	0.753
	АЛТ	0.663 ллл	0.508	0.798
	Общ.билирубин	3.89	3.19	5.58
	МДА	4.19	3.50	5.56
	МДАFe ²⁺	7.98	6.49	9.68
	Общ.липиды	1.86	1.37	2.35
	тимоловая проба	0.83	0.52	1.20
	РЛПО	1.73 о	1.41	2.04
	АСТ/АЛТ	1.033	0.928	1.173
Лето n=68	АСТ	0.580	0.518	0.595
	АЛТ	0.447	0.406	0.490
	Общ.билирубин	4.58	2.99	5.98
	МДА	4.79	3.76	5.39
	МДАFe ²⁺	9.40	7.86	12.76
	Общ.липиды	2.30 о, з	1.93	3.01
	тимоловая проба	0.78	0.60	1.12
	РЛПО	1.99	1.63	2.42
	АСТ/АЛТ	1.256 зз, оо	1.101	1.422
Осень n=68	АСТ	0.591	0.437	0.679
	АЛТ	0.542	0.373	0.712
	Общ.билирубин	5.18	2.59	7.47
	МДА	5.56	3.68	6.75
	МДАFe ²⁺	13.56 зз, в	6.67	15.90
	Общ.липиды	1.94	1.57	2.27
	тимоловая проба	0.86	0.52	1.28
	РЛПО	2.12	1.71	2.63
	АСТ/АЛТ	1.084	0.945	1.154

Примечание: буквами во всех рисунках и таблицах обозначены достоверные отличия от сезона (p< 0,05 - один символ; p<0,01 - два символа; P<0,001 - три символа) в – весны, о – осени, л – лета, з – зимы, а достоверные отличия от значений у интактных животных или в один сезон года p< 0,05 - *; p<0,01 - **; P<0,001 - ***. ные нарушения функционального состояния, которые проявились в активации ПОЛ (на 20%, p<0,05) на 9 день и АОС (на 94%, p<0,001) на 44 день (рис.

1Б, 1В). Таким образом, зимой по сравнению с летом, степень нормализации функционального состояния печени при моделировании СС1₄-гепатита ниже.

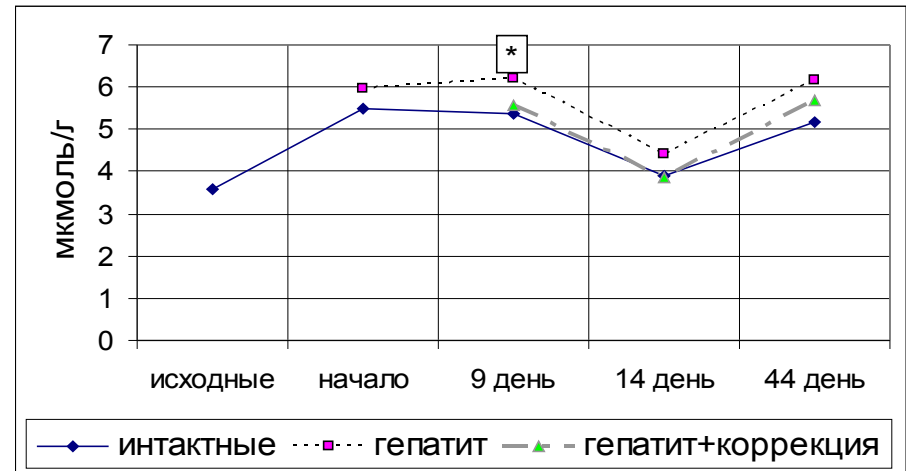
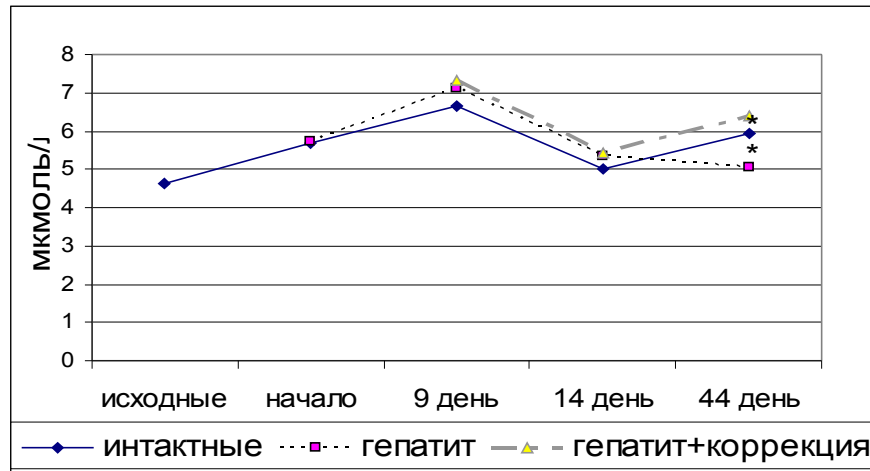
У животных с моделью токсического гепатита весной по сравнению с параметрами интактных животных нет повышения уровня общего билирубина, активации ПОЛ и резервных возможностей АОС. Осенью при моделировании СС1₄-гепатита происходят более выраженные нарушения функционального состояния, которые проявились в активации ПОЛ (на 37%) ($p < 0,001$) (рис. 1Г) и снижении резервов АОС на 4 день (на 17%) ($p < 0,01$) (рис. 2А), повышении уровня общего билирубина на 4 и 14 день (на 50% ($p < 0,01$) и 166% ($p < 0,05$)) (рис. 2Б). Таким образом, весной по сравнению с осенью, степень нормализации функционального состояния печени при моделировании гепатита выше.

Сочетанное воздействие аппликациями сапропеля и магнитного поля, при моделировании СС1₄-гепатита, зимой способствовало нормализации активности трансаминаз, уровня общего билирубина, ПОЛ и общих липидов. По сравнению с интактными животными, при сочетанной коррекции зимой показатели АОС и ее резервные возможности повышались к 44 дню (на 64% ($p < 0,001$) и 68% ($p < 0,01$) соответственно) (рис. 1В, 2В). Сочетанное воздействие аппликаций сапропеля и магнитного поля на печень крыс с моделью СС1₄-гепатита зимой оказывало выраженное корригирующее действие, поскольку к 44 дню повышались резервы АОС.

При физиотерапии СС1₄-гепатита летом отмечалась нормализация уровня общего билирубина, общих липидов, ПОЛ, АОС и ее резервов. По сравнению с интактными животными при сочетанном воздействии сапропеля и магнитного поля летом отмечалась активация трансаминаз на 14 день (на 36-51%) ($p < 0,05$) (рис. 2Г, 3).

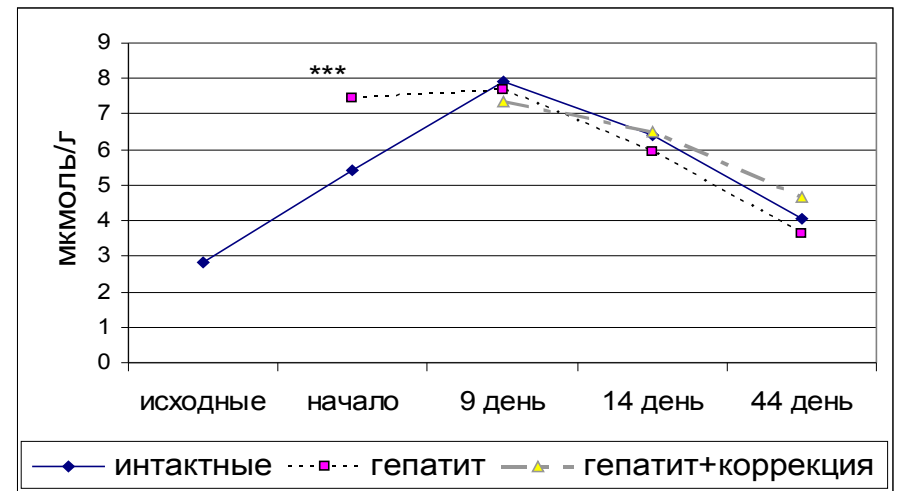
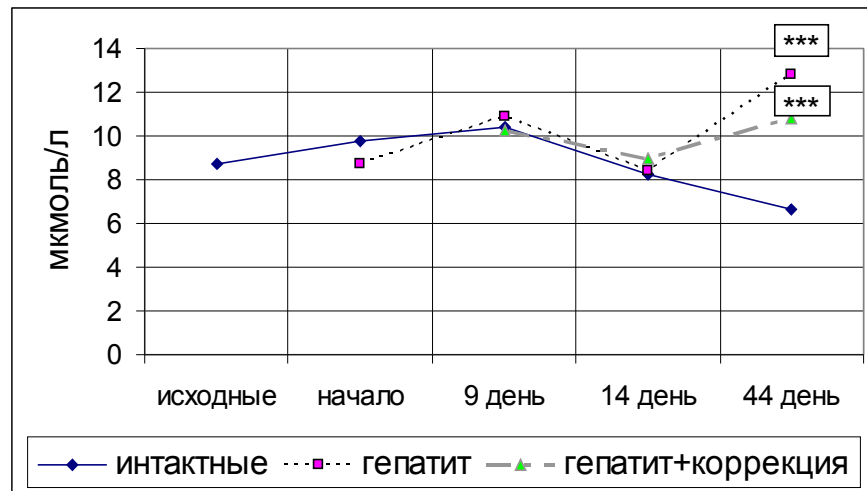
Зимой, по сравнению с летом, сочетанная коррекция сапропелем и магнитным полем сопровождалась активацией трансаминаз (на 17-105%) ($p < 0,05$, $p < 0,001$) (рис. 4А, 4Б). Уровень общего билирубина только на 44 день был ниже зимой (на 190%) ($p < 0,01$) (рис. 4В). Интенсивность ПОЛ и АОС на 9, 14 день зимой была ниже, чем летом (на 24-39%) ($p < 0,001$) (рис. 4Г, 5А). По сравнению с летом, зимой значения общих липидов повышались на 14 день (на 29%) ($p < 0,05$), а на 44 день снижались (на 53%) ($p < 0,001$) (рис. 5Б). Зимой резервные возможности АОС снижались на 9, 14 день (на 20, 15%) ($p < 0,01$) и повышались на 44 день (на 37%) ($p < 0,001$) (рис. 5В). Тимоловая проба зимой была ниже на 14 и 44 день (на 32% ($p < 0,05$) и 40% ($p < 0,001$)) (рис. 5Г). В другие сроки, параметры в зависимости от сезона, не отличались. Таким образом, зимой, по сравнению с летом, эффективность сочетанной коррекции выше, поскольку наряду с нормализацией трансаминаз повышаются резервные возможности АОС.

Сочетанное воздействие сапропеля и магнитного поля при моделировании СС1₄-гепатита в переходные сезоны способствовало нормализации активности трансаминаз, уровней общего билирубина и АОС. По сравнению с



А

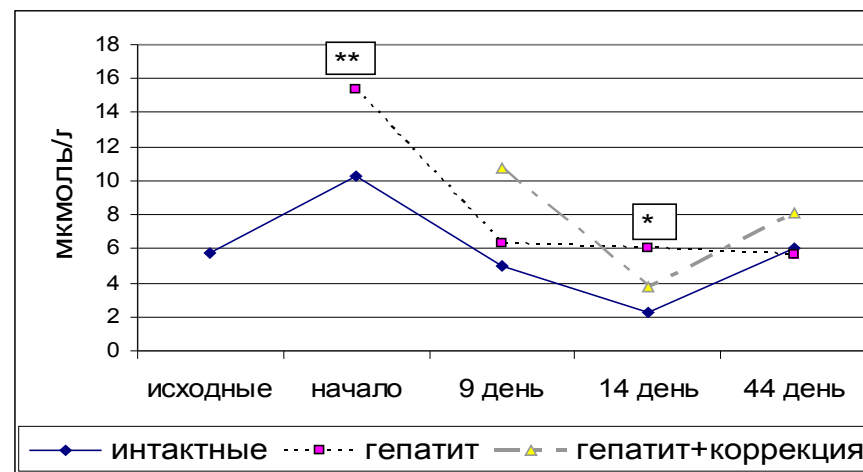
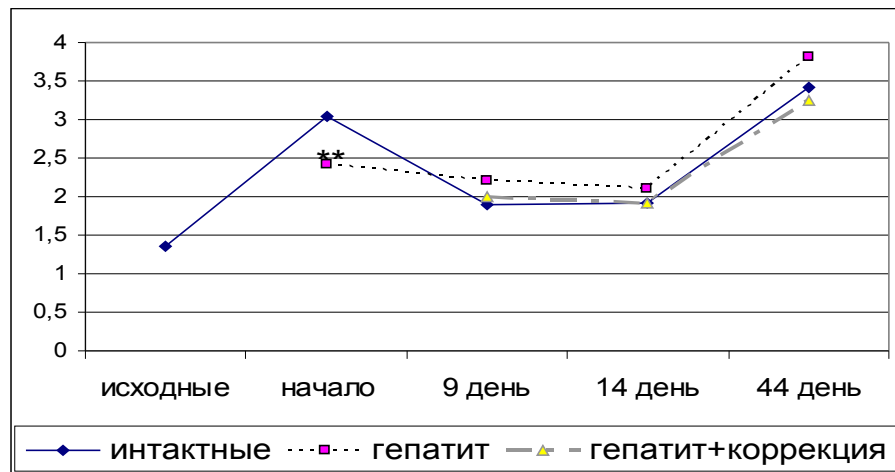
Б



В

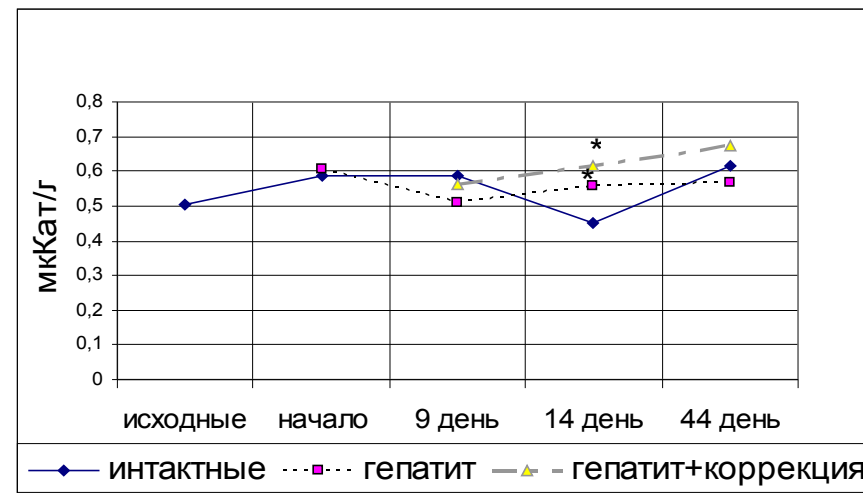
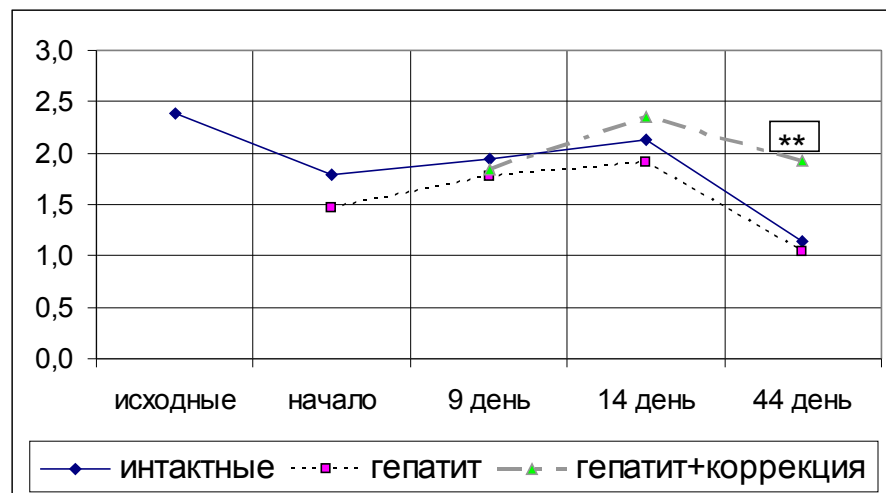
Г

Рис. 1. Динамика содержания биохимических параметров в сыворотке крови крыс в зависимости от сезонов года: А – малоновый диальдегид летом, Б – малоновый диальдегид зимой, В – малоновый диальдегид стимулированный двухвалентным железом зимой, Г – малоновый диальдегид осенью.



А

Б



В

Г

Рис. 2. Динамика биохимических параметров в сыворотке крови крыс в зависимости от сезонов года: А – резервные возможности антиоксидантной системы осенью, Б – содержание общего билирубина осенью, В – резервные возможности антиоксидантной системы зимой, Г – активность аспаратаминотрансферазы летом.

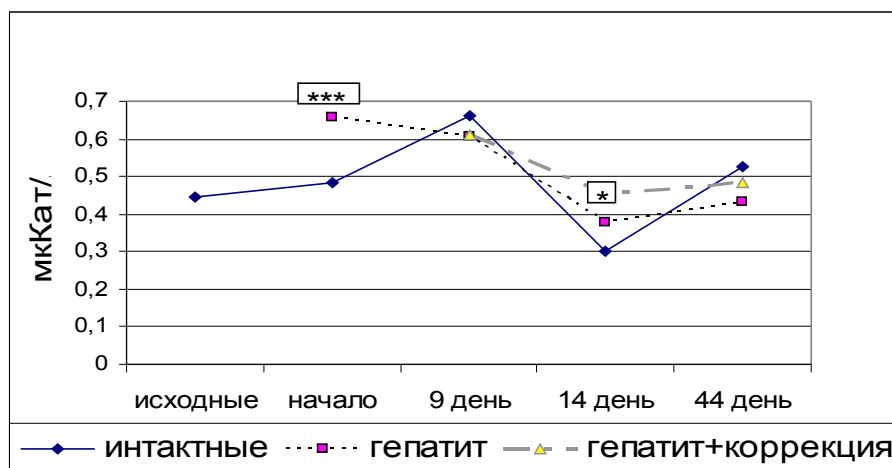


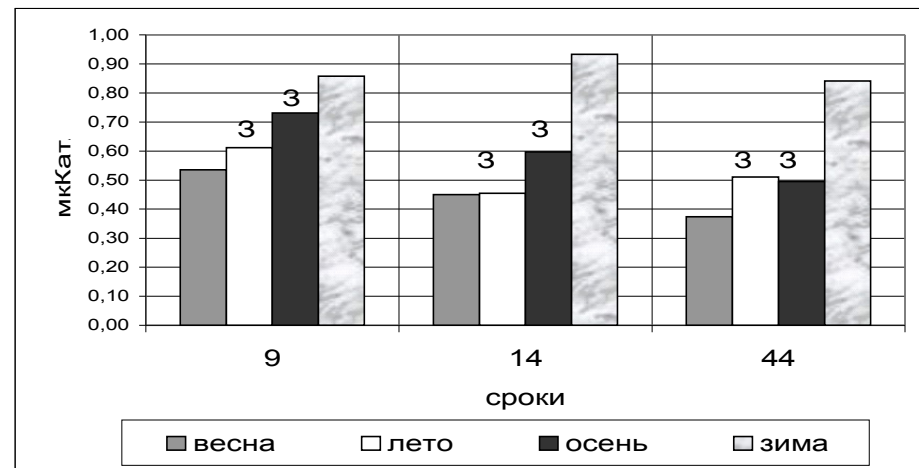
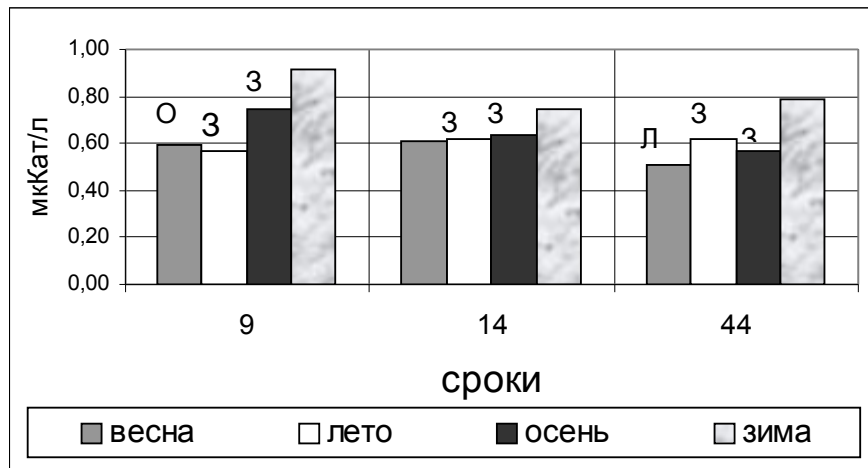
Рис. 3. Динамика активности аланинаминотрансферазы летом.

интактными животными, при сочетанной коррекции экспериментального гепатита весной, повышается уровень ПОЛ (на 116%) ($p < 0,01$) и снижаются резервные возможности АОС (на 38%) ($p < 0,05$) на 44 день (рис. 6А, 6Б). Сочетанное воздействие сапропеля и магнитного поля на печень крыс, с моделью CCl_4 -гепатита весной, оказывало корригирующее действие на активность трансаминаз, пигментообразующую функцию, уровень общих липидов, однако отсутствовала нормализация ПОЛ на фоне истощения резервов АОС.

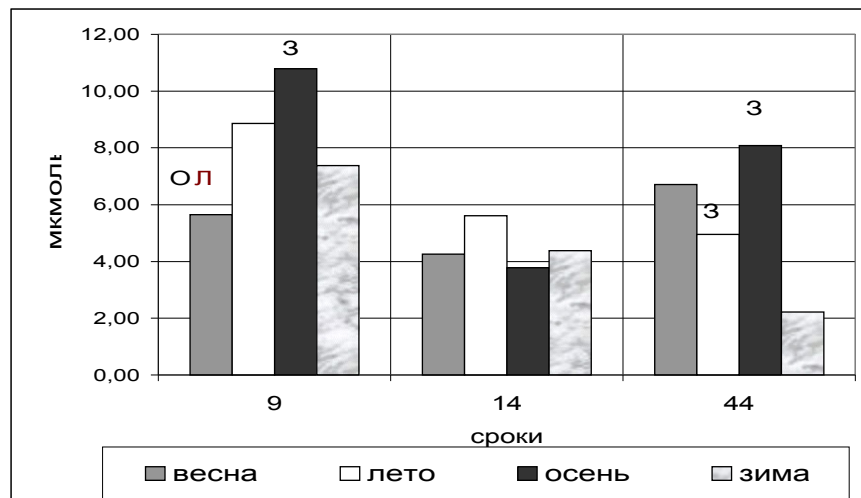
При физиотерапии CCl_4 -гепатита осенью отмечалась нормализация ПОЛ и резервов АОС. Уровень общих липидов, по сравнению с параметром у интактных животных, снижался только на 9 день (на 25%) ($p < 0,05$), а значения тимоловой пробы на 14 день (на 56%) ($p < 0,01$) (рис. 6В, 6Г). Таким образом, осенью физиотерапевтическое воздействие на животных с моделью CCl_4 -гепатита оказывало выраженное нормализующее действие, поскольку отмечалась нормализация трансаминаз, уровня общего билирубина, процессов ПОЛ и резервов АОС, а к 44 дню восстанавливались до нормальных значений все изучаемые параметры.

Весной, по сравнению с осенью, у животных с CCl_4 -гепатитом при сочетанной коррекции также как и у животных без коррекции, снижалась активность АСТ на 9 день (на 21%) ($p < 0,001$), уровни ПОЛ и АОС на всех сроках эксперимента (на 35-76%) ($p < 0,001$), общих липидов на 14 и 44 день (на 32% ($p < 0,01$) и 34% ($p < 0,05$)) и резервные возможности АОС на 44 день (на 56%) ($p < 0,001$) (рис. 4А, 4Г, 5А-5В). Весной, по сравнению с осенью, на 9 день уровень общего билирубина ниже (на 48%) ($p < 0,001$), а уровень общих липидов выше (на 30%) ($p < 0,05$) (рис. 4В, 5Б). Весной, по сравнению с осенью, на 14 день выше значения тимоловой пробы (на 130%) ($p < 0,05$) (рис. 5Г). Следовательно, весной по сравнению с осенью, при коррекции CCl_4 -гепатита, ниже активность трансаминаз, выраженность нарушения пигментообразования, интенсивность ПОЛ, АОС и ее резервов.

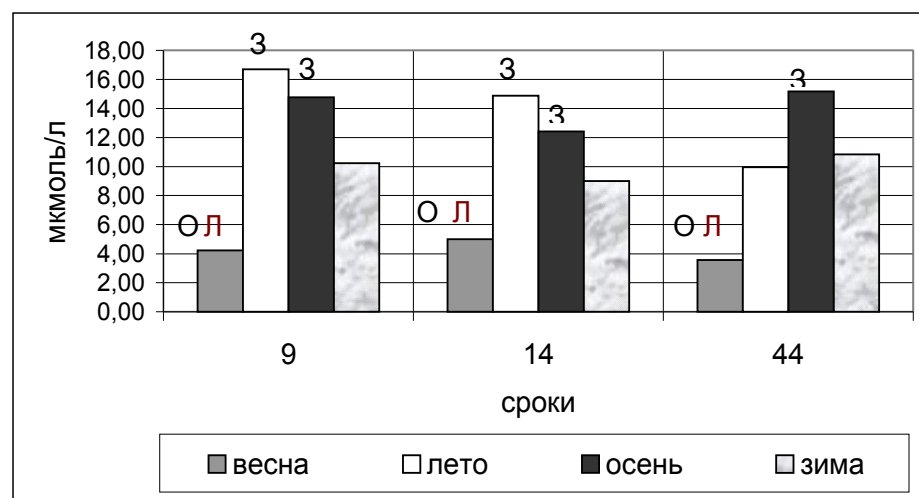
При сочетанной коррекции, весной, по сравнению с летом, снижалась активность АСТ на 44 день (на 24%) ($p < 0,05$), уровень общего билирубина на 9 день (на 36%) ($p < 0,01$), МДА на 9 и 44 день (на 69 и 53%) ($pp < 0,001$), $MDAFe^{2+}$ на 9-44 день (на 40-400%) ($p < 0,001$), общих липидов на 44 день в 2,5 раза ($p < 0,001$) и индекс РЛПО на 9 и 14 день (на 39% ($p < 0,05$) и 31%



А



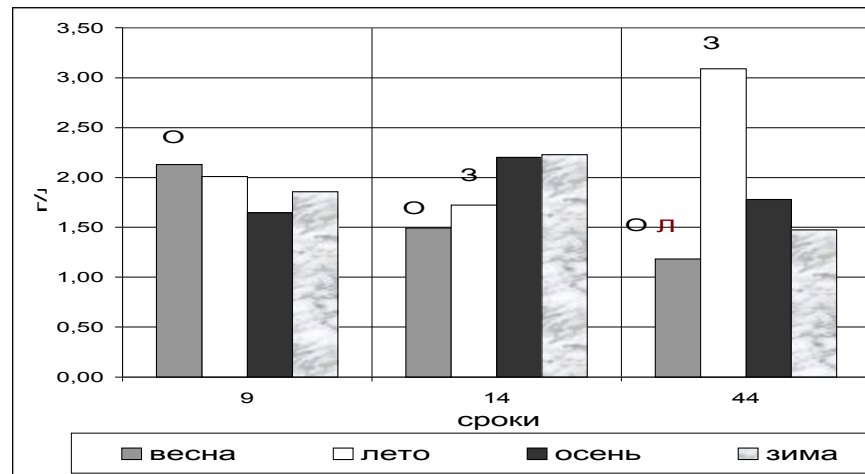
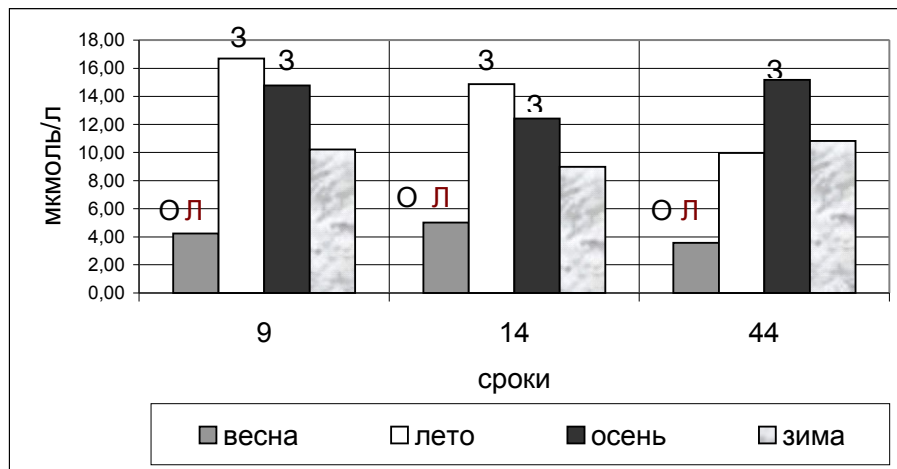
Б



В

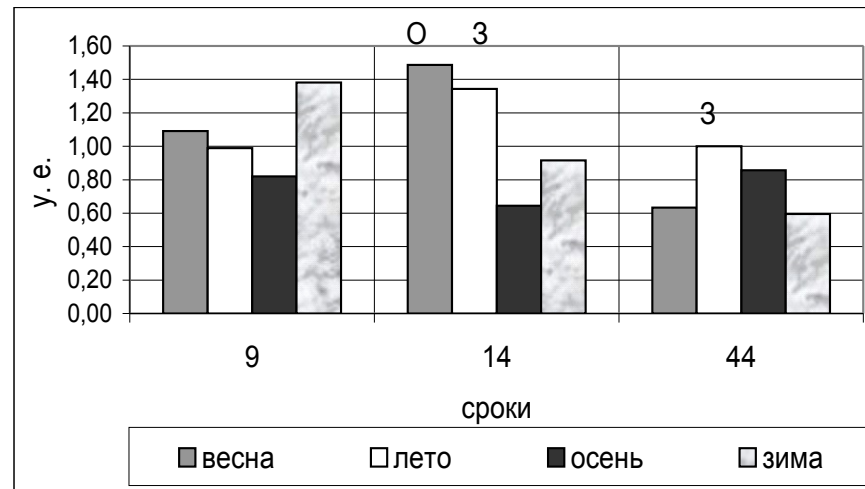
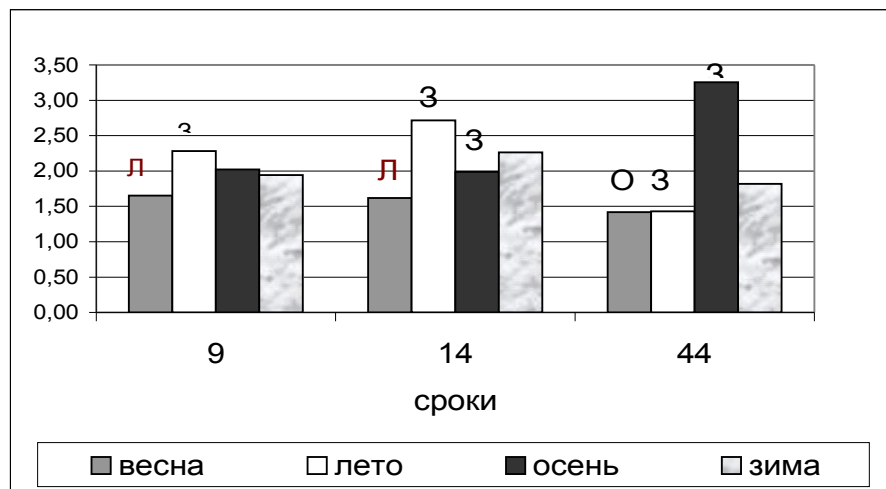
Г

Рис. 4. Динамика биохимических параметров в сыворотке крови крыс с CCl_4 – гепатитом при сочетанной коррекции в зависимости от сезонов года: А – активность аспартатаминотрансферазы, Б – активность аланинаминотрансферазы, В – содержание общего билирубина, Г – содержание малонового диальдегида.



А

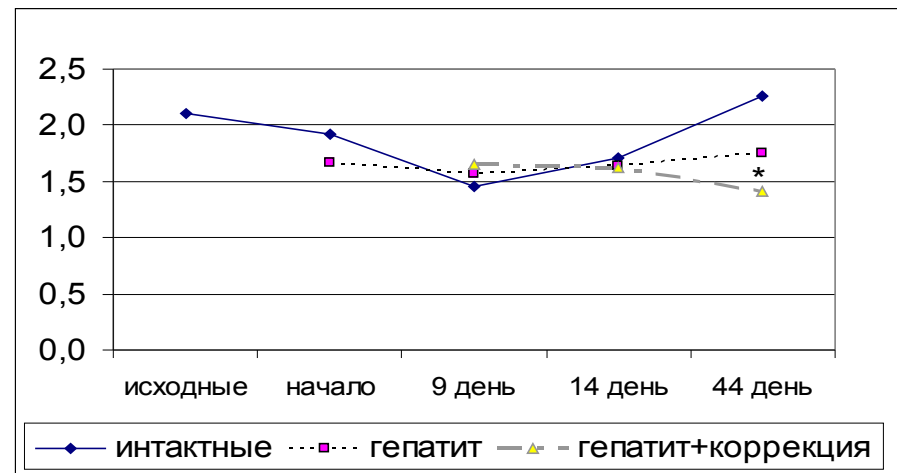
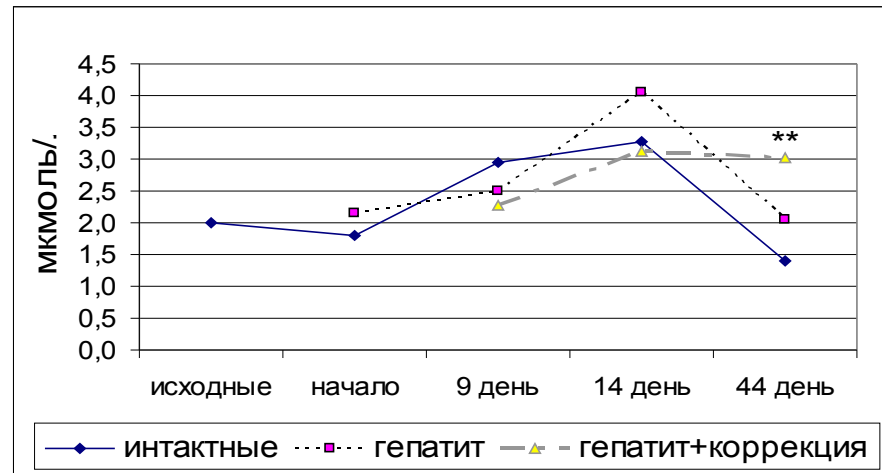
Б



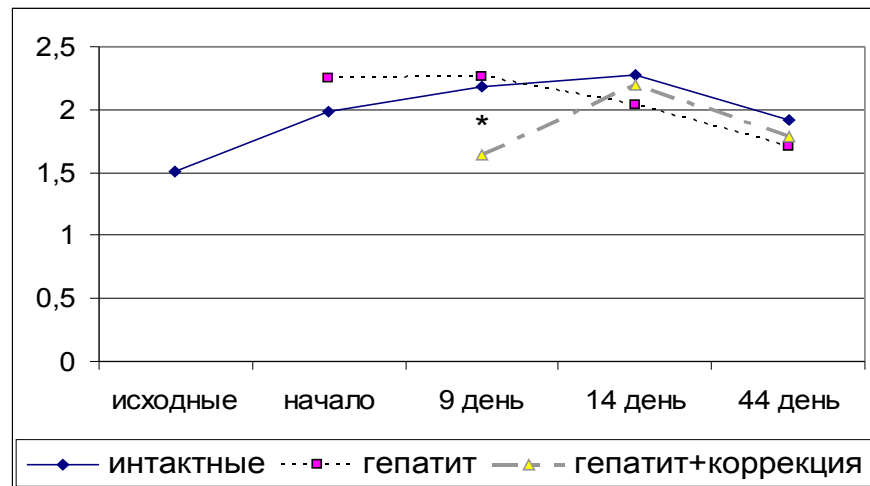
В

Г

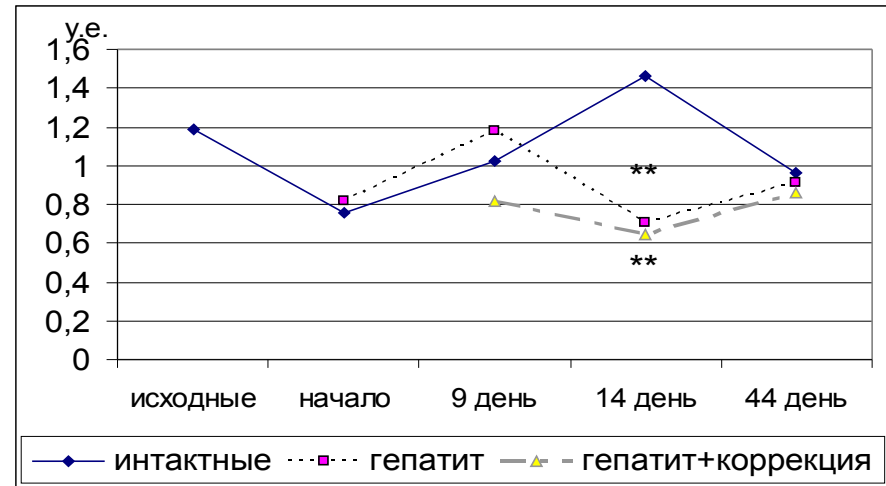
Рис. 5. Динамика биохимических параметров в сыворотке крови крыс с CCl_4 – гепатитом при сочетанной коррекции в зависимости от сезонов года: А – содержание малонового диальдегида стимулированного двухвалентным железом, Б – содержание общих липидов, В – резервные возможности антиоксидантной системы, Г – тимоловая проба.



А



Б



В

Г

Рис. 6. Динамика биохимических параметров в сыворотке крови крыс в зависимости от сезонов года: А – содержание малонового диальдегида весной, Б - резервные возможности антиоксидантной системы, В – содержание общих липидов осенью, Г – тимоловая проба осенью.

($p < 0,001$) (рис. 4А, 4В-5В).

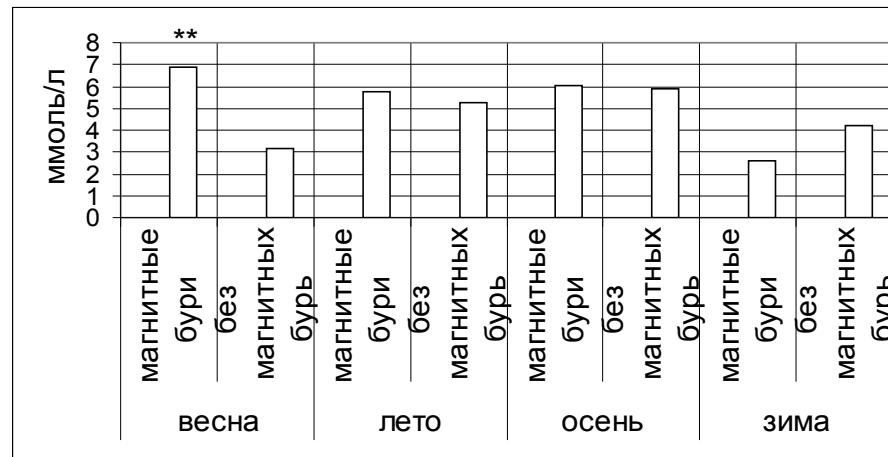
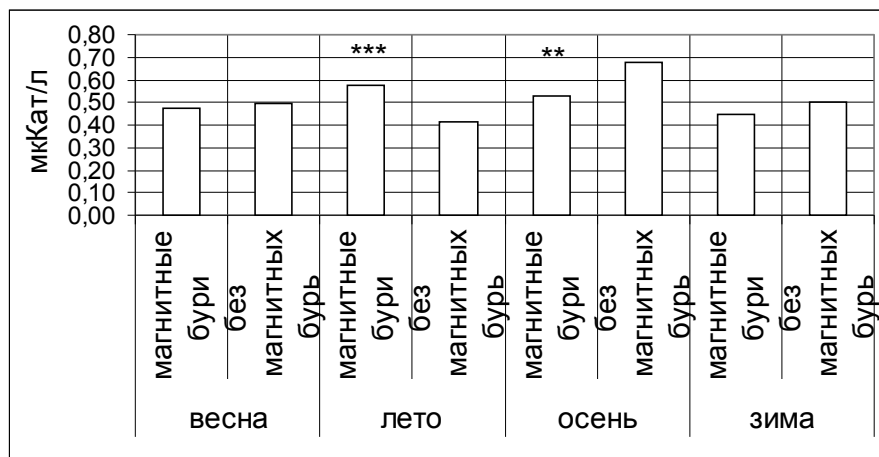
Зимой, по сравнению с осенью, выше активность трансаминаз на всех сроках эксперимента на 17-68% ($p < 0,05$) (рис. 4А, 4Б). Уровень общего билирубина ниже на 9 и 44 день (на 46% ($p < 0,05$) и 188% ($p < 0,001$)) (рис. 4В). МДА, зимой по сравнению с осенью ниже на 9 и 14 день (на 32% и 68%) ($p < 0,001$) и выше на 44 день (на 22%) ($p < 0,05$) (рис. 4Г). Активность АОС зимой ниже на 9-44 день (на 38-45%) ($p < 0,01$), а ее резервы на 14 день – выше (на 23%) ($p < 0,01$), а на 44 день – ниже (на 69%) ($p < 0,001$), по сравнению с параметрами АОС осенью (рис. 5А, 5В). Таким образом, эффективность сочетанной коррекции, в разные сезоны года, имеет обратную зависимость от степени спонтанного восстановления функционального состояния печени с CCl_4 -гепатитом без коррекции. Максимальная эффективность сочетанной коррекции сапропелем и магнитным полем отмечается осенью и зимой, незначительная - весной и летом.

Изменение динамики функционального состояния печени при моделировании CCl_4 -гепатита на втором году, по сравнению с первым и третьим годом исследований, связано с акрофазой 11-летнего цикла солнечной активности, выпавшей на второй год экспериментов. В результате проведенных исследований установлено, что на биохимические параметры влияет изменение геомагнитной обстановки (рис. 7А-10Б, таблица 2). У интактных животных активность АЛТ летом повышается (на 39%) ($p < 0,001$), а осенью понижается (на 22%) ($p < 0,01$) в дни с малыми геомагнитными бурями по сравнению с днями без заметных геомагнитных возмущений (рис. 7А).

Геомагнитные возмущения оказывают разное влияние на уровень показателей функциональной активности печени интактных животных в зависимости от сезонов года. Весной - способствуют повышению уровня общего билирубина (на 116%) ($p < 0,01$) (рис. 7Б). Летом – способствуют повышению активности АЛТ на 39% ($p < 0,001$), процессов ПОЛ и АОС на 30-36% ($p < 0,01$) (рис. 7А, 7В, 7Г). Осенью способствуют повышению резервных возможностей АОС на 81% ($p < 0,001$) и снижению активности АЛТ на 22% ($p < 0,01$) (рис. 7А, 8). Зимой не влияют на функциональное состояние печени.

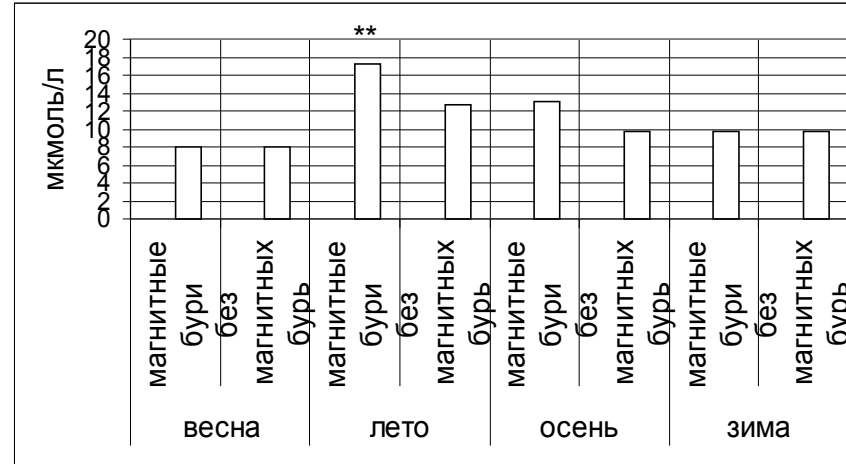
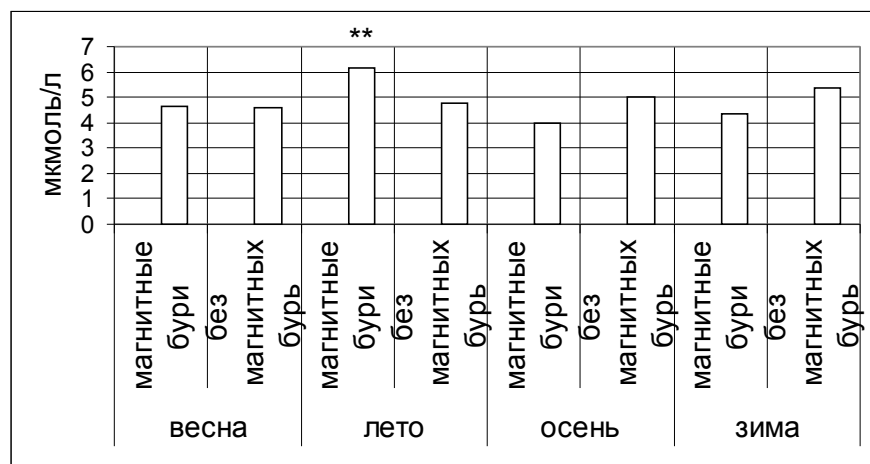
При моделировании CCl_4 -гепатита летом геомагнитные возмущения способствовали нормализации активности АСТ ($p < 0,01$), активности антиоксидантной системы и ее резервов (на 25% и 32%) ($p < 0,001$) (рис. 9А-9В). Осенью снижался уровень общего билирубина (на 34%) ($p < 0,01$), ПОЛ (на 28%) ($p < 0,001$), повышались резервы АОС (на 23%) ($p < 0,01$) (рис. 9Г, 10Б, 9В). Зимой в дни с геомагнитными возмущениями снижалась активность АЛТ (на 28%) ($p < 0,05$) и повышались резервные возможности АОС (на 22%) ($p < 0,01$) (рис. 10А, 9В). Таким образом, геомагнитные возмущения оказывали нормализующее действие на функциональное состояние печени при моделировании CCl_4 -гепатита летом, осенью и зимой, а весной практически не оказывало влияния.

При физиотерапевтическом воздействии на CCl_4 -гепатит геомагнитные возмущения осенью вызывали нормализацию активности АСТ ($p < 0,01$) и АЛТ ($p < 0,001$), уровня ПОЛ ($p < 0,01$) и повышение резервных возможностей



А

Б



В

Г

Рис. 7. Значения биохимических параметров в сыворотке крови интактных крыс в зависимости от сезонов года и геомагнитной обстановки: А – активность аланинаминотрансферазы, Б – содержание общего билирубина, В – содержание малонового диальдегида, Г – содержание малонового диальдегида стимулированного двухвалентным железом.

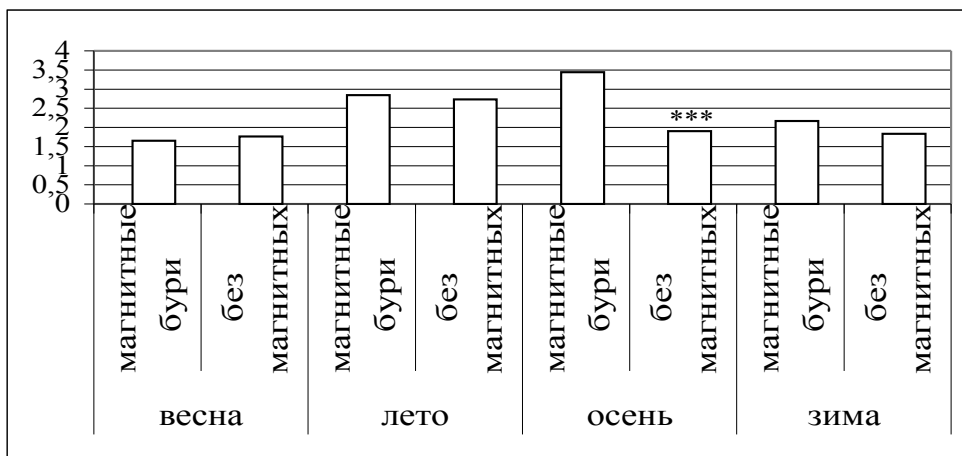


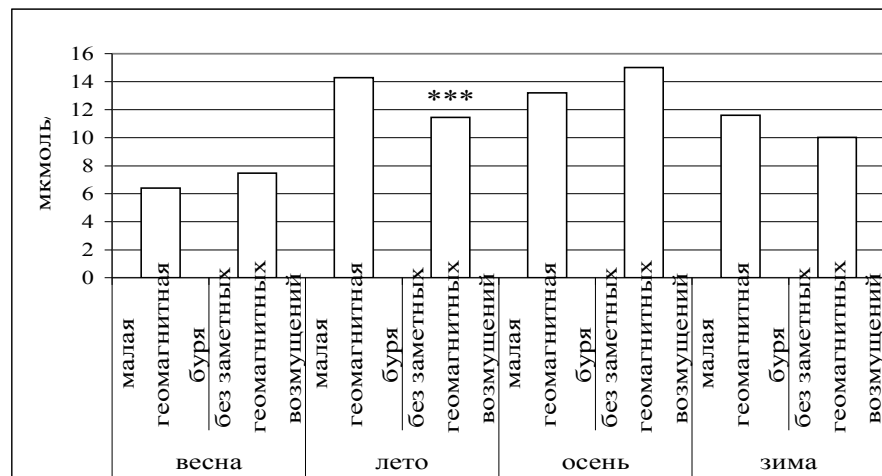
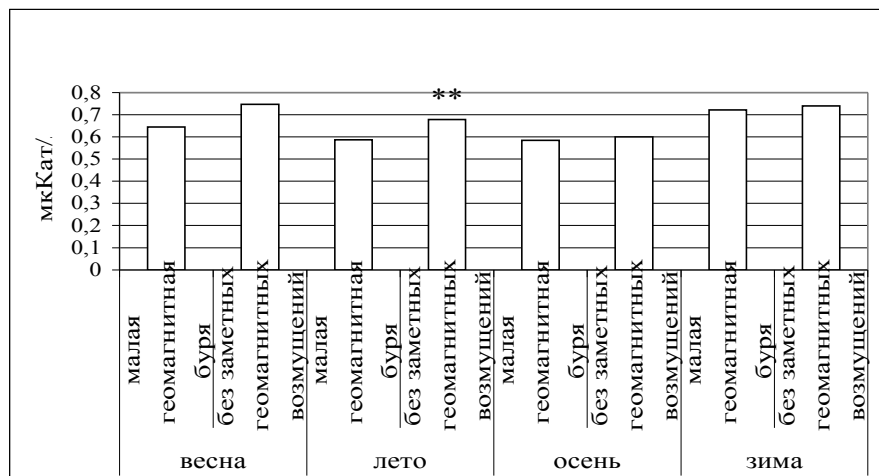
Рис. 8. Резервные возможности антиоксидантной системы у интактных животных с учетом сезонной года и геомагнитной обстановки.

антиоксидантной системы (на 50%) ($p < 0,001$) (таблица 2). Зимой при моделировании CCl_4 – гепатита и физиотерапии сапропелем и магнитным полем в дни с малыми геомагнитными бурями повышалась активность АСТ (на 24%) ($p < 0,001$), уровни общего билирубина (на 82%) ($p < 0,05$) и тимоловой пробы (на 80%) ($p < 0,01$) (таблица 2). Несмотря на высокую эффективность сочетанной коррекции функционального состояния печени осенью и зимой, геомагнитные возмущения оказывали дополнительное корригирующее действие осенью и снижали эффективность коррекции зимой.

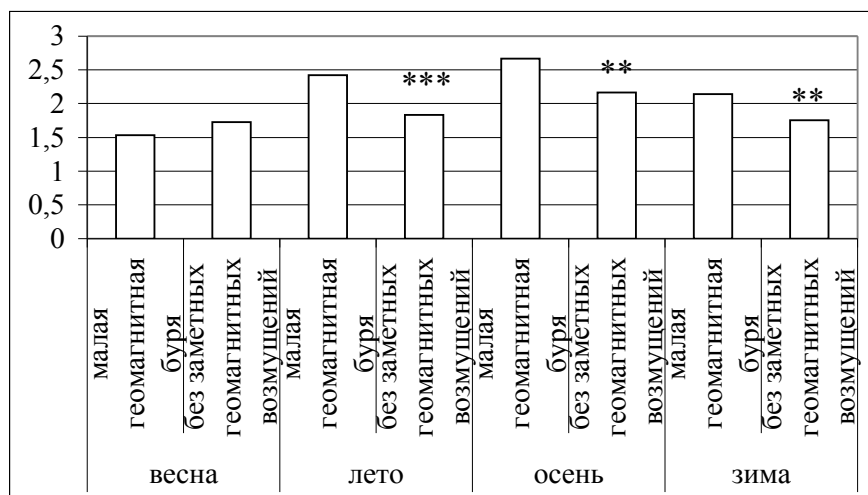
Выводы

1. Активность аспартат- и аланинаминотрансфераз, общих липидов и тимоловой пробы у интактных животных имеют окологодную цикличность.
2. Спонтанное восстановление показателей функционального состояния печени при токсическом гепатите наиболее выражено весной и летом, а максимальная эффективность сочетанной коррекции аппликациями сапропеля и магнитного поля отмечается осенью и зимой.
3. Геомагнитные возмущения оказывают разное влияние на уровень показателей функциональной активности печени интактных животных в зависимости от сезонов года. Весной - способствуют повышению уровня общего билирубина. Летом – способствуют повышению активности аланинаминотрансферазы на 39%, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы на 30-36%. Осенью - способствуют повышению резервных возможностей антиоксидантной системы на 81% и снижению активности аланинаминотрансферазы на 22%. Зимой - не влияют на функциональное состояние печени.
4. Влияние геомагнитных возмущений на показатели функциональной активности печени при токсическом гепатите зависит от сезона. Летом - оказывает восстанавливающее действие на аспартатаминотрансферазу, повышает уровень антиоксидантной системы на 25% и ее резервы на 32%. Осенью - способствует восстановлению уровня перекисного окисления липидов и общего билирубина, повышению резервные возможности антиоксидантной системы. Зимой – способствуют снижению активности аланинаминотрансфера-

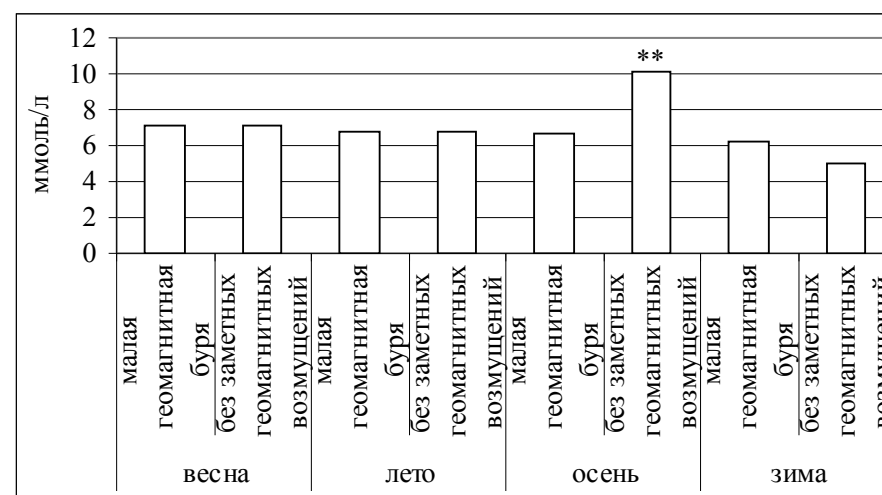
зы на 28% и повышению резервных возможностей антиоксидантной системы на



А



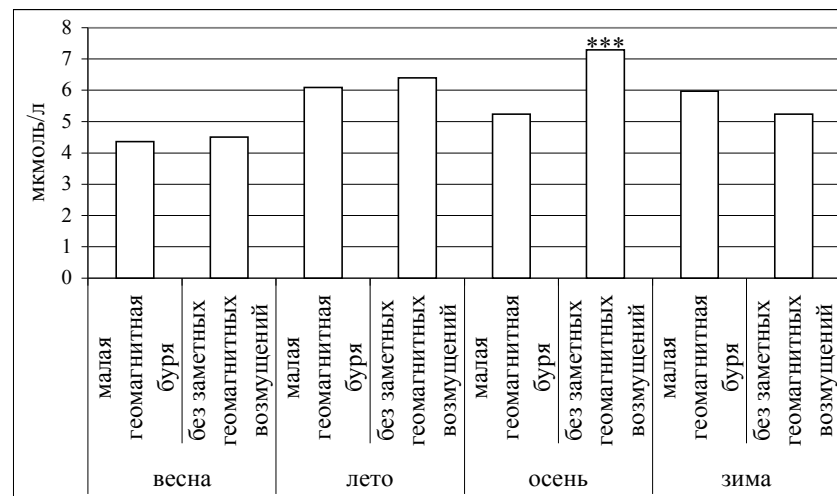
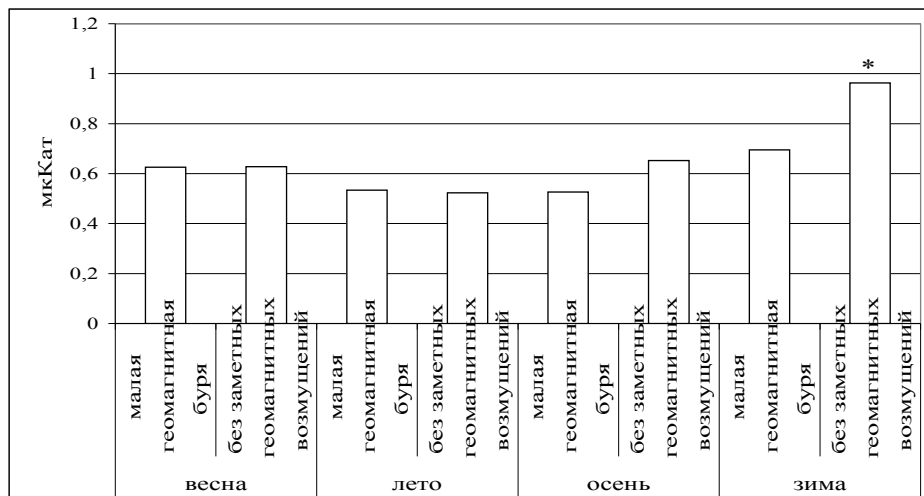
Б



В

Г

Рис. 9. Значения биохимических параметров в сыворотке крови крыс с CCl_4 – гепатитом в зависимости от сезонов года и геомагнитной обстановки: А – активность аспаратаминотрансферазы, Б – содержание малонового диальдегида, В – резервные возможности антиоксидантной системы, Г – содержание общего билирубина.



А

Б

Рис. 10. Значения биохимических параметров в сыворотке крови крыс с CCl_4 – гепатитом в зависимости от сезонов года и геомагнитной обстановки: А – активность аланинаминотрансферазы, Б – содержание малонового диальдегида.

Таблица 2

Динамика биохимических параметров сыворотки крови крыс с моделью CCl_4 - гепатита и сочетанной коррекцией с учетом геомагнитной обстановки и сезона года

22%. Весной - практически не оказывают влияния.

5. Геомагнитные возмущения усиливают корригирующее действие аппликаций сапропеля и магнитного поля при токсическом гепатите осенью, за счет благоприятного влияния на уровень трансаминаз, процессы перекисного окисления липидов и резервные возможности антиоксидантной системы, а зимой способствуют повышению активности аспартатаминотрансферазы (на 24%), уровня общего билирубина (на 82%) и тимоловой пробы (на 80%).

Практические рекомендации

1. Наиболее информативными параметрами при изучении влияния сезонов года на функциональное состояние печени являются значения аланин- и аспартатаминотрансфераз, малонового диальдегида и общих.

2. При анализе биохимических показателей функциональной активности печени необходимо учитывать сезоны года и состояние геомагнитной обстановки.

3. С целью оптимизации сроков проведения профилактики и физиотерапевтической коррекции нарушений функционального состояния печени необходимо учитывать сезоны года и состояние геомагнитной обстановки.

4. Использование аппликаций (карбонатного, бессульфидного, среднесольного) сапропеля и магнитного поля для коррекции функционального состояния печени целесообразно применять осенью и зимой.

сезон	геомагнитная обстановка	АСТ (мкКат/ л)	АЛТ (мкКат/ л)	ОБР (мк- моль/ л)	МДА (мк- моль/ л)	МДАFe ² (мк- моль/ л)	ОЛ (г/л)	ТП (у. е.)	РЛПО	АСТ/ АЛТ
осень n=24 M± m	малая геомагнитная буря	0,566± 0,034	0,446± 0,021	7,229± 0,579	5,043± 0,251	14,941± 0,578	1,899± 0,314	0,783± 0,152	3,113± 0,263	1,242 ±0,179
	без заметных геомагнитных возмущений	0,690± 0,026 **	0,685± 0,056** *	7,657± 0,611	6,773± 0,366* *	13,699± 0,931	1,871± 0,178	0,765± 0,073	2,069± 0,317* **	1,067 ±0,278
зима n=24 M± m	малая геомагнитная буря	0,942± 0,048	0,851± 0,033	6,829± 0,389	5,287± 0,483	9,669± 1,062	1,920± 0,255	1,406± 0,082	1,822± 0,296	1,080 ±0,184
	без заметных геомагнитных возмущений	0,761± 0,052** *	0,888± 0,065	3,762± 0,294 *	4,944± 0,329	10,167± 1,199	1,825± 0,217	0,781± 0,095 **	2,087± 0,434	0,887 ±0,200

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Новые подходы к использованию магнитного поля для коррекции нарушенных функций организма / Е.Ф. Левицкий, Б.И. Лаптев, Г.Н. Сидоренко, Д.И. Кузьменко, И.И. Диамант, Е.С. Глушакова. // Совр. технологии в физиотерапии и курортологии (достижения и перспективы) : матер. науч. конф. – Томск, 2000. – С. 179-181.
2. Левицкий, Е.Ф. Окологодовые ритмы функционального состояния печени интактных животных / Е.Ф. Левицкий, Е.С. Глушакова, Н.Н. Несмелова // Достижения и перспективы восстановительной медицины,

- курортологии и физиотерапии : матер. межрегион. науч.-практ. конф. – Иркутск, 2002. – С. 85.
3. Оптимизация оценки функционального состояния организма в эксперименте / Г.В. Панина, С.А. Полякова, Е.С. Глушакова, Н.Н. Несмелова // Достижения и перспективы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии : матер. межрегион. науч.-практ. конф. – Иркутск, 2002. – С. 118.
 4. Особенности морфо-функциональных взаимодействий в организме со сниженными компенсаторными возможностями / Е.С. Глушакова, Н.Н. Несмелова, Г.В. Панина и др. // Тезисы докл. 4-го съезда физиологов. – Новосибирск, 2002. – С. 56.
 5. Окологодовые ритмы структурно-функционального состояния печени животных при моделировании токсического гепатита / Е.С. Глушакова, Е.Ф. Левицкий, Н.Н. Несмелова, В.В. Шаловой // Науки о человеке : третий конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск, 2002. – С. 162.
 6. Глушакова Е.С. Динамика функционального состояния печени у крыс разного пола в эксперименте / Е.С. Глушакова // Курортология и физиотерапия Сибири в концепции развития здравоохранения и медицинской науки Российской Федерации : матер. науч. конф. – Томск, 2002. – С. 322.
 7. Левицкий, Е.Ф. Оптимизация магнитотерапевтической коррекции функционального состояния печени в эксперименте / Е.Ф. Левицкий, Е.С. Глушакова // Физическая культура и здоровый образ жизни : матер. науч.-практ. конф. – Томск, 2002. – С. 172-174.
 8. Глушакова, Е.С. Окологодовые ритмы функционального состояния печени у крыс разного пола / Е.С. Глушакова // Научная сессия ТУСУР – 2003. : матер. регион. науч.-практ. конф. – Томск, 2003. – С. 186–188.
 9. Глушакова, Е.С. Динамика биохимических параметров функционального состояния печени при моделировании токсического гепатита в летний период года / Е.С. Глушакова, Т.В. Церенева // Научная сессия ТУСУР – 2003: матер. регион. науч.-техн. конф. – Томск, 2003. – С. 188 – 190.
 10. Глушакова Е.С. Особенности функционирования печени у интактных животных и при моделировании токсического гепатита в летний и зимний периоды года / Е.С. Глушакова // Роль санаторно-курортного лечения в процессах реабилитации населения сибирского региона : матер. регион. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2003. – С. 125-127.
 11. Глушакова, Е.С. Окологодовая динамика биохимических показателей сыворотки крови интактных животных / Е.С. Глушакова, И.А. Ходашинский, В.Б. Хон // Роль санаторно-курортного лечения в процессах реабилитации населения сибирского региона : матер. регион. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2003. – С. 123-124.
 12. Глушакова, Е.С. Влияние комплексного воздействия сапропеля озера Кирек и магнитного поля на динамику функционального состояния печени при моделировании токсического гепатита / Е.С. Глушакова, О.Н.

- Змеева, Т.В. Церенева // Науки о человеке : пятый конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск, 2004. – С. 277.
13. Левицкий, Е.Ф. Влияние геомагнитной обстановки на функциональное состояние печени в разные сезоны года / Е.Ф. Левицкий, Е.С. Глушакова // Научная сессия ТУСУР – 2004 : матер. Всерос. науч.– техн. конф. – Томск, 2004. – С. 265.
 14. Глушакова, Е.С. Сочетанное воздействие сапропеля и магнитного поля на динамику функционального состояния печени при моделировании токсического гепатита в контрастные периоды года / Е.С. Глушакова, Т.В. Церенева, О.Н. Змеева // Информационно-волновые технологии в сочетанной реабилитации пациентов в лечебных и санаторно-курортных учреждениях : регион. науч.-практ. конф. – Томск, 2004. – С. 53-56.
 15. Влияние магнитопеллоидотерапии на динамику восстановительных процессов при патологии гепатобилиарной системы / В.С. Петракова, Д.И. Кузьменко, О.И. Угольникова, Е.С. Глушакова // Информационно-волновые технологии в сочетанной реабилитации пациентов в лечебных и санаторно-курортных учреждениях : регион. науч.-практ. конф. – Томск, 2004. – С. 125-128.
 16. Глушакова, Е.С. Влияние сезонов года и геомагнитной обстановки на биохимические показатели сыворотки крови интактных животных / Е.С. Глушакова, Е.Ф. Левицкий // Компенсаторно–приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты : Всерос. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 205-206.
 17. Глушакова, Е.С. Модифицированный косинор – анализ для исследования динамики биохимических показателей сыворотки крови интактных животных / Е.С. Глушакова, И.А. Ходашинский, В.Б. Хон // Биомедицинские технологии в радиоэлектронике. – 2004. – № 5-6. – С. 62–64.
 18. Левицкий, Е.Ф. Влияние комплексного воздействия сапропеля и магнитного поля на динамику функционального состояния печени при моделировании токсического гепатита в контрастные периоды года / Е.Ф. Левицкий, Е.С. Глушакова // Вопр. курортол., физиотер. и леч. физ. культ. – 2004. – № 6. – С. 17-20.
 19. Левицкий, Е.Ф. Влияние переходных сезонов года на эффективность физиотерапевтической коррекции функционального состояния печени при токсическом гепатите в эксперименте / Е.Ф. Левицкий, Е.С. Глушакова // Вопр. курортол., физиотер. и леч. физ. культ. – 2005. – № 2. – С. 17-19.
 20. Глушакова Е.С. Влияние геомагнитной обстановки в разные фазы годового цикла на функциональное состояние печени / Е.С. Глушакова, Е.Ф. Левицкий // Бюллетень Сибирской медицины. – 2005. Приложение 1 – 2005. – С. 125.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза,
АСТ – аспартатаминотрансфераза,

АОС – антиоксидантная система,
МДА – малоновый диальдегид,
МДА Fe²⁺ – малоновый диальдегид стимулированный двухвалентным железом,
ОБР – общий билирубин,
ОЛ – общие липиды,
ПОЛ – перекисное окисление липидов,
РЛПО – резерв липидов для перекисного окисления,
ТП – тимоловая проба,
ССl₄ – тетрахлорметан,
ССl₄ – гепатит – тетрахлорметановый гепатит