

## Механизмы краткосрочной тепловой компенсаторно-приспособительной реакции печени *Carassius auratus gibelio*

Е. И. АНТОНОВА

Омский государственный педагогический университет, кафедра общей биологии  
644099, Омск, набережная Тухачевского, 14  
E-mail: antonov\_67@mail.ru

### АННОТАЦИЯ

Через час после воздействия гипертермии на организм *Carassius auratus gibelio* Bloch ряд метаболических реакций в печени блокируется и одновременно включается каскад ответных процессов, приобретенных в ходе эволюции. С развитием метаболической депрессии увеличивается на 20,4 % активность ферментов цикла Кребса – НАДИДГ митохондрий и снижается на 10,2 % – НАДМДГ митохондрий; активируется на 50,2 % процесс гликолиза, увеличивается активность каспазы-3 и кислой фосфатазы, отражая течение программируемых путей гибели гепатоцитов по пути апоптоза, аутофагии и некроза. Иницируются ранние регенераторные процессы.

**Ключевые слова:** печень, гепатоциты, гипертермия, компенсаторно-приспособительная реакция, рыбы, оксидоредуктазы, каспаза-3, программируемая клеточная гибель.

Непостоянство температуры окружающей среды обитания – один из эволюционных факторов, определяющих выживаемость, формирование и изменение показателей нормы реакции, темпов роста и развития организмов, интенсивность обмена веществ. На индивидуальном уровне температурный фактор обуславливает наиболее важные соотношения – “тепловой баланс/метаболические затраты” и “тепловой баланс/кислородный режим”, лежащие в основе разнообразных модификаций морфологического, физиологического, физико-химического и биохимического характера с целью перевода клеточного метаболизма в аварийный режим [1–3]. Астатичность для гидробионтов усугубляется их постоянным перемещением в термоградиентном поле и является экологической нормой существования, обеспечивает реализацию потребности организмов в температур-

ном разнообразии колебательных режимов, так как статичность условий обитания определяет снижение эффективности аккумуляции энергии и окисления органических веществ [4, 5]. Температурный диапазон жизнедеятельности видов закрепляется наследственно, а температурная пластичность и устойчивость организмов, тканей, клеток относится к цитофизиологическому критерию, который во многом определен системой терморегуляции организма [6]. Температурный фактор определяет особенности развития, роста, пролиферации, функционирования и гибель клеток в системе целостного организма. Нередко перегревание организма может происходить и в естественных условиях обитания. Особенно актуальным становится изучение этого вопроса в свете глобального потепления климата. По этой причине экспериментальное изучение гипертермии имеет как физиологическую (климато-географическая миграция, условия высокотемпературных

технологий), так и клиническую актуальность. При этом особое значение приобретает состояние органов, непосредственно участвующих в поддержании гомеостаза организма, в частности печени. Сложность структуры, полифункциональность, быстрота вовлечения в патологические и компенсаторно-приспособительные процессы определяют неослабевающий интерес исследователей к проблемам регенерации печени: источникам, масштабам, механизмам. В большей мере проявления раннего этапа компенсаторно-приспособительных процессов на действие повреждающих факторов проявляются на молекулярном уровне, отражая становление механизмов развития тепловой пластичности фенотипов в эволюции в зависимости от системы терморегуляции и экологической специализации [7–10]. Поскольку действие гипертермии определяет состояние функционального напряжения организма, именно первичные реакции, возникающие непосредственно после действия гипертермии, требуют исследования таких компенсаторно-приспособительных реакций, которые отражают мобилизацию в короткий срок динамичных, срочно возникающих, реализуемых в неадекватных условиях среды биологических потенциалов печени *Carassius auratus gibelio* Bloch, 1782 (карась серебряный).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

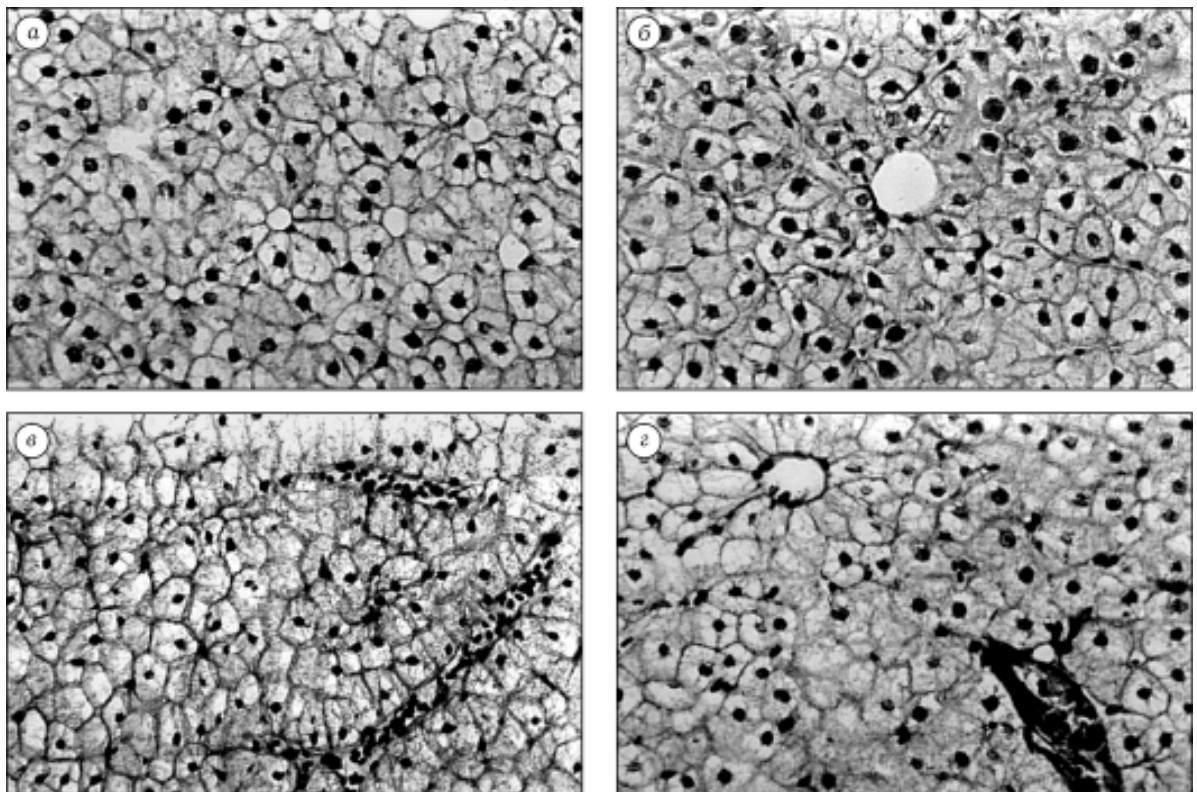
Перегревание проводили при температуре 32 °С в условиях свободного плавания в термоградиентном лотке с дополнительной аэрацией в течение 30 мин, что определяло развитие теплового удара средней тяжести [11, 12]. В эксперименте участвовало 30 животных (15 служили контролем). Через час после воздействия гипертермии печень для гистологических исследований фиксировали в 10 % нейтральном формалине [13], заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Определение диаметра сосудистого русла печеночного ацинуса проводили с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15х (объектив ×40, 90) [14].

Печень перфузировали холодным 0,9 % NaCl *in situ* и гомогенизировали на льду. Митохондриальную и цитозольную фракции получали методом дифференциального центри-

фугирования гомогенатов печени. Выявление активности оксидоредуктаз цикла Кребса – НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДИДГ, НАДФИДГ), НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДМДГ, НАДФМДГ), а также лактатдегидрогеназы (ЛДГ) проводили спектрофотометрически на СФ-26 при  $\lambda = 340$  нм, регистрируя оптическую плотность при изменении концентрации восстановленных форм НАД и НАДФ (нмоль субстрата/(мин · мг белка)) [15, 16]. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) определяли спектрофотометрически на СФ-26 при  $\lambda = 340$  нм и выражали в нмоль НАДФН · Н<sup>+</sup>/(мин · мг белка). Активность каспазы-3 выявляли, используя коммерческий набор “Caspase-3 Assay Kit” (Sigma), на спектрофотометре “Platr Reader Star-30 KENSTAR” (мкм/мг белка) по инструкции производителя. Концентрацию белка измеряли модифицированным методом Лоури [17]. Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ “STATISTICA-6”. Различия между независимыми выборками определяли с помощью критерия Стьюдента (t), значимыми считались различия при  $P \leq 0,05$  [18].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По строению паренхимы печень интактных животных представляет собой трубчатую железу. Трубчатая структура сохраняется в течение всего онтогенеза. Центролобулярная зона ацинуса большой протяженности. В связи с увеличением массы печеночной паренхимы синусоиды сужаются, а трубочки из гепатоцитов сближаются и контактируют между собой. В зоне контакта мембран гепатоцитов образуются желчные капилляры, биполярность клеток исчезает, они становятся мультиполярными. Центром трубки из гепатоцитов является синусоид, окруженный шестью-семью гепатоцитами (см. рисунок, а, б). В паренхиме выявляется большое количество пигментных клеток, которые расположены в прослойках соединительной ткани вокруг кровеносных сосудов или одиночно, или формируя меланомacroфагальные центры (ММЦ), главной функцией которых яв-



Печень *C. auratus gibelio*. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение ок.  $10 \times$  об. 40, а, б – контроль, зона печеночного ацинуса: а – центрбулярная, б – перивенулярная; в, г – перегревание: в – полнокровие синусоидных капилляров, пикноз и фрагментация ядер гепатоцитов, г – сближение портального тракта и центральной вены печеночного ацинуса

ляется централизация, утилизации эндо- и экзогенных веществ, детоксикация и повторное их использование. ММЦ образуются из тканевых макрофагов, способных фагоцитировать инородный материал, остатки погибших эритроцитов и других клеток [19]. Соединительно-тканная строма печени *C. auratus gibelio* развита плохо, за исключением области сосудов портального тракта и центральных вен. Гепатоциты округлой формы с нечетко выраженной формой пяти-шестигранной призмы, которая сужается к апикальному полюсу.

Однократная тепловая нагрузка в  $32\text{ }^{\circ}\text{C}$  через час после воздействия вызывает уменьшение массы тела рыб на 4 % по сравнению с контролем и повышение ректальной температуры до  $31,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ . В условиях нарушения температурного гомеостаза выявляются нарушения кровоснабжения паренхимы печени – значимо уменьшается внутренний диаметр артериального звена и лимфатических сосудов портального тракта, увеличивается

диаметр синусоидных капилляров во всех зонах ацинуса, в большей мере в области портального тракта ( $7,1 \pm 0,5$ ) и ( $9,2 \pm 0,9^*$ ) мкм соответственно). Расширение микроциркуляторного звена ацинуса после воздействия гипертермии нивелирует характерный портально-венулярный градиент просвета синусоидов, выявленный у интактных животных. Уменьшение на 9,4 % диаметра артериолы в сравнении с контролем ( $6,7 \pm 0,7^*$  и  $8,1 \pm 0,2$ ) мкм соответственно) определяет увеличение кровяного давления и декомплексацию цитоархитектоники ацинуса (см. рисунок, в, г). Нарушение гемодинамики органа вызывает сближение центральных вен с портальными трактами, способствует развитию перисинусоидального отека, тканевой гипоксии на фоне стаза крови в синусоидах (см. рисунок, в). Сужение на 7,6 % просвета лимфатических сосудов ( $6,6 \pm 0,6^*$  и  $7,7 \pm 0,2$ ) мкм соответственно) является причиной нарушения трансапиллярного обмена с последующим перераспределением интерстициальной жид-

кости в системе “паренхима – микрососуды”. Обусловленная нарушением микрогемодинамики гипоксия и сопряженные с ней нарушения тканевого метаболизма приводят к изменению осмотического давления в интерстициальном секторе и, как следствие, к нарушению равновесного распределения воды в системе “микрососуды – перивазальное пространство – паренхима”. Выявляются все формы дегенеративного изменения ядра – кариолизис, пикноз и кариорексис ядер гепатоцитов (см. рисунок, в, г). Подобные морфологические изменения гепатоцитов отражают развитие деструктивных процессов, различных путей программируемой клеточной гибели. Отмечаются набухание и отек стенки сосудов портального тракта и центральных вен.

Выявленные биохимические изменения отражают характер повреждающего действия гипертермии. Так, выявляется значимое на 20,4 % увеличение активности НАД-зависимой ИЦДГ митохондрий, которая обеспечивает возросшие потребности гепатоцитов в восстановленных эквивалентах для дыхательной цепи митохондрий. Окисление изоцитрата, катализируемое НАДИДГ, относится к наиболее медленным этапам цикла Кребса, в связи с чем обеспечивается регуляция общей скорости потока метаболитов через

цитратный цикл гепатоцитов после воздействия гипертермии в условиях реоксигенации. В то же время происходит снижение на 10,2 % активности НАДМДГ митохондрий (см. таблицу). На 32,8 % увеличивается активность Г-6-ФДГ, фермента ГМП (гексозомонофосфатный путь). Являясь основным поставщиком НАДФН в цитоплазме гепатоцитов, Г-6-ФДГ обеспечивает интенсивное функционирование глутатионредуктазной/глутатионпероксидазной антиоксидантной системы. Наряду с активацией окислительных ферментов ГМП отмечено увеличение на 50,2 % активности ЛДГ в цитозольной фракции, отражающее развитие гипоксии и инициацию анаэробного пути расщепления глюкозы.

НАД- и НАДФ-зависимые формы ИДГ и МДГ цитозоля значимых изменений активности в сравнении с контрольными показателями не проявляют. Исключение составляет НАДИДГ, активность которой увеличивается. В то же время можно предположить, что скорость вовлечения данных ферментов в процесс компенсаторно-приспособительной реакции в условиях стресса ниже в отличие от митохондриальных форм, в связи с этим в цитоплазме обеспечивается развитие метаболической депрессии. Нельзя исключить и то, что поддержание активности в условиях повышенной функциональной нагрузки на уров-

Активность ферментов энергетического и пластического обмена *S. auratus gibelio* ( $\bar{x} \pm \delta$ )

№ п/п	Показатель	Экспериментальная группа	
		Контроль	Гипертермия
	Ферменты, нмоль субстрата/(мин · мг белка):		
1	НАД ИДГ <sub>м</sub>	182,9 ± 6,8	276,6 ± 10,2*
2	НАД ИДГ <sub>ц</sub>	88,9 ± 5,1	135,0 ± 7,3*
3	НАД МДГ <sub>м</sub>	80,1 ± 2,6	98,8 ± 4,0
4	НАД МДГ <sub>ц</sub>	64,2 ± 3,9	60,8 ± 5,9
5	НАДФ ИДГ <sub>м</sub>	79,0 ± 2,2	83,6 ± 6,0
6	НАДФ ИДГ <sub>ц</sub>	81,5 ± 1,4	86,1 ± 4,2
7	НАДФ МДГ <sub>м</sub>	88,8 ± 1,8	72,4 ± 2,3*
8	НАДФ МДГ <sub>ц</sub>	49,2 ± 1,0	49,9 ± 2,1
9	ИДГНАД/ИДГНАДФ <sub>мх</sub>	2,3 ± 0,6	3,3 ± 0,9*
10	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, нмоль субстрата/(мин · мг белка)	11,5 ± 0,07	22,7 ± 0,1*
11	Кислая фосфатаза, нмоль/(мин · мг белка)	1,3 ± 0,3	3,2 ± 0,4*
12	Каспаза-3, мкм/мг белка	1,8 ± 0,3	3,7 ± 0,4*
13	ЛДГ, нмоль НАДН/(мин · мг белка)	162,5 ± 4,6	490,6 ± 7,2*

Примечание. \* $P \leq 0,05$  *t*-критерий Стьюдента.

не показателей физиологической нормы и есть проявление функционального напряжения и компенсаторно-приспособительной модификации, которую проявляют НАД- и НАДФ-зависимые формы ИДГ и МДГ цитозоля.

После перегревания (см. таблицу) увеличиваются активность каспазы-3 на 32,7 % и свободная активность кислой фосфатазы на 42,2 %. Увеличение свободной активности кислой фосфатазы в условиях гипертермии отражает инициацию процесса аутофагии, а продукты лизосомального протеолиза при дефиците источников энергии могут быть использованы для энергетических и пластических потребностей клеток, в чем выражается «реконструктивная функция» ферментов лизосом [20]. В то же время активация каспазы-3 указывает и на развитие апоптозного пути элиминации гепатоцитов. Поражая свои многочисленные мишени, каспаза-3 определяет конденсацию и фрагментацию хроматина ядер гепатоцитов [21, 22].

Энергетический обмен является важной характеристикой состояния пойкилотермных организмов, отражает изменения в их физиологическом состоянии и определяет степень толерантности к воздействию экологических факторов [23]. В эволюционной шкале времени митохондриальные ферменты являются результатом длительного естественного отбора, который максимально адаптировал ферменты к одинаково эффективной работе в организмах с различной системой терморегуляции. Выявленное на 10,4 % увеличение активности НАДИДГ митохондрий отражает модуляцию метаболических процессов в гепатоцитах за счет изменения содержания цитрата, поддержания трансдегидрогеназной реакции и баланса НАД/НАДН, НАДФ/НАДФН, а также усиление координации и интеграции углеводного и азотистого обмена, так как является точкой пересечения этих важнейших метаболических путей [24]. В свою очередь, за счет увеличения активности цитоплазматической формы НАДИДГ и Г-6-ФДГ обеспечивается генерация восстановленных эквивалентов для процессов детоксикации, пластического обмена, функционирования антиоксидантной системы гепатоцитов, восстановления глутатиона для предотвращения оксидативного повреждения ДНК и белков гепатоцитов [25–34]. Наблюдаемая активация

Г-6-ФДГ отражает и увеличение интенсивности превращения моносахаридов в реакциях пентозофосфатного пути. В связи с этим обеспечиваются возросшие потребности гепатоцитов в пентозофосфатах, необходимые для пролиферативных и репаративных процессов. Поэтому можно заключить, что увеличение активности НАДФН-зависимых ферментов в ранний этап компенсаторно-приспособительной реакции отражает активацию на молекулярном уровне первых этапов регенераторных процессов в печени. В то же время промежуточные продукты окислительного этапа ГМП создают возможность переключения потока метаболитов с ГМП на анаэробный путь окисления глюкозы, который проявляется в ходе нашего эксперимента в увеличении на 50,2 % активности ЛДГ [35, 36].

Выявленное снижение активности МДГ цикла Кребса определяет уменьшение генерации восстановленных эквивалентов для дыхательной цепи митохондрий с последующим снижением синтеза АТФ. Снижение продукции митохондриями АТФ, с одной стороны, определяет снижение потребления АТФ гепатоцитами, а с другой – снижение продукции АФК комплексом III дыхательной цепи, минимизируя, таким образом, повреждающее их действие на белки, ДНК, обеспечивая выживаемость гепатоцитов в ранний период компенсации. Следовательно, сигналом, который запускает развитие метаболической депрессии, является снижение активности электронно-транспортной цепи митохондрий, опосредованное снижением активности оксидоредуктаз цикла Кребса [37, 38]. Развитию метаболической депрессии способствует и универсальная черта, связанная с увеличением в эволюции размера генома рыб [39–41]. В условиях гипертермии наблюдается увеличение потребления клетками АТФ, приводящее к программируемой клеточной гибели, на что указывает увеличение активности каспазы-3 и кислой фосфатазы [42–45]. Полученные биохимические показатели активации гибели гепатоцитов отражают нарушение структурно-функциональной организации митохондрий гепатоцитов, а активация кислой фосфатазы – активацию лизосом и выброс лизосомальных протеаз в цитозоль, которые активируют лизосомальный путь апоптоза, некроз и аутофагию.

Таким образом, первичной компенсаторной реакцией гепатоцитов *C. auratus gibelio* на действие гипертермии является включение механизмов активации гликолиза, запуска метаболической депрессии с целью адаптации к метаболическим требованиям в условиях гипоксии [46–48]. Снижение интенсивности обмена веществ увеличивает выживаемость гепатоцитов в условиях гипоксии, обеспечивает сохранность и отсроченность истощения метаболических источников АТФ, определяя как процессы гибели гепатоцитов, так и активацию пролиферативных процессов. Через эту уникальную способность снижать энергетическую потребность клеточных АТФ-зависимых процессов в цитозоле обеспечивается поддержание целостности гепатоцитов и его клеточных структур [49].

#### ЛИТЕРАТУРА

- Pörtner H. O., Bennett A. F., Vozinovic F., Clarke A. Trade-Offs in thermal adaptation: The need for a molecular to ecological integration // *Physiological and Biochemical Zoology*. 2006. Vol. 79, N 2. P. 295–313.
- Hare K. M., Pledger S., Thompson M. B. et al. Patterns of metabolic rate among new Zealand lizards (reptilia: Lacertilia: Diplodactylidae and Scincidae // *Ibid*. Vol. 79, N 4. P. 745–753.
- Foltz M. L., Dalal B. I., Wadsworth L. D., et al. Recognition and management of methemoglobinemia and hemolysis in a G6PD-deficient patient on experimental anticancer drug Triapine // *Hematology*. 2006. Vol. 81, N 3. P. 210–211.
- Константинов А. С. и др. Влияние колебаний абиотических факторов на метаболизм некоторых гидробионтов // *Изв. РАН. Сер. Биология*. 2003. № 6. С. 728–734.
- Константинов А. С. и др. Энергобюджет молоди осетровых в постоянном, переменном терморегимах и при свободном плавании в термоградиентном пространстве // *Вестник Моск. ун-та. Сер. 16. Биология*. 2004. № 1. С. 38–43.
- Willmore W. G., Storey K. B. Glutathione systems and anoxia tolerance in turtles // *Am. J. Physiological*. 1997. Vol. 273. P. 219–225.
- Gracey A. Y. et al. Hypoxia-induced gene expression profiling in the euryoxic fish *Gillichthys mirabilis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98. P. 1993–1998.
- Angilletta M. J. et al. The evolution of thermal physiology in ectotherms // *Therm. Biol*. 2002. Vol. 27. P. 249–268.
- Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М., 1987.
- Winchester B. Lysosomal metabolism of glycoproteins // *Glycobiology*. 2005. Vol. 15, N 6. P. 1–15.
- Michiels C. Physiological and pathological responses to hypoxia // *Am. J. of Pathology*. 2004. Vol. 164. P. 1875–1882.
- Chang Y.-M., Hou P.-C. L. Thermal acclimation of metabolic rate may be seasonally dependent in the subtropical anuran *Rana latouchii* (Rana latouchii, Boulenger) // *Physiological and Biochemical Zoology*. 2005. Vol. 78, N 6. P. 947–955.
- Валовая М. А., Кавтарадзе Д. Н. Микротехника правила приема, искусство эксперимента. М., 1993.
- Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М., 2002.
- Медведев А. Е. Исследование регуляторных и каталитических свойств митохондриальных моноаминоксидаз и структуры их эндогенного ингибирования трабулином: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994.
- Методы биохимических исследований / под ред. М. И. Прохоровой. Л., 1982.
- Лызлова С. Н., Владимиров В. Г. Ферменты и нуклеиновые кислоты. СПб., 1997.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2002.
- Калашникова М. М. Ультраструктурные аспекты приспособительных особенностей клеток печени позвоночных. М., 2003.
- Codogno P., Meijer A. J. Autophagy and signaling: their role in a surviving of an alveole and mors of an alveole Mors of the Alveole Differs // *Cell Death Differ*. 2005. Vol. 12, N 2. P. 1509–1518.
- Фильченков А. А. Каспазы: регуляторы апоптоза и других клеточных функций // *Биохимия*. 2003. Т. 68, вып. 4. С. 453–466.
- Petrov D. A. Mutational equilibrium model of genome size evolution // *Theor. Popul. Biol*. 2002. Vol. 61. P. 531–544.
- Озернюк Н. Д. Биоэнергетика онтогенеза. М., 2000.
- Рахманова Т. И. и др. Некоторые особенности функционирования НАДФ-изоцитратдегидрогеназы в митохондриях гепатоцитов крыс // *Вестн. ВГУ. Сер. Химия. Биология*. 2001. № 2. С. 142–146.
- Левенкова М. В. и др. Некоторые регуляторные свойства глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы из печени крыс в норме и экспериментальном токсическом гепатите // *Там же*. 2004. № 1. С. 134–138.
- Filosa S. et al. Failure to increase glucose consumption through the pentose-phosphate pathway results in the death of glucose-6-phosphate dehydrogenase gene-deleted mouse embryonic stem cells subjected to oxidative stress // *Biochem*. 2003. Vol. 15. P. 935–943.
- Gao L. et al. Induction of the glucose-6-phosphate dehydrogenase gene expression by chronic hypoxia in PC12 cells // *FEBS*. 2004. Vol. 569, N 1–3. P. 256–260.
- Gaetani G. F. et al. A novel NADPH:(bound) NADP<sup>+</sup> reductase and NADH:(bound) NADP<sup>+</sup> transhydrogenase function in bovine liver catalase // *Biochem*. 2005. Vol. 385. P. 763–768.
- Tomanek L., Somero G. N. Evolutionary and acclimation-induced variation in the heat-shock responses of congeneric marine snails (genus *Tegula*) from different thermal habitats: Implications for limits of thermotolerance and biogeography // *J. Exp. Biol*. 1999. Vol. 202. P. 2925–2936.
- Ганусова Г. В. Изучено влияние CoCl<sub>2</sub> на активность NADP-зависимых дегидрогеназ и содержание микросомальных цитохромов P-450 и b5 в печени крыс разного возраста // *Вісник Харківського національ-*

- ного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: біологія. 2005. Т. 709. С. 1–2.
31. McKechnie A. E., Wolf B. O. Partitioning of evaporative water loss in white-winged doves: plasticity in response to short-term thermal acclimation // *Exp. Biol.* 2004. Vol. 207. P. 203–210.
  32. Lee S. M. et al. Cytosolic NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells // *Free Radic. Med.* 2002. Vol. 32, N 11. P. 1185–1196.
  33. Upadhyay R., Gupta S., Kanungo M. S. Trans-acting factors that interact with the proximal promoter sequences of ovalbumin gene are tissue-specific and age-related // *J. Mol. Cell. Biochem.* 1999. Vol. 201, N 1–2. P. 65–72.
  34. Baker M. E. Xenobiotics and the evolution of multicellular animals: emergence and diversification of ligand-activated transcription factors // *J. Integrative and Comparative Biology.* 2005. Vol. 45, N 1. P. 172–178.
  35. Schumacker P. T., Chandel N., Agusti A. G. Oxygen conformance of cellular respiration in hepatocytes // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol. 265. P. 395–402.
  36. Beitner-Johnson D., Rust R. T., Hsieh T. C. Hypoxia activates Akt and induces phosphorylation of GSK-3 in PC12 cells // *J. Cell. Signal.* 2001. N 13. P. 23–27.
  37. Portner H. O. Physiological basis of temperature-dependent biogeography: trade-offs in muscle design and performance in polar ectotherms // *J. Exp. Biol.* 2002. Vol. 205, N 15. P. 2217–2230.
  38. Boutilier R. G. Surviving hypoxia without really dying // *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular and Integrative Physiology.* 2000. Vol. 126, N 4. P. 481–490.
  39. Woodyer R. et al. Mechanistic investigation of a highly active phosphite dehydrogenase mutant and its application for NADPH regeneration // *FEBS.* 2005. Vol. 272. P. 3816–3827.
  40. Gregory T. R. Nucleotypic effects without nuclei: genome size and erythrocyte size in mammals // *Genome.* 2000. Vol. 43, N 5. P. 895–901.
  41. Poulsen B. R. et al. Increased NADPH concentration obtained by metabolic engineering of the pentose phosphate pathway in *Aspergillus niger* // *FEBS.* 2005. Vol. 272. P. 1313–1325.
  42. Busk M., Boutilier R. G. Metabolic arrest and its regulation in anoxic Eel hepatocytes // *Physiological and Biochemical Zoology.* 2005. Vol. 78, N 6. P. 926–936.
  43. Kivinen K. et al. Caspase-3 is required in the apoptotic disintegration of the nuclear matrix // *Exp. Cell Res.* 2005. Vol. 311, N 1. P. 62–73.
  44. McLaughlin B. Caspase 3 activation is essential for neuroprotection in preconditioning // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003. Vol. 100. P. 715–720.
  45. Проскуряков С. Я. Некроз – активная форма программируемой клеточной гибели // *Биохимия.* 2002. Т. 67, вып. 4. С. 468–487.
  46. Vinogradov A. E. A spiral of DNA: importance of to be the Rich collector of dust // *Nucleic. Acids. Res.* 2003. Vol. 31. P. 1838–1844.
  47. Bishop T., St-Pierre J., Brand M. D. Primary causes of decreased mitochondrial oxygen consumption during metabolic depression in snails // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. Vol. 282. P. 372–382.
  48. Heerlein K. et al. Hypoxia decreases cellular ATP demand and inhibits mitochondrial respiration of A549 // *Cells Am. J. of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2005. Vol. 32. P. 44–51.
  49. Hochachka P. W., Lutz P. L. Mechanism, origin, and evolution of anoxia tolerance in animals // *Comp. Biochem. Physiol.* 2001. Vol. 130, N 4. P. 435–459.

## **Mechanisms of Short-Term Thermal Compensatory-Adaptive Reaction of the Fish Liver of *Carassius auratus gibelio* Species**

E. I. ANTONOVA

*Omsk State Pedagogical University, Department of General Biology  
644099, Omsk, Naberezhnaya Tukhachevskogo, 14  
E-mail: antonov\_67@mail.ru*

After an hour of the action of hyperthermia on an organism of the *Carassius aurata gibelio* Bloch fish species, a number of metabolic reactions in liver get blocked and simultaneously the cascade of reciprocal processes acquired during evolution. With the development of metabolic depression, the activity of the enzymes of citric acid cycle – mitochondrial NADIDG increases by 20.4 %, while the activity of mitochondrial NADMDG decreases by 10.2 %; glycolysis process gets activated by 50.2 %, the activity of caspase-3 and acid phosphatase increases depicting the development of the programmed ways of hepatocyte destruction on the way to apoptosis, autophagia and necrosis. The early regeneration processes are initiated.

**Key words:** liver, hepatocytes, hyperthermia, compensatory-adaptive reaction, fish, oxidoreductase, caspase-3, programmed cell death.