

УДК: 616.152.21.014.481.1:577.115

Є.М. Горбань,

Н.В. Топольнікова,

О.В. Под'яченко

ДУ "Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України",  
Київ

## ВПЛИВ ІНТЕРВАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО ТРЕНУВАННЯ НА ЛІПІДНИЙ ОБМІН ДОРΟΣЛИХ ТА СТАРИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ОПРОМІНЕННЯ

**Ключові слова:** інтервальне гіпоксичне тренування, іонізуюче випромінювання, ліпідний обмін, холестерин, ліпопротеїни високої щільності

**Резюме.** Мета роботи - дослідити радіопротекторний вплив хронічного інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ) на окремі показники ліпідного обміну дорослих та старих щурів у відносно відставлений строк після одноразового опромінення в сублетальній дозі. Хронічне ІГТ упродовж 2 тижнів, проведене перед одноразовим рентгенівським опроміненням у сублетальній дозі 5 Гр, чинило через 17 діб після опромінювання позитивний вплив на ліпідний обмін у опроміненіх тварин обох вікових груп: у дорослих тварин запобігало підвищенню маси тіла і сприяло зниженню рівня холестерину (ХС) в тканині печінки; у старих тварин запобігало підвищенню рівня ХС в крові та в тканині печінки.

### Вступ

Метаболічні наслідки аварії на Чорнобильській АЕС, виявлені у її ліквідаторів та серед населення, що проживає на забрудненій радіонуклідами території, підвищують ризик виникнення метаболічного синдрому [1, 2]. Ожиріння може призводити до розвитку метаболічного синдрому, оскільки жирова тканина відіграє ключову роль у регуляції обміну ліпідів та чутливості до інсуліну клітин різних органів [3]. Ожиріння також сприяє підвищенню активності симпатичної нервової системи, підвищенню тону кровеносних судин, судинного опору, стимулює гіпертрофію кардіоміоцитів, стимулює активність системи "ренін-ангіотензин" і призводить до виникнення гіперінсулінемії, інсулінорезистентності та гіперкортизолемії [4]. У той же час, при зниженні маси тіла пригнічується прогресування атеросклерозу, нормалізується або, принаймні, знижується артеріальний тиск і поліпшуються контрольні показники цукрового діабету [5].

Ризик виникнення проявів метаболічного синдрому при старінні підвищується [6]. Тому велике значення має дослідження вікових змін ліпідного обміну, зумовлених впливом іонізуючого випромінювання (ІВ), а також пошук та розробка профілактичних та лікувальних засобів, які б ефективно їх зменшували.

До таких засобів відноситься інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ), що є ні чим іншим, як способом моделювання гірських умов в нормобаричній рівнинній атмосфері, які підвищують загальну неспецифічну резистентність організму, © Є.М. Горбань, Н.В. Топольнікова, О.В. Под'яченко, 2014

полегшують перенесення фізичних навантажень, впливу хімічних агентів та ін. [7]. Процес ІГТ супроводжується вдосконаленням реакцій, спрямованих на протидію тканинній гіпоксії [8]. Це використовується організмом для збереження гомеостазу, поліпшення структурно-функціональної організації різних систем у вигляді, насамперед, оптимізації якості регуляції їх функцій, що в цілому призводить до підвищення стійкості не тільки до дії гіпоксії, але і до дії інших стрес-факторів, як нерадіаційного, так і радіаційного генезу.

### Мета дослідження

Вивчити радіопротекторний вплив хронічного ІГТ на ліпідний обмін дорослих та старих щурів у відносно відставлені терміни після одноразового рентгенівського опромінення (R-опромінення) в сублетальній дозі.

### Матеріал і методи

Дослідження проведено на 48 дорослих (7-8 міс) та 48 старих (23-24 міс) щурах-самцях популяції Вістар, поділених на чотири групи: 1 - контрольна; 2 - щури, піддані впливу одноразового R-опромінення за допомогою рентген-установки "РУМ-17" в дозі 5 Гр. (параметри опромінювання: напруга на трубі - 170 кВ, сила струму - 12 мА, фільтр - 0,5 мм Cu і 1,0 мм Al, фокусна відстань - 45 см, потужність дози - 0,833 сГр/с, тривалість опромінювання - 10 хв, щурів брали в дослід через 17 діб після опромінювання); 3 - щури, яких піддавали хронічному ІГТ (дихання повітряною сумішшю, що містить

12 об% O<sub>2</sub>, протягом 2 год щодня, 5 днів на тиждень протягом 2 тижнів); 4 - ІГТ + R-опромінення, тварин, піддавали одноразовому опромінюванню через 1 добу після закінчення хронічного ІГТ та брали в дослід через 17 діб після опромінювання.

Рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові визначали спектрофотометричним методом з використанням фосфовольфрамової кислоти (0,4 ммоль / л) і хлориду магнію (20 ммоль / л) за допомогою набору BioSystems (Іспанія).

Рівень холестерину (ХС) в плазмі крові та тканині печінки визначали за допомогою набору BioSystems (Іспанія) (спектрофотометрично, принцип методу: етерифікований ХС під впливом холестеролестерази розщеплюється до вільного ХС та жирних кислот. ХС, під впливом холестеролоксидази, у присутності кисню, окиснюється в ?-4-холестенон з попутним утворенням молекул перекису водню, який вступає в реакцію з 4-амінофеназоном і фенолом з утворенням забарвленого хіноніміну).

Статистична обробка результатів здійснена за методом Ст'юдента для непарних вимірів.

#### Обговорення результатів дослідження

Через 17 діб після опромінювання спостерігалось підвищення маси тіла дорослих щурів на 12 % у порівнянні з контролем, що може свідчити про прояв метаболічного синдрому, обумовленого дією ІВ.

За даними літератури, при дії малих доз ІВ (1 та 2 Гр) дефіцит маси тіла тварин, що початково виникав, досить швидко зникав і до кінця

спостереження маса тіла навіть перевищувала відповідні значення у тварин контрольної групи на 7-8 % [9].

Через 17 діб після закінчення 2-тижневого ІГТ спостерігалось зниження маси тіла дорослих та старих щурів на 13 % та 14 %, відповідно, що свідчить про позитивний вплив гіпоксичного тренування на ліпідний обмін у тварин різних вікових груп (табл. 1). Але при цьому не виявлено достовірних змін рівнів ЛПВЩ та ХЛ в крові та ХС в тканині печінки тварин обох вікових груп, підданих дії ІГТ в порівнянні з контролем (табл. 1, 2).

Проведення ІГТ протягом 2 тижнів перед одноразовим опромінюванням запобігало підвищенню маси тіла дорослих щурів: виявлено достовірне зниження маси тіла на 12 % в порівнянні з групою опромінених тварин без попереднього ІГТ, що свідчить про його позитивний вплив на ліпідний обмін за умов дії ІВ.

Відомо, що одним з основних метаболічних регуляторів, функцією якого є регуляція апетиту і інтенсивності енергетичного обміну, є лептин, а також він відіграє центральну роль в обміні ліпідів. За даними літератури, у порівнянні з мешканцями рівнини горці мають знижений рівень лептину [10]. Можливо, зниження маси тіла в опромінених тварин, підданих попередній дії ІГТ, може бути також обумовленим зміною рівня лептину, що потребує подальшого вивчення.

У старих опромінених тварин не виявлено достовірних змін маси тіла в порівнянні з контролем (табл. 1). Маса тіла старих опромінених щурів, підданих дії ІГТ, достовірно не

Таблиця 1

**Маса тіла та рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові дорослих та старих щурів через 17 діб після одноразового опромінювання в дозі 5 Гр, якому передувало інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ) протягом 2 тижнів, (M±m)**

Групи тварин	n	Маса тіла, г		ЛПВЩ, ммоль/л	
		Дорослі	Старі	Дорослі	Старі
Контроль	11	260,8 ± 9,8	309,2 ± 16,7 <sup>a</sup>	0,70 ± 0,02	0,68 ± 0,03
Опромінювання	13	293,2 ± 8,8 <sup>β</sup>	289,6 ± 9,3	0,67 ± 0,02	0,83 ± 0,04 <sup>a, β</sup>
ІГТ	12	226,3 ± 9,8 <sup>β, γ</sup>	265,3 ± 4,1 <sup>a, β, γ</sup>	0,73 ± 0,07	0,77 ± 0,04
ІГТ + опромінювання	12	256,8 ± 10,4 <sup>γ, δ</sup>	280,3 ± 13,9	0,61 ± 0,04	0,73 ± 0,03 <sup>a</sup>

Примітки (для табл. 1 і 2):

<sup>a</sup> - p < 0,05 порівняно з групою дорослих тварин.

<sup>β</sup> - p < 0,05 порівняно з групою контролю.

<sup>γ</sup> - p < 0,05 порівняно з групою опромінювання.

<sup>δ</sup> - p < 0,05 порівняно з групою ІГТ.

Таблиця 2

**Рівень холестерину в плазмі крові та тканині печінки дорослих та старих щурів через 17 діб після одноразового опромінювання в дозі 5 Гр, якому передувало інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ) протягом 2 тижнів, ммоль/л ( $M \pm m$ )**

Групи тварин	Кров		Печінка	
	Дорослі	Старі	Дорослі	Старі
Контроль	1,54 ± 0,03	1,51 ± 0,02	1,10 ± 0,04	1,33 ± 0,04 <sup>а</sup>
Опромінювання	1,58 ± 0,06	1,77 ± 0,08 <sup>б</sup>	1,81 ± 0,13 <sup>б</sup>	1,53 ± 0,05 <sup>б</sup>
ІГТ	1,71 ± 0,16	1,58 ± 0,03 <sup>γ</sup>	1,04 ± 0,02 <sup>γ</sup>	1,44 ± 0,04 <sup>а</sup>
ІГТ + опромінювання	1,47 ± 0,04	1,52 ± 0,03 <sup>γ</sup>	1,39 ± 0,09 <sup>б,γ,δ</sup>	1,34 ± 0,03 <sup>γ</sup>

змінювалася в порівнянні з групою опромінених щурів без попередньої дії ІГТ.

Порушення обміну ліпідів і ліпопротеїнів є одним з ключових компонентів метаболічного синдрому [3]. Для дослідження радіаційних пошкоджень організму використовують такий інтегральний біологічний показник, як вміст основного класу ліпідів у плазмі крові - загального ХС. Він, як відомо, є одним з основних учасників процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і найбільш радіочутливим компонентом в мембранах клітин-мішеней [11].

За даними літератури, в організмі ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС спостерігався підвищений рівень ХС, що пов'язано з деякими порушеннями ліпідного обміну в печінці. Це може слугувати причиною розвитку більшості хвороб, що спостерігаються в осіб даної групи [12]. За даними експериментальних досліджень, у щурів, підданих  $\gamma$ -опроміненню, виявлена дозова залежність коефіцієнта швидкості радіоіндукованого підвищення рівня загального ХС в плазмі крові, яка є лінійною для діапазону доз від 0,5 до 6 Гр [11].

За результатами наших досліджень, через 17 діб після впливу ІВ рівень ХС в плазмі крові дорослих щурів достовірно не змінювався в порівнянні з контролем. У старих опромінених щурів виявлено достовірне підвищення рівня ХС в плазмі крові в порівнянні з контролем на 17 %.

Через 17 діб після дії ІГТ протягом 2 тижнів рівень ХС в плазмі крові дорослих щурів не змінювався в порівнянні з контролем, а також групою опромінювання. У старих опромінених щурів ІГТ запобігало підвищенню рівня ХС в плазмі крові і достовірно знижувало цей показник в порівнянні з групою опромінених тварин.

За даними літератури, високогірна гіпоксія змінює метаболізм у бік зменшення енер-

гетичних витрат і підвищення використання саме ліпідних субстратів для забезпечення енергетичних потреб. Перебудова енергетичного метаболізму, зокрема, обміну ХС та його фракцій у ЛПВЩ та ЛПНЩ може відігравати сприятливу роль і зменшувати ризик розвитку атеросклерозу та гіпертонічної хвороби. Так, було показано, що у горців рівні ХС та ЛПНЩ у плазмі крові знижені [13]. Разом із тим, у разі недостатності пристосувальних механізмів до дії хронічного ГТ, можуть розвиватись патологічні порушення, провідною ланкою яких є саме зниження енергоутворення [13]. Одним із наслідків енергодефіциту в умовах стрес-факторів різного генезу є ослаблення синтезу фосфоліпідів та підвищення рівня ліпідів в крові в результаті розщеплення жирової тканини.

Через 17 діб після опромінювання не виявлено достовірних змін рівня ЛПВЩ в плазмі крові дорослих щурів. У старих опромінених щурів рівень ЛПВЩ підвищувався в порівнянні з контрольною групою на 22 %, що можливо, є захисною реакцією організму на дію ІВ.

Через 17 діб після дії ІГТ протягом 2 тижнів рівень ЛПВЩ в плазмі крові дорослих щурів достовірно не змінювався в порівнянні з контролем та групою опромінювання. У старих опромінених щурів ІГТ запобігало підвищенню ЛПВЩ в крові.

Через 17 діб після опромінювання рівень ХС у тканині печінки дорослих та старих щурів підвищувався в порівнянні з контролем, що є проявом порушення ліпідного обміну і ознакою розвитку метаболічного синдрому.

Можливо, причиною підвищення рівня ХС у печінці опромінених щурів є радіаційно-індукована активація процесів ПОЛ у тканині печінки. В результаті оксидативного стресу може відбуватися некроз і апоптоз гепатоцитів з розвитком жирової дистрофії в печінковій тканині [14]. Разом

з тим, в контрольних групах рівень ХС у тканині печінки старих щурів був достовірно вищим у порівнянні з дорослими - на 21 %.

Проведення ІГТ протягом 2 тижнів запобігало підвищенню рівня ХС у тканині печінки, як у дорослих, так і у старих щурів у вказаний термін після опромінювання. Рівень ХС у тканині печінки дорослих опромінених тварин, яких попередньо піддавали дії ІГТ, був достовірно нижчим у порівнянні з опроміненими тваринами без впливу ІГТ. Але якщо в старих опромінених тварин ІГТ відновлювало рівень ХС в тканині печінки до рівня в контролі, у дорослих опромінених тварин, попередньо підданих ІГТ, зазначений показник був достовірно вищим на 26 % у порівнянні з контролем.

Можливо, зниження рівня ХС у тканині печінки опромінених тварин обох вікових груп, попередньо підданих ІГТ, є наслідком зниження в результаті ІГТ радіаційно-індукованої активації процесів ПОЛ, що запобігало некрозу і апоптозу гепатоцитів з подальшим розвитком жирової дистрофії в печінковій тканині.

### Висновки

Попереднє 2-тижневе ІГТ, проведене перед одноразовим опромінюванням дорослих і старих щурів у сублетальній дозі, запобігало підвищенню маси тіла дорослих тварин через 17 діб після опромінювання, підвищенню рівня ХС в крові та в тканині печінки старих тварин та знижувало рівень ХС в тканині печінки дорослих щурів у порівнянні з групою опромінених тварин, яких не піддавали ІГТ, що вказує на позитивний вплив ІГТ на ліпідний обмін в опромінених тварин обох вікових груп.

### Перспективи подальших досліджень

Отримані нами результати свідчать про доцільність подальшого дослідження радіопротекторних ефектів ІГТ.

**Література.** 1. Статистичний довідник. Показники здоров'я і надання допомоги населенню України, що постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС. - К.: МОЗ України, Мінчорнобиль України. - 1999. - 400 с. 2. Ионизирующая радиация и инсулинорезистентность / [Зуева Н.А., Коваленко А.Н., Ефимов А.С., Тронько Н.Д.]. - Киев: Здоров'я, 2004. - 198 с. 3. Метаболический синдром. Под редакцией Г.Е. Ройтберг. - Москва: "МЕДпресс-информ", 2007. - 224 с. 4. Lehto S. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes / S.Lehto, T. Ronnema, K. Pyorala [et. al.] // Diabetologia. - 2000. - V. 43. - P. 148. 5. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans / P.Bjorntorp // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. - 1996. - 20. - P. 291-302. 6. Фрольскис В.В. Старение. Нейрогормональные механизмы / В.В.Фрольскис - Киев: Наукова думка, 1981. - 320 с. 7. Горанчук В.В. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И. Сапова, А.О. Иванов - СПб: ООО "ЭЛБИ - СПб", 2003. - 536 с. 8. Александров С.Н. Патогенез сокращения про-

должительности жизни облученных биологических объектов // В кн.: Проблемы радиационной геронтологии. / Под ред. С.Н. Александрова. Москва: Атомиздат, 1978. - С. 193-207. 9. Гартман Е.В. Метаболические реакции пострадиационного синдрома и их коррекция внутренним приемом минеральной воды "ДОНАТ Mg" / Е.В. Гартман, И.П.Бобровницкий. - Москва: Изд-во РНЦ восстановительной медицины и курортологии. МЗ РФ, 2004. - 54 с. 10. Портніченко Г.В. Зміни обміну ліпідів та експресії регуляторних білків при впливі високогірної гіпоксії / Г.В.Портніченко, Ф.Х.Бічекуєва, О.М.Бакуновський [та ін.] // Таврич. медико-біологіч. весник. - 2012. - Т. 15, № 3, ч. 2 - С. 370. 11. Манучехр Ватанха Радіаційно-індуковані зміни вмісту ліпідів у плазмі крові після фракціонованого та тривалого опромінення лабораторних щурів  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  / Ватанха Манучехр, Я.І.Серкіз // Ядерна фізика та енергетика. - 2009. - Т. 10, № 3. - С. 310-316. 12. Чоботко Г.М. Перспективні дослідження вмісту загального холестерину крові людей, які зазнали дії іонізуючого опромінення в результаті аварії на Чорнобильській АЕС / Г.М.Чоботко // Укр. радіол. журн. - 1998. - № 6. - С. 80-83. 13. Сутковой Д.А. Неспецифическая резистентность организма и влияние условий высокогорья / Д.А.Сутковой, В.А.Барабой. - В кн.: Адаптация и резистентность организма в условиях гор: Сб. науч. тр. Киев: Наук. думка, 1986.-С. 96-104. 14. Журавлева Л.В. Современные патогенетические аспекты влияния дислипидемии на развитие неалкогольного стеатогепатита у больных сахарным диабетом / Л.В.Журавлева, А.В.Власенко // Междунар. эндокринолог. журн. - 2010. - Т. 32, № 8. - С. 45-48.

### ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

*Е.Н. Горбань, Н.В. Топольникова, Е.В. Подьяченко*

**Резюме.** Цель работы - исследовать радиопротекторное влияние хронической интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на некоторые показатели липидного обмена взрослых и старых крыс в относительно отставленный срок после однократного облучения в сублетальной дозе. Хроническая ИГТ течение 2-х недель, проведенная перед однократным рентгеновским облучением в сублетальной дозе 5 Гр, оказывала через 17 суток после облучения положительное влияние на липидный обмен у облученных животных обеих возрастных групп: у взрослых животных предотвращала повышение массы тела и способствовала снижению уровня холестерина (ХС) в ткани печени; у старых животных предотвращала повышение уровня ХС в крови и в ткани печени.

**Ключевые слова:** интервальная гипоксическая тренировка, ионизирующее излучение, липидный обмен, холестерин, липопротеины высокой плотности.

### THE EFFECT OF INTERVAL HYPOXIC TRAINING ON LIPID METABOLISM OF ADULT AND OLD RATS AFTER A SINGLE EXPOSURE

*E.M. Gorban, N.V.Topolnikova, O.V.Podjachenko*

**Objective:** To determine the effect of chronic intermittent hypoxic training (ИГТ) on some indices of lipid metabolism in the relatively remote period (17 days) after a single X-ray irradiation (X-irr.) at a sublethal dose.

**Methods:** Male adult (7-8 months) and old (23-24 months) rats of Wistar population were used. Animals were divided into 4 groups: I - control; II - animals taken into experiment since 17 days after single X-irr. exposure at dose of 5 Gy (dose rate 0.00129 C/kg per/min), exposition time - 10 min); III - animals were exposed to ИГТ for 2 weeks (breathing of air mixture containing 12 % of O<sub>2</sub> for two hours daily, 5 days per week); IV - ИГТ + X-irr. exposure (animals were irradiated one day after exposure to ИГТ). Body-weight, high density lipoproteins and

cholesterol (CH) levels in plasma and CH level in the liver tissue were determined.

**Results:** 17 days later after termination of the 2-week IHT body weight loss of adult and old rats by 13% and 14%, respectively. Was observed 17 days later after exposure to X-irr. It has been identified weight gain of adult rats in comparison with control by 12%. In the old irradiated animals significant changes in body weight in comparison with control ones were not found. Blood plasma CH level of irradiated adult rats was not significantly changed as compared with control group. The old irradiated rats revealed a significant increase of blood plasma CH level as compared with control by 17%. 17 days later after exposure to X-irr. CH level in the liver tissue of adult and old rats increased in comparison with control by 39% and 15%, respectively, which is a manifestation of lipid metabolism disorders and feature of the metabolic syndrome. Chronic IHT for 2 weeks before the single X-irr. exposure produced

17 days later after exposure a positive effect on lipid metabolism of irradiated animals of both age groups: in adult animals it prevented the increase in body weight and helped to reduce the CH level in the liver tissue; in old ones it prevented the increase of CH level in the blood and liver tissue.

**Conclusion:** Chronic IHT of adult and old rats during 2 weeks prior to a single X-irr. exposure at a sublethal dose can prevent 17 days later after irradiation manifestations of some radioinduced effects.

**Key words:** intermittent hypoxic training, ionizing radiation, lipid metabolism, cholesterol, high density lipoproteins.

**State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kiev, Ukraine**

*Clin. and experim. pathol.* - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.46-50.

Надійшла до редакції 20.09.2014

Рецензент – проф. Федів О.І.

© Є.М. Горбань, Н.В. Топольнікова, О.В. Под'яченко, 2014