



Биолог. журн. Армении, 4 (71), 2019

## ВЛИЯНИЕ АНТИГИПОКСАНТА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ОБЩЕЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИЧЕСКОГО СТРЕССА

М.А. КАРАПЕТЯН<sup>1</sup>, И.А. БАДАЛЯН<sup>2</sup>, Н.Ю. АДАМЯН<sup>1</sup>

Ереванский госуниверситет, биологический факультет

<sup>1</sup>кафедра физиологии человека и животных,

<sup>2</sup>кафедра биохимии, микробиологии и биотехнологии  
nona01011966@mail.ru

Изучалось влияние острого гипоксического стресса на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мозге и печени, а также общее функциональное состояние организма, показателем которого является определенный сигнал, бесконтактно регистрируемый на поверхности тела животного специально разработанным устройством – биоскопом.

В народной медицине применяется множество лекарственных растений, обладающих антигипоксическими свойствами, к числу которых относится боярышник. Опыты показали, что добавление в рацион животных цветков боярышника в течение 10 дней приводит к снижению уровня перекисного окисления липидов и нивелирует обусловленные острой гипоксией сдвиги общего функционального состояния организма, ослабляя также ее последствие.

*Гипоксический стресс – антигипоксикант – перекисное окисление липидов – физиологическое состояние организма*

Ուսումնասիրվել է սուր թթվածնաքաղցի ազդեցությունը ճարպերի գերօքսիդացման գործընթացների վրա ուղեղում, յարդում և նաև օրգանիզմի ընդհանուր ֆունկցիոնալ վիճակը, որի ցուցիչը հատուկ սարքի՝ բիոսկոպի միջոցով մարմնի մակերեսից գրանցվող ազդանշանն է:

Ժողովրդական բժշկության մեջ շնչառական հիվանդությունների ժամանակ որպես հակահիպօքսիկ բուժամիջոց կիրառվում են բազմաթիվ դեղաբույսեր: Մեր հետազոտությունում օգտագործել ենք այդպիսի ծաղիկները՝ որոշակի չափաբաժնով ավելացնելով սննդակարգին: Հետազոտության արդյունքում պարզվեց, որ 10 օր հետո նկատվում է ճարպերի գերօքսիդացման մակարդակի նվազում, ինչպես նաև սուր թթվածնաքաղցով պայմանավորված՝ օրգանիզմի ընդհանուր ֆունկցիոնալ վիճակի շեղման շտկում և դրա հետազոտության նվազում:

*Հիպօքսիա– հակահիպօքսիկ բուժամիջոց– ճարպերի գերօքսիդացում– օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական վիճակ*

The aim of this study was the investigate the influence of acute hypoxic stress on the intensity of process of peroxide oxydation of lipids (POL) in the brain, liver, as well as the general functional state of organism. The indicator of functional state is organism's integrative signal, registered on the surface of rats body by use of apparatus complex "Bioscope". The folk medicine recommends medicinal herbs with antihypoxic properties for the respiratory system diseases. One of these herbs is *Crataeguslaevigata* (Fam.Rosaceae). The experiment results suggest that after using for 10 days flowers of *Crataeguslaevigata* organism's stability is increased. The intensity of the process peroxide oxydation of lipids is decreased and effect of hypoxic stress and its post effect is inhibited.

*Hypoxia –antihypoxic properties – peroxide oxydation of lipids – general functional state*

Кислородная недостаточность является одним из распространенных неблагоприятных экологических факторов окружающей среды. В соответствии с парциальным давлением кислорода в среде меняется напряжение кислорода и в крови, приводящее к нарушению энергетического процесса в тканях, развивается эндогенная гипоксия. Известно, что при острой и хронической недостаточности сердечно-сосудистой и дыхательной систем развивается также эндогенная гипоксия [3, 4, 13]. Это вызывает внутриклеточный оксидативный стресс, усиливающий свободнорадикальные процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6]. Для лечения, профилактики и повышения адаптационного потенциала организма народная медицина рекомендует использование множества лекарственных растений, обладающих антигипоксическими свойствами, к числу которых относится боярышник.

Однако в литературе мало сведений, касающихся влияния гипоксии на общее физиологическое состояние организма и повышения адаптационного потенциала с помощью лекарственных растений с антигипоксическими свойствами. То же самое касается биохимических и биофизических механизмов действия лекарственных растений на организм человека.

Задача данного исследования выявить механизмы антигипоксического влияния цветков боярышника обыкновенного (лат. *Crataegus laevigata*, сем. Rosaceae) на процесс перекисного окисления липидов, на общее функциональное состояние организма и научно обосновать его применение.

**Материал и методика.** Биохимические эксперименты проводились в двух сериях (контрольной и экспериментальной) опытов на 8 крысах самцах, массой 200-250 г.

Исследование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мозге и печени крыс контрольной группы проводилось до гипоксии – в нормальных условиях атмосферного давления ( $pO_2=142$  мм рт.ст.), при острой кислородной недостаточности – на “высоте” 7500-8000 м ( $pO_2=65$  мм рт.ст.) и после “спуска”. Интенсивность ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА, мкМ/г ткани) в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [9]. Для этого после 30-минутного воздействия гипоксии животных декапитировали, готовили 10 %-ный гомогенат головного мозга и печени в 1,2% хлорида калия.

Во второй серии опытов у животных экспериментальной группы, которые в течение 10 дней с кормом принимали цветы боярышника (5 мг/кг веса) (диета), интенсивность ПОЛ исследовалась по той же схеме – до гипоксии, на “высоте” 7500-8000 м и после “спуска”. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

Условие кислородной недостаточности создавалось в лабораторной барокамере путем откачивания воздуха. “Подъем” и “спуск” животного в барокамере производили со скоростью 15-20 м/с. Длительность кормления и доза лекарственного растения согласованы с врачами традиционной медицины.

Для выяснения комбинированного влияния гипоксии и антигипоксанта на общее физиологическое состояние организма в двух параллельных группах (контрольная и экспериментальная) животных (в каждой группе по четыре крысы) наблюдали за изменениями до, во время и после гипоксического стресса. Для оценки физиологического состояния целостного организма использовали специально разработанный в институте физиологии им. Л.А.Орбели НАН АА аппаратный комплекс “Биоскоп” (рис.1). Биоскоп на поверхности тела животного бесконтактно регистрирует осцилляцию определенной частоты (рис.2), которая считается суммарным показателем функционального состояния организма. При анализе зарегистрированных сигналов “Биоскопа” использовалась разработанная авторами комплексная программа в среде “LabView”. Программа анализирует несколько параметров этого сигнала, но для данного исследования мы учитывали только один: частоту осцилляции. Для каждого животного вычислялись значения последовательных межпиковых временных интервалов

В начале каждого эксперимента для адаптации животного к условиям барокамеры проводилась 30-минутная контрольная регистрация сигнала Биоскопа. После этого живот-

ные подвергались гипоксическому стрессу – “поднимались” на высоту 7500-8000 м и в течение 30-ти минут проводилась регистрация сигнала.

Во второй серии опытов по той же схеме участвовали животные (экспериментальная группа) в течение 10 дней, принимавшие с кормом цветы боярышника.

С целью выяснения последствий гипоксии в течение 2-х часов после спуска продолжалась регистрация сигнала общего функционального состояния животных уже в условиях нормального атмосферного давления.

Опыты проводили в соответствии с правилами Базельской декларации, утвержденными Национальным комитетом по биоэтике Армении.

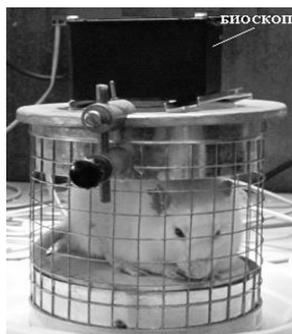


Рис. 1. Бесконтактная регистрация физиологического состояния бодрствующей крысы.

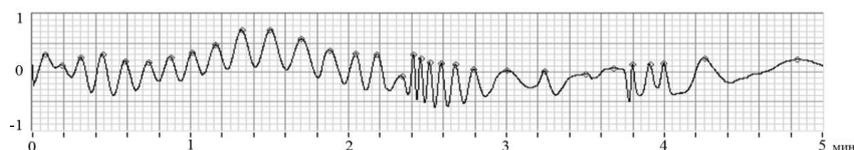


Рис. 2. Пример сигнала Биоскопа.

**Результаты и обсуждение.** Известно, что кислородная недостаточность является центральным звеном в патогенезе различных хронических заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем [3,4,13]. Следовательно, активация адаптационных механизмов организма имеет важное значение для поддержания функциональной активности тканей и органов как в условиях кислородной недостаточности в окружающей среде, так и при дефиците  $O_2$  в тканях организма [10].

В условиях гипоксии на различных уровнях функциональных систем организма происходят изменения. Тяжелые формы гипоксии вызывают внутриклеточный оксидативный стресс, который приводит к нарушению баланса про – и анти-оксидативных систем в пользу первых, чем и обуславливается активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6]. Прямым показателем интенсивности процессов перекисного окисления липидов в тканях является содержание малонового диальдегида (МДА).

Согласно полученным данным, в нормальных условиях содержание малонового диальдегида (МДА) в мозге и печени составляет 13,5 мкМ/г и 5,8 мкМ/г соответственно (табл. 1).

В условиях гипоксии наблюдается резкое увеличение содержания МДА в мозге до 54,3 мкМ/г, в печени до 28,5 мкМ/г.

Как видно из приведенных данных, содержание МДА как в нормальных условиях, так и при гипоксии в мозге значительно выше, нежели в печени, т.к. уровень антиоксидантной защиты (АОЗ) в печени выше, чем в мозге [2,6].

**Таблица 1.** Влияние гипоксии и *Crataegus laevigata* на процесс перекисного окисления липидов в головном мозге и печени крыс ( $p < 0.01$ ).

Условия опыта	Содержание МДА (мкМ/г)	
	Мозг	Печень
Норма	13,5±1,6	5,8±0,7
Гипоксия	54,3±4,7	28,5±3,5
Гипоксия + диета	40,7±3,2	14,9±1,7
После ( гипоксия + диета)	24,7±1,6	6,5±0,6

Одним из способов адаптации организма к гипоксии является применение антигипоксантов и антиоксидантов. Антигипоксические и антиоксидантные свойства выявлены у многих лекарственных растений, в том числе и у цветов боярышника обыкновенного (*Crataegus laevigata* (сем. Розовые (Rosaceae) [8]. Во второй серии опытов (гипоксия + диета) наблюдается уменьшение содержания МДА в мозге животного до 40,7 мкМ/г, а в печени – до 14,9 мкМ/г, что свидетельствует о значительном содержании ферментов АОЗ в печени. Но, как видно из табл. 1, через два часа после воздействия гипоксии наблюдается тенденция восстановления исходных показателей.

Полученные данные свидетельствуют, что цветы боярышника способствуют снижению уровня перекисного окисления липидов, вызванного гипоксией. Предполагается, что это обусловлено улучшением утилизации организмом кислорода и с повышением устойчивости органов и тканей к гипоксии. В активации антигипоксической защиты организма большое значение имеют различные биологически активные вещества, содержащиеся в цветках боярышника, в частности флавоноидные гликозиды (гиперозид, витексин, кверцитрин), фенолы и другие вещества, обладающие высокой антиоксидантной активностью. Эти вещества участвуют в процессах биоэнергетики и повышают устойчивость к гипоксии. Механизм этого действия связан с ингибированием активации свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов клеточных мембран, о чем свидетельствуют данные нашего исследования. Это сопровождается коррекцией кислородозависимых патологических состояний, стимуляцией процессов регенерации. В результате тормозится процесс разрушения клеточных мембран, снижается проницаемость сосудов, улучшается микроциркуляция, нормализуется уровень холестерина и триглицеридов в крови [7].

Основное действие антигипоксантов направлено на поддержание функций митохондрий, обеспечивающих продукцию необходимым количеством энергии в клетках и органах, страдающих при различных видах гипоксии [11].

В состав цветка боярышника входит также целый комплекс витаминов (А, В, С, Е, К).

Витамин А оказывает большое влияние на барьерную функцию клеточных мембран и активно участвует в окислительно-восстановительных реакциях, протекающих в клетках организма.

Установлено, что витамин Е, присоединяя кислород, тормозит процесс окисления липидов и противодействует токсическому влиянию самих перекисей [7, 11].

Витамин С участвует в окислительно-восстановительных реакциях организма и обеспечивает более высокую выносливость животных к недостатку кислорода [11].

Таким образом, биологически активные вещества, содержащиеся в цветах боярышника, повышают активность антиоксидантных систем организма, в результате чего понижается уровень ПОЛ в условиях острой гипоксии.

Помимо биохимических процессов, происходящих в условиях острой кислородной недостаточности, наблюдается также изменение общего физиологического состояния организма. Известно, что в функциональных системах разных уровней организации (молекулярный, клеточный, тканевой, организменный) образуются определенные сигналы, несущие информацию об интегративном состоянии организма [1]. Для визуализации этих информационных сигналов разработано специальное техническое средство – биоскоп [12]. Согласно ранее опубликованным данным, межсистемные информационные связи в организме наиболее чувствительны к стрессовым нагрузкам, в том числе и к гипоксическому стрессу [5].

Эксперименты показали, что бесконтактно регистрируемый на поверхности тела сигнал биоскопа чувствителен к различным фармакологическим препаратам, стрессорным воздействиям [5, 14]. Результаты этих исследований служат доказательством того, что данный сигнал является показателем общего физиологического состояния организма.

Существенное подтверждение данного представления получено в экспериментах на наркотизированных крысах: после укола летальной дозы нембутала наблюдается снижение среднего уровня регистрируемого сигнала. Это позволяет предположить, что показания биоскопа отражают условный уровень биологической активности исследуемого объекта [15].

**Таблица 2.** Значения средней частоты осцилляции сигналов биоскопа (кол/мин)

Группы животных	В нормальных условиях атмосферного давления	На высоте 7500-8000м	После спуска
Контрольная	7,1±1,1	7,8±0,7	9,1±0,8
Экспериментальная	6,3±1,4	5,1±1,0	6,9±0,3

Полученные результаты показывают, что у интактных (контрольная группа) животных в условиях острой гипоксии частота осцилляции сигнала увеличивается и продолжает повышаться даже после снятия гипоксического фактора еще некоторое время: наблюдается определенное последствие гипоксического стресса (табл. 2). Повышение частоты сигнала является показателем ухудшения общего физиологического состояния организма, т.к. при острой гипоксии наблюдается снижение частоты сердечных сокращений, дыхательных движений, а также урежение импульсной активности нейронов [13]. У экспериментальной группы животных острая кислородная недостаточность приводит к снижению частоты сигнала. А последствие гипоксии выражается слабо: у интактных животных частота повышается на 30 %, а у экспериментальной группы – на 10 %.

Исходя из полученных данных, можно сказать, что гипоксический стресс приводит к активации перекисного окисления липидов в мозге и печени животных. В этих условиях ухудшается и общее физиологическое состояние животного. Через 10 дней кормления животных цветками боярышника наблюдается облегчение отрицательного влияния острой кислородной недостаточности. Важно также отметить, что это растение снимает нежелательное последствие гипоксии как на биохимические процессы, так и на общее функциональное состояние организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Авшалумов А.Ш., Судаков К.В., Филаретов Г.Ф.* Новая информационная технология системной диагностики функциональной активности органов человека. Медицинская техника. №3, с.13-18, 2006.
2. *Бадалян И.А., Трчунян А.А.* Действие *Trifolium pratense* (клевер луговой) на перекисное окисление липидов в головном мозге и печени крыс при гипобарической гипоксии. Биолог. журн. Армении, 70, 2, с.39-43, 2018.
3. *Власова И.Г., Агаджанян Н.А.* Адаптация к гипоксии на клеточно-тканевом уровне. Журн. Нур. Мед. J. 3, 2, с. 6-10. 1995.
4. *Горанчук В.В., Шустов Е.Б., Андреева Л.И., Иванов А.О., Шахматов* Биохимические детерминанты и механизмы развития экстремальной гипоксической гипоксии: Физиология человека, 25, 4, с.118-129, 1999.
5. *Карапetyan М.А., Саркисян Р. Ш., Адамян Н.Ю.* Бесконтактная оценка целостного состояния бодрствующих крыс в условиях гипоксической гипоксии. Авиакосмическая и экологическая медицина, 52, 7. Спец. выпуск, с.105-107. 2019.
6. *Кислин М.С., Тюлькова Е.И., Самойлов М.О.* Динамика перекисного окисления липидов в гиппокампе и неокортексе крыс после тяжелой гипобарической гипоксии. Нейрохимия, 26, с.213-219, 2009.
7. *Лесиовская Е.Е., Саватеева Т.Н., Сивак К.В.* Антигипоксанты растительного происхождения – перспективные универсальные стресс-протекторы. Психофармакология и биол. Наркология, 7, 1, с.38-45, 2007.
8. *Морозова Т.В., Куркин В.А., Куркина А.В., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Зайцева Е.Н.* Фармакогностическое и фармакологическое исследование сырья боярышника. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 17, 5, с. 959-963. 2015.
9. *Рогожин В.В., Курилюк Т.Т., Кершенгольц Б.М.* Способ определения концентрации малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Патент российской федерации, N 2112241, 1998.
10. *Сафонов В.А.* Человек в воздушном океане. М., 215 с., 2006.
11. *Шаов М.Т., Пишкова О.В.* Адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы человека под влиянием природных антиоксидантов. Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова, 90, 8, с.11-17, 2004.
12. *Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sargsyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A.* Systems and Methods For Investigation of Living Systems. US Patent Application 2007/0149866 A1. 2007.
13. *Karapetyan M.A., Adamjan N.Y.* Activity of different populations of neurons of the bulbar respiratory center of rats in the dynamics of hypobaric hypoxia. Jour. Neurophysiology. 146, 4, 323-330, 2014.
14. *Sargsyan R.Sh., Karamyan G.G., Avagyan M.N.* Noninvasive Assessment of Physiological State of Living Systems. J. of Alternative and Complementary Medicin. 16, 11, p.1-8, 2010.
15. *Sargsyan R.Sh., Karamyan G.G.* Nonlocal Correlations in Macroscopic Systems: Living Objects, Mental Influence and Physical Processes. NeuroQuantology. 12, 4, pp.355-365, 2014.

Поступила 06.09.2019