

УДК 612.014 (043.3)

О.Н. Малах

## Особенности метаболических сдвигов в организме животных в условиях различных режимов гипобароадаптации

В настоящее время большое внимание исследователей привлекают немедикаментозные методы лечения, базирующиеся на стимуляции защитных сил организма [1]. Одним из таких методов является гипобарическая адаптация. Данный метод основывается на активизации адаптационных и метаболических резервов организма, а также формировании длительного по времени «структурного следа», который обеспечивает сохранение лечебного эффекта [2, 3].

Важная роль в формировании процессов адаптации к различным стрессорам, включая гипоксический, принадлежит печени [4, 5]. Известно, что клетки печени отличаются высокой чувствительностью к недостатку кислорода [6-8]. Имеются данные, что устойчивость организма к кислородному голоданию повышается независимо от того, является ли гипоксическое воздействие непрерывным в течение определенного времени или действует периодически [2]. Однако вопрос об эффективности различных режимов высокогорной адаптации остается открытым. Таким образом, целью настоящего исследования являлось проведение сравнительной оценки метаболических сдвигов в организме при использовании различных режимов гипобарической адаптации.

Исследование выполнено на беспородных белых крысах-самцах, которые были разделены на три группы. Первую группу составили интактные животные. Вторая группа – контрольная – крысы, адаптированные на высоте 3500 м над уровнем моря в течение 22-х дней (экспозиция составила 1 ч, скорость подъема – 8 м/с, скорость спуска – 5 м/с). Третья группа – опытная – крысы, прошедшие адаптацию на высоте 6000 м над уровнем моря (1 день – экспозиция 10 мин, 2 день – 20 мин, 3 день – 30 мин, 4-5 день – перерыв, 6 день – 10 мин, 7 день – 20 мин, 8 день – 30 мин. Скорость подъема и спуска 30 м/с). Гипоксия достигалась помещением животных в барокамеру объемом 1 м<sup>3</sup>, которая функционировала в режиме проточной вентиляции. В сыворотке кро-

ви крыс при помощи диагностических наборов фирмы *Cornay Diana* (Польша) на автоматических анализаторах определяли следующие показатели: холестерин общий (ХЛ), холестерин-ЛПВП (ХЛ-ЛПВП), холестерин-ЛПНП (ХЛ-ЛПНП), триглицериды (ТГ), креатинин, мочеви́на, билирубин, глюкоза, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), общий белок, щелочная фосфатаза (ЩФ), аспарат-аминотрансфераза (АСТ), мочева́я кислота, аланинаминотрансфераза (АЛТ), альбумин. Для оценки достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента.

Таблица

**Динамика показателей метаболизма  
при различных режимах адаптации к гипоксии**

Показатель	Интактная группа n = 28	Контрольная группа n = 28	Опытная группа n=10
ХЛ, ммоль/л	1,75±0,06	1,63±0,05	1,22±0,07**
ХЛ-ЛПВП, ммоль/л	0,75±0,02	1,02±0,03°	0,88±0,06**
ХЛ-ЛПНП, ммоль/л	0,80±0,06	0,44±0,04°	0,02±0,002**
ТГ, ммоль/л	0,30±0,01	0,70±0,04°	1,18±0,13**
ИАЛ	1,30±0,07	0,60±0,07°	0,41±0,04**
Общий белок, г/л	69,90±0,60	73,50±0,80°	66,14±0,60**
Альбумин, г/л	28,02±0,30	30,20±0,50°	23,90±0,44**
Билирубин, ммоль/л	0,42±0,01	1,30±0,30°	1,25±0,13°
Креатинин, мкмоль/л	64,96±0,60	71,80±1,20°	83,57±1,89**
Глюкоза, ммоль/л	5,59±0,10	6,40±0,20°	9,86±0,89**
Мочевина, ммоль/л	5,80±0,07	4,90±0,20°	7,37±0,37**
Мочевая кислота, мкмоль/л	107,50±1,40	138,15±5,03	143,40±17°
АСТ, е/л	257,30±11	230,60±7,30°	235,35±14,17
АЛТ, е/л	68,60±1,60	56,30±3,10	131,91±18,98**
ГГТ, е/л	4,10±0,20	7,20±0,80	7,22±0,80°
ЩФ, е/л	181,70±9,90	212,80±8,90°	454,40±27,10**

**Примечание:**

° – статистически достоверные различия с интактными животными при  $p < 0,05$ ;

\* – статистически достоверные различия с контрольными животными при  $p < 0,05$ .

В данной работе проведено изучение содержания липидов сыворотки крови животных при различных режимах гипобароадаптации (табл.). Так, было отмечено снижение уровня общего холестерина, что подтверждается данными литературы [9]. Следует отметить, что у животных, адаптированных к гипоксии на высоте 3500 м, этот показатель мало отличается от контроля. Уровень общего холестерина у крыс, адаптированных к гипоксии на высоте 6000 м, был достоверно ниже аналогичного показателя в контроле и в группе животных с другим режимом адаптации – соответственно на 30% и 25%. Одновременно происходит достоверное повышение ХЛ-ЛПВП и снижение ХЛ-ЛПНП. У крыс, адаптированных к гипоксии в течение 22-х дней на высоте 3500 м, уровень ХЛ-ЛПВП увеличился на 36%, а уровень ХЛ-ЛПНП понизился на 45% по сравнению с контролем. Адаптация к гипоксии на высоте 6000 м вызвала достоверное повышение ХЛ-ЛПВП на 17% и понижение ХЛ-ЛПНП на 98% по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. При сравнении двух режимов адаптации было выявлено, что у животных, адаптированных на высоте 6000 м, уровень ХЛ-ЛПВП и ХЛ-ЛПНП ниже соответственно на 14% и 95%, чем содержание этого же показателя в сыворотке крови крыс, прошедших адаптацию на высоте 3500 м. Уровень триглицеридов увеличился во всех группах. Вместе с тем данный показатель у животных, адаптированных к гипоксии на высоте 6000 м был выше в 2 раза аналогичного

показателя у крыс, адаптированных на высоте 3500 м. Индекс атерогенности липидов (ИАЛ) достоверно понизился во всех группах, причем в третьей группе он ниже на 31% аналогичного показателя у животных второй группы. Указанные изменения в липидтранспортной системе свидетельствуют об активации обратного транспорта холестерина при данных режимах адаптации к действию гипоксии, причем при адаптации на высоте 6000 м она более выражена. Наибольшая активация обратного транспорта холестерина при адаптации к гипоксии на высоте 6000 м может быть связана со значительным усилением функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов [10]. Ряд авторов полагают, что моноциты и макрофаги принимают участие в обратном транспорте холестерина [11].

Результаты исследования показали достоверное понижение уровня общего белка на 5% в сыворотке крови животных, адаптированных на высоте 6000 м, и повышение содержания этого показателя у крыс, адаптированных к высоте 3500 м на 5% по сравнению с контролем (табл.). Данные изменения указывают на уменьшение пластической функции печени у животных, прошедших адаптацию к гипоксии на высоте 6000 м.

Изменение содержания альбумина было обнаружено в сыворотке крови животных всех групп (табл.). При адаптации крыс на высоте 3500 м было отмечено его достоверное увеличение на 8% по сравнению с контролем. В группе животных, адаптированных к гипоксии на высоте 6000 м, произошло понижение уровня альбумина на 15% по сравнению с аналогичным показателем в контроле в результате нарушения обмена белков. Уменьшение содержания этого показателя свидетельствует об изменении онкотического давления, и как следствие, приводит к перемещению «свободной» воды из сосудистого русла в более плотные ткани, в частности, печень, вызывая отеки.

Изменения белоксинтетической функции печени в группе животных, адаптированных к воздействию гипоксии на высоте 6000 м, может быть связано с подавлением синтеза РНК вследствие значительного повреждения структур организма, где этот синтез протекает наиболее интенсивно, рибосомы, митохондрии, гранулярный эндоплазматический ретикулум. Увеличение данной функции у крыс, адаптированных на высоте 3500 м, является следствием активизации пластических процессов в связи с повышением функциональной активности ядер и структур, ответственных за синтез РНК в результате незначительного их повреждения при данном режиме.

Исследование содержания билирубина выявило достоверное его увеличение во всех группах (табл.), что связано с усиленным распадом эритроцитов в кровяном русле. Однако не обнаружена достоверность различия этого показателя в группах адаптированных животных.

Анализ содержания креатинина показал достоверное увеличение этого показателя на 11% в группе животных, прошедших более мягкий режим адаптации (3500 м) и на 29% в сыворотке крови крыс с жестким режимом адаптации (6000 м). У животных, адаптированных на высоте 3500 м, уровень креатинина был ниже на 14% аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 6000 м (табл.).

При адаптации к гипоксии возрастает содержание углеводов ресурсов (табл.), т.к. они способны продуцировать энергию, как при наличии кислорода, так и без него путем анаэробного гликолиза [12]. Адаптация на высоте 3500 м способствовала увеличению в сыворотке крови глюкозы на 14%. После адаптации животных на высоте 6000 м уровень этого показателя повысился на 76%. Значительное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови крыс, прошедших адаптацию к воздействию гипоксии на высоте 6000 м, связано с тем, что такой жесткий режим сам по себе является повреждающим фактором,

приводящим к более активной секреции мозговым веществом надпочечников адреналина, который усиливает расщепление гликогена в печени, что и привело к большему увеличению содержания этого показателя. Данные изменения свидетельствуют о значительном развитии гликолиза в группе крыс, прошедших адаптацию к гипоксии на высоте 6000 м что говорит о значительных метаболических сдвигах и больших структурных нарушениях в организме. на ликвидацию последствий которых требуется значительное количество энергии по сравнению с группой животных, адаптированных на высоте 3500 м.

Результаты исследования выявили достоверное понижение уровня мочевины на 16% у животных, адаптированных на высоте 3500 м, и увеличение этого показателя на 27% в группе, адаптированной на высоте 6000 м. При адаптации животных к гипоксии на высоте 3500 м было выявлено увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на 29%, а при адаптации крыс на высоте 6000 м отмечено также повышение, но на 33%. Вместе с тем различия этого показателя в группах с различными режимами гипобароадаптации недостоверны. Данные изменения указывают на значительный катаболизм белков у крыс, прошедших адаптацию в жестком режиме (высота 6000 м), в результате чего образовалось значительное количество аммиака (табл.).

После 22-х дневного курса адаптации к гипоксии на высоте 3500 м было выявлено достоверное снижение уровня ферментов цитолиза (табл.). Так, активность АСТ снизилась в 1,1 раза, а АЛТ – в 1,2 раза. После адаптации на высоте 6000 м имела место тенденция к снижению уровня АСТ на 9% и повышению содержания АЛТ на 92%. Выявлена недостоверность различия показателя АСТ при сравнении групп с различными режимами адаптации к гипоксии. Следует отметить, что в сыворотке крови животных, адаптированных на высоте 6000 м, активность АЛТ в 2,3 раза выше аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 3500 м. Указанные изменения свидетельствуют об эффекте цитотоксичности после адаптации на высоте 6000 м, что может быть связано с нескомпенсированной активацией ПОЛ и окислительного повреждения Na, K-АТФазы в результате многократной «гипероксии», возникающей после возвращения животных из условий гипобарической гипоксии к нормобарической нормоксии, приводящей к значительной дестабилизации клеточных мембран, в отличие от бароадаптации на высоте 3500 м в течение 22-х дней. Одновременно с этим отмечено достоверное увеличение уровня ферментов холестаза (табл.). Так, у животных после адаптации на высоте 3500 м увеличилась активность ГГТ в 1,8 раза, а ЩФ – в 1,2 раза. После адаптации крыс на высоте 6000 м активность ГГТ в сыворотке крови повысилась в 1,8 раза, а ЩФ – в 2,5 раза. Следует отметить недостоверность различия показателя ГГТ при сравнении групп адаптированных животных. Вместе с тем активность ЩФ после курса гипобароадаптации в течение 22-х дней на высоте 3500 м в 1,2 раза ниже аналогичного показателя у животных после адаптации на высоте 6000 м, что свидетельствует о меньших сдвигах печени по типу холестатических у крыс этой группы в результате меньшей степени выраженности изменения морфологической целостности гепатоцитов.

Таким образом, изменения в липидтранспортной системе, углеводном обмене, активности ферментов холестаза после адаптации к гипоксическому воздействию различной интенсивности сходны. Вместе с тем гипобароадаптация на высоте 3500 м в течение 22 дней приводит к активации белоксинтетической функции печени и характеризуется отсутствием эффекта цитотоксичности в отличие от курса бароадаптации на высоте 6000 м.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов В.И., Лихачев С.А., Беляеский Н.Н., Валуи В.Т., Макаров Н.В. // Труды Международной научно-технической конференции «Медэлектроника–2002». Мн., 2002. С. 327-329.
2. Доценко Э.А., Николаева А.Г., Кулахов А.Н. // Труды Международной научно-технической конференции «Медэлектроника–2002». Мн., 2002. С. 289-295.
3. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981.
4. Габитов В.Х. Адаптация к условиям высокогорья и изменение радиорезистентности пищеварительных желез при общем гамма-облучении сублетальными дозами. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 1989. – 32 с.
5. Шкурупий В.А. Ультраструктура клеток печени при стрессе. Новосибирск, 1989.
6. Angermuller S., Schunk M., Kusterer K. Alteration of xanthine oxidase activity in sinusoidal endothelial cells and morphological changes of Kupffer in hypoxic and reoxygenated rat liver. *Hepatology*, 1995, Jun; 21 (6). P. 1594-1601.
7. El-Desoky A.E., Jiao L.R., Nevilk R., Habib N., Davidson B.R., Selfallan A.M. Measurement of hepatic tissue hypoxia using near infrared spectroscopy: comparison with hepatic vein oxygen partial pressure. *Eur. Surg. Res.*, 2000, 32 (4). P. 207-214.
8. Шмерлина М.Д., Белкин В.Ш., Филюшина Е.Е., Бузуева И.И. // В кн.: Физиология и морфология организма человека и животных в условиях высокогорья. Душанбе, 1983. С. 125-134.
9. Булахов А.Н., Коваленко Т.В., Козыро В.И., Лаппо О.Г., Юпатов Г.И. Метаболические эффекты адаптации к пониженному атмосферному давлению // Сб. науч. тр. «Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза». Гродно, 2000. С. 76-79.
10. Китаев М.И., Лямцев В.Т., Айтбаев К.А., Майназарова Э.С., Тимеева Г.Р. Особенности развития экспериментального атеросклероза у животных, адаптированных к прерывистой барокамерной гипоксии. *Кардиология*, 2000, № 5. С. 54-58.
11. Репин В.С. Современные молекулярно-клеточные основы липопротеидной теории атеросклероза. Медицина и здравоохранение. М., 1987.
12. Хочачка П., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации. М., 1977.

## S U M M A R Y

*A comparative analysis of metabolic shifts in the organism of animals at the use of different regimes of hypobaric adaptation was undertaken. It was stated that changes in the functional state of liver caused by adaptation to hypoxic influence of different intensity testify of positive dynamics only after the course of hypobaric adaptation at the height of 3500 m during 22 days.*

*Поступила в редакцию 30.10.2003*