

О.Н. Малах

## Применение метода гипобароадаптации для нормализации показателей липидного обмена при токсическом гепатите

Проблема адаптации организма к кислородному голоданию находится в центре внимания исследователей, так как многие физиологические и патологические процессы в течение жизни человека прямо или косвенно связаны с гипоксией [1, 2]. Гипоксия – широко распространенное явление, которое возникает в условиях дефицита кислорода во внешней среде и (или) в результате нарушений функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также транспортной функции крови. Это типовой патологический процесс [3, 4], который приводит к снижению доставки кислорода к тканям до уровня недостаточного для поддержания функции, метаболизма и структуры клетки [5], а также всегда приводит к недостатку свободной энергии [6], гипозергозу [7].

В процессе адаптации к гипоксии развиваются специфические реакции, направленные, по мнению З.И. Барбашовой [8], на «борьбу за кислород», и реакции, носящие неспецифический характер, которые позволяют использовать тренировку к гипоксии в качестве профилактического метода, направленного на повышение устойчивости к действию ряда неблагоприятных факторов окружающей среды [9, 10].

Таким образом, адаптация к гипоксии не ограничивается только повышением устойчивости к недостатку кислорода, но и обладает широким перекрестным спектром воздействия на органы и системы организма. Поэтому можно предположить гепатопротекторный эффект адаптации к гипоксии. Однако имеющиеся данные литературы касаются преимущественно дыхательной и сердечно-сосудистой систем, особенно не затрагивая влияния гипоксии в разных режимах ее воздействия на функциональное состояние гепатобилиарной системы, которая определяет состояние важнейших метаболических путей, связанных с белковым, липидным и углеводным обменами.

В связи с этим является актуальным обоснование применения метода адаптации к гипобарической гипоксии для лечения токсического гепатита.

Исследование выполнено на беспородных белых крысах-самцах, которые были разделены на шесть групп. Первую группу составили контрольные животные. Вторая группа – 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). Третья группа – 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). Четвертая группа – животные, подвергшиеся токсическому воздействию четыреххлористого углерода. Пятая группа – крысы с токсическим гепатитом, предварительно прошедшие курс адаптации к гипоксии в условиях барокамеры на высоте 3500 м в течение 22-х дней. В шестую группу вошли животные, которые в течение 22-х дней адаптировались к гипоксии на высоте 3500 м, затем подвергались токсическому воздействию  $CCl_4$ , после чего снова в течение 5-ти дней адаптировались к гипоксии в барокамере.

Гипоксия достигалась помещением животных в барокамеру объемом  $1\text{ м}^3$ , которая функционировала в режиме проточной вентиляции.

Токсическое поражение печени вызывали введением тетрахлорметана – специфического гепатотропного яда, вызывающего развитие острого и хронического гепатитов, а также цирроз печени.  $CCl_4$  вводили однократно внутривенно через зонд в дозе 0,8 мл на 100 г массы в виде 50% масляного раствора.

В сыворотке крови крыс при помощи диагностических наборов фирмы Cormay Diana (Польша) на автоматических анализаторах: спектрофотометр PV 1251С «Солар» (Республика Беларусь), спектрофотометр «CORMAY MULTI» (Польша) определяли следующие показатели: холестерин общий (ХЛ), холестерин-ЛПВП (ХЛ-ЛПВП), холестерин-ЛПНП (ХЛ-ЛПНП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности липидов (ИАЛ).

Динамика липидных компонентов сыворотки крови после адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м отражена в табл. 1. Так, гипобароадаптация на высоте 6000 м способствовала снижению уровня общего холестерина на 30% по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. Данное понижение возможно обусловлено снижением содержания холестерина в липопротеинах, синтезируемых в печени (ХС-ЛПВП). Вместе с тем, имело место достоверное повышение на 17% ХС-ЛПВП и снижение на 98% ХС-ЛПНП. Содержание триглицеридов было в 3,9 раза выше аналогичного показателя контрольной группы, где концентрация составляла  $0,3 \pm 0,01$  ммоль/л (возможно за счет увеличения его синтеза). Индекс атерогенности липидов после адаптации к гипоксии на высоте 6000 м уменьшился в 3,2 раза.

После адаптации к гипобарической гипоксии на высоте 3500 м наблюдается аналогичная картина изменений в липидтранспортной системе (табл. 1). Так, концентрация общего холестерина в сыворотке крови составила  $1,63 \pm 0,05$  ммоль/л, что соответствует норме. Однако, данный показатель был выше на 25% аналогичного показателя в группе животных, прошедших адаптацию на высоте 6000 м ( $p < 0,001$ ). Такое изменение может быть связано с тем, что режим адаптации на высоте 3500 м является менее стрессорным для организма животных. Одновременно происходит достоверное повышение ХС-ЛПВП и снижение ХС-ЛПНП. У крыс, адаптированных к гипоксии в течение 22-х дней на высоте 3500 м, уровень ХС-ЛПВП увеличился на 36%, а уровень ХС-ЛПНП понизился на 45% по сравнению с контролем. При сравнении двух режимов адаптации было выявлено, что у животных, адаптированных на высоте 6000 м, уровень ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП ниже соответственно на 14% ( $p < 0,05$ ) и 95% ( $p < 0,001$ ), чем содержание этого же показателя в сыворотке крови крыс, прошедших адаптацию на высоте 3500 м. Содержание триглицеридов в сыворотке крови животных этой группы было достоверно выше и составило  $0,7 \pm 0,04$  ммоль/л по сравнению с аналогичным показателем в контроле ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем данный показатель у животных, адаптирован-

ных к гипоксии на высоте 3500 м, был ниже в 2 раза аналогичного показателя у крыс, адаптированных на высоте 6000 м ( $p < 0,01$ ). Индекс атерогенности липидов достоверно понижается до  $0,6 \pm 0,07$  против  $1,3 \pm 0,07$  в контроле ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что в группе животных, прошедших курс гипобарадаптации на высоте 6000 м, индекс ниже на 31% аналогичного показателя у животных, адаптированных на высоте 3500 м ( $p < 0,05$ ). 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.

Таблица 1

**Влияние адаптации к гипоксии и токсического воздействия на липидный обмен**

Показатель	Группа 1 (контроль) n=28	Группа 2 n=10	Группа 3 n=28	Группа 4 n=28	Группа 5 n=28	Группа 6 n=28
ХС, ммоль/л	$1,75 \pm 0,06$	$1,22 \pm 0,07$	$1,63 \pm 0,05$	$1,9 \pm 0,07$	$2,4 \pm 0,04$	$2,11 \pm 0,07$
ХС-ЛПВП, моль/л	$0,75 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,08$	$1,52 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,05$
ХС-ЛПНП, моль/л	$0,8 \pm 0,06$	$0,02 \pm 0,002$	$0,44 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,04$
ТГ, ммоль/л	$0,3 \pm 0,01$	$1,18 \pm 0,13$	$0,7 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,06$	$0,63 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,04$
ИАЛ	$1,3 \pm 0,07$	$0,41 \pm 0,04$	$0,6 \pm 0,07$	$3,1 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,05$

*Примечание.* Достоверность различий по соответствующим показателям между группами представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Достоверность различий показателей липидного обмена**

Группы	ХС	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	Триглице- риды	ИАЛ
1-2	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
1-3	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
1-4	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
1-5	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
1-6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
2-3	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,05$
2-4	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
3-4	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
4-5	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
4-6	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
5-6	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Изменения в липидтранспортной системе после введения  $CCl_4$  также показаны в табл. 1. У животных при токсическом поражении печени наблюдалась тенденция к повышению уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП, а также снижение ХС-ЛПВП. Введение  $CCl_4$  вызывало увеличение общего холестерина в сыворотке крови до  $1,9 \pm 0,07$  ммоль/л, что было выше на 35,8% и 16,5% аналогичного показателя у адаптированных крыс на высоте 6000 м и 3500 м соответственно. Возможно, такое повышение было обусловлено увеличением содержания холестерина атерогенных классов. Содержание

ХС-ЛПНП повышалось до  $0,9 \pm 0,09$  ммоль/л против  $0,8 \pm 0,06$  ммоль/л в контроле и  $0,44 \pm 0,04$  ммоль/л в группе животных, прошедших адаптацию к гипоксии на высоте 3500 м, что было выше на 12,5% и 51,1% соответственно. Следует отметить, что наибольший процент увеличения (на 97,8%) данного показателя наблюдался при сравнении с аналогичным у животных, адаптированных к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м. Уровень ХС-ЛПВП после введения тетрахлорметана был ниже на 20% показателя контрольных животных и на 46,7%–58,8% у крыс, адаптированных к гипоксическому воздействию. Такое перераспределение холестерина между липопротеинами вызывало увеличение индекса атерогенности липидов в 2,4 раза и 7,6–5,2 раза по сравнению с контролем и группами, адаптированными к воздействию гипоксии ( $p < 0,001$ ). Уровень триглицеридов у животных с токсическим поражением печени увеличился на 60% и 36,4% по сравнению с контролем и группой, адаптированной к гипобарической гипоксии на высоте 6000 м. Следует отметить, что различия данного показателя между животными, прошедшими адаптацию к гипоксии и крысами, подвергшимися токсическому воздействию  $CCl_4$ , являются недостоверными.

Таким образом, показатели липидтранспортной системы в зависимости от воздействия внешних факторов ведут себя по-разному. При воздействии гипоксии активируется обратный транспорт холестерина и снижается активность прямого. А при воздействии четыреххлористого углерода, наоборот, снижается активность обратного и повышается активность прямого. Данные изменения могут быть связаны с тем, что прямое токсическое поражение вызывает в первую очередь необратимую гибель гепатоцита, в то время как гипоксия вызывает незначительные изменения.

Таким образом, изменения, вызванные адаптацией к гипоксическому воздействию различной интенсивности в функциональном состоянии печени, свидетельствуют о положительной динамике только после курса гипобароадаптации на высоте 3500 м. Сформировавшееся в процессе адаптации к гипоксии новое функциональное состояние, на наш взгляд, может оказать протекторный эффект при токсическом поражении печени. Так, предварительная бароадаптация вызывала повышение общего холестерина сыворотки на 37%, уменьшая уровень ХС-ЛПНП на 73,8% и увеличивая на 103% ХС-ЛПВП (табл. 1). Учитывая, что предварительная адаптация к гипоксии понижала уровень ХС-ЛПНП и параллельно увеличивала содержание ХС-ЛПВП, можно предположить, что данный режим гипобароадаптации стимулировал липолиз. Такие изменения в соотношении атерогенных липопротеинов вызывали уменьшение индекса атерогенности липидов в 2,3 раза. При этом повышение общего холестерина было обусловлено увеличением ХС-ЛПВП и уровня триглицеридов (на 52%). Возможно, предварительная адаптация к гипоксии при токсическом воздействии стимулирует синтез собственного холестерина печенью.

Уровень общего холестерина при применении предварительной адаптации к гипоксии был повышен на 26% по сравнению с неадаптированными животными (четвертая группа). Содержание ХС-ЛПВП также было выше у животных, прошедших предварительную бароадаптацию, по сравнению с неадаптированными крысами на 61%, что свидетельствует об активации обратного транспорта холестерина, а уровень ХС-ЛПНП – ниже на 52%. Вместе с тем анализ гистологических срезов не показал накопления липидов в гепатоцитах, в отличие от животных с токсическим гепатитом, где была выявлена жировая дистрофия. Индекс атерогенности липидов уменьшился в 5,2 раза. Имела место тенденция к снижению содержания триглицеридов на 16% по сравнению с аналогичным показателем у животных с токсическим гепатитом.

Влияние повторного курса гипобароадаптации (шестая группа) на показатели липидтранспортной системы при токсическом гепатите аналогично такому при предварительной адаптации к гипоксии с последующим отравлением тетрахлорметаном (табл. 1): повышение общего холестерина (на 21%), ХС-ЛПВП (в 2 раза), триглицеридов (на 57%) и понижение ХС-ЛПНП (на 40%), индекса атерогенности липидов (на 48%). Увеличение общего холестерина с параллельным повышением уровня ХС-ЛПВП после повторной адаптации при сравнении с животными, предварительно адаптированными к гипоксии с токсическим гепатитом было ниже на 12% и 15% соответственно. Вместе с тем данные показатели при сравнении с неадаптированными животными были выше на 11% и 115% соответственно. Уровень ХС-ЛПНП в данной группе был ниже на 47%, чем у животных с токсическим гепатитом. Имела место тенденция снижения на 19% содержания ХС-ЛПНП у животных, предварительно адаптированных к гипоксии и затем подвергшихся токсическому воздействию, после чего снова адаптированных к гипоксии, а также по сравнению с этим же показателем у предварительно адаптированных крыс с токсическим гепатитом. Индекс атерогенности липидов был также ниже аналогичного у животных с токсическим гепатитом, но на 78%. Уровень триглицеридов оставался без изменений после повторного курса гипобароадаптации при сравнении с четвертой и пятой группами.

Таким образом, подтвердилось нормализующее действие предварительной адаптации к барокамерной гипоксии на липидный обмен при токсическом гепатите.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Башкиров А.А.** Динамика нейрофизиологических и вегетативных процессов адаптации организма к гипоксии в различных экологических условиях: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.16 / Рос. ун-т дружбы народов. – М., 1997. – 32 с.
2. **Смолягин А.И.** Иммунологические аспекты воздействия на организм адаптации к периодическому действию гипоксии: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.36 / Оренбург. гос. мед. акад. – Челябинск, 1997. – 41 с.
3. **Ван-Лир Э., Стикней К.** Гипоксия. – М., 1967. – 368 с.
4. **Галенюк В.А., Диквер В.Е.** Гипоксия и углеводный обмен. – Новосибирск, 1985. – 192 с.
5. **Лукьянова Л.Д.** Биознергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. экспериментальной биологии и медицины, 1997. – Т. 124, № 9. – С. 244–254.
6. **Хитров Н.К., Пауков В.С.** Адаптация сердца к гипоксии. – М., 1991. – 240 с.
7. **Агаджанян Н.А., Елфимов А.И.** Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. – М., 1986. – 272 с.
8. **Барбашова З.И.** Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. – М.–Л., 1960. – 216 с.
9. **Losser M.R., Payen D.** Mechanisms of liver damage // *Semin Liver Dis.*, 1996, vol. 16, № 4. – P. 357–367.
10. **Wang X., Yang B.** Protective effects of lu tea on CCL<sub>4</sub> injured liver and its working mechanism // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.*, 1995, vol. 20, № 12. – P. 746–748, 764.

## S U M M A R Y

*The article gives the results of a comparative analysis of indicators characterizing a lipid exchange in the organisms of animals at the use of different rates of hypobaroadaptation, toxic influence and preliminary adaptation to hypoxia.*

*Поступила в редакцию 28.02.2005*