

УДК 616.12-008.331.1

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ

© 2003 г. С. А. Ельчанинова, И. В. Смагина, Н. А. Кореньяк, Б. Я. Варшавский

Алтайский государственный медицинский университет,

Барнаул Поступила в редакцию 28.05.2002 г.

Исследовали влияние 14-дневной интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на параметры метаболизма активных форм кислорода: активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах, а также маркеров оксидативного стресса – общую прооксидантную активность и концентрацию тиобарбитурат-реактивных продуктов в плазме крови. В исследовании участвовали здоровые люди и пациенты с артериальной гипертонией, которые согласно ранее проведенным исследованиям имели сниженную активность основных антиоксидантных ферментов на фоне выраженного оксидативного стресса. Через 4 суток после курса ИГТ выявлено снижение значений маркеров оксидативного стресса и возрастание активности ферментов у всех участников исследования. При этом различия в параметрах метаболизма активных форм кислорода между здоровыми людьми и больными сохранялись. Предполагается, что с помощью ИГТ возможно адаптивное развитие функциональной активности ферментной антиоксидантной системы при ее различном исходном потенциале.

Повышенный интерес к изучению влияния на организм интервальной гипоксии наблюдается в течение многих десятилетий. В 70-х годах прошлого столетия стало известно, что гипоксический стимул способен активизировать деятельность жизненно важных систем, а интермиттирующее воздействие гипоксии вызывает комплексную адаптивную перестройку организма [1–3]. Поэтому интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) широко используется в настоящее время для повышения неспецифической резистентности организма [4–6]. Однако биохимические аспекты воздействия ИГТ на организм человека изучены недостаточно. В то же время известно, что гипоксия может вызывать повышенное накопление активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления (индуцировать развитие оксидативного стресса) [7], которые способны усиливать экспрессию генов основных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГП) [8]. В связи с этим мы предположили, что одним из механизмов влияния ИГТ на организм человека может быть повышение активности антиоксидантных ферментов как результат интермиттирующего оксидативного стресса.

Необходимо отметить, что доказано участие оксидативного стресса в патогенезе более чем

100 заболеваний и патологических состояний, в том числе в развитии эссенциальной артериальной гипертонии (АГ) [9]. Согласно новым данным, при АГ активные формы кислорода вызывают нарушение функций и структуры артерий: инактивируют оксид азота и, таким образом, уменьшают его вазодилатирующее влияние, необратимо повреждают сосудистую стенку путем перекисного окисления, стимулируют процессы ремоделирования сосудов. Считается, что развитие оксидативного стресса при АГ обусловлено не только повышением продукции активных форм кислорода отдельными ферментными системами клеток сосудистой стенки, но и инертностью системы антиоксидантных ферментов [10]. Поэтому представлялось актуальным исследовать влияние ИГТ на метаболизм активных форм кислорода не только у здоровых людей, но и у больных АГ.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовало 20 практически здоровых людей (6 мужчин, 14 женщин в возрасте 40 ± 2 года) и 20 пациентов (7 мужчин, 13 женщин в возрасте 43 ± 3 года) с АГ I–II стадии (по классификации ВОЗ 1996 г.). У всех пациентов на фоне стандартной антигипертензивной терапии артериальное давление на протяжении последних 2–3 месяцев

Таблица 1. Влияние интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на показатели оксидативного стресса у здоровых людей и больных артериальной гипертензией (АГ) ($M \pm m$)

Показатели	Группа	До ИГТ	После ИГТ	
			1-е сутки	3-4-е сутки
Общая прооксидантная активность, %	Здоровые	13.3 ± 1.4	27.2 ± 2.3 $p_1 < 0.001$	10.0 ± 1.6 $p_2 < 0.001$
	Больные АГ	23.6 ± 2.4 $p < 0.001$	48.6 ± 4.3 $p < 0.001$	17.3 ± 1.6 $p < 0.001$
			$p_1 < 0.001$	$p_1 < 0.001$
				$p_2 < 0.01$
Тиобарбитурат-реактивные продукты, мкМ	Здоровые	37.2 ± 0.2	7.6 ± 0.3 $p_1 < 0.001$	2.9 ± 0.3 $p_1 < 0.05$
	Больные АГ	6.3 ± 0.1 $p < 0.001$	12.4 ± 1.0 $p < 0.001$	4.8 ± 0.1 $p < 0.001$
			$p_1 < 0.001$	$p_1 < 0.001$
				$p_2 < 0.001$

Примечание: p – достоверность различий между показателями больных и здоровых, p_1 – достоверность различий с показателями до ИГТ, p_2 – достоверность различий с показателями в 1-е сутки после ИГТ по критерию Ньюмена-Кейлса.

не превышало 145/85 мм рт. ст. Это позволяло достаточно корректно выявить влияние ИГТ, что было бы весьма сложно сделать в период декомпенсации АГ, требующий быстрой смены медикаментозной терапии.

Для проведения ИГТ использовали установку "Био-Нова-204". Курс ИГТ состоял из 14 ежедневных одночасовых сеансов. Во время сеанса на протяжении 1–5 мин вдыхание через маску гипоксической газовой смеси (10–12 об. % кислорода) чередовалось с вдыханием атмосферного воздуха в течение 1–5 мин.

До курса ИГТ и после последнего сеанса (в первые сутки и через 3–4 суток) в плазме крови оценивали выраженность оксидативного стресса по двум показателям: концентрации тиобарбитурат-реактивных продуктов (ТБПР) и общей прооксидантной активности (ОПА), которую определяли по накоплению тиобарбитурат-реактивных продуктов в системе с ТВИН-80 [11]. В гемолизате эритроцитов определяли СОД – по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия супероксидом, образующимся при взаимодействии феназинметасульфата и никотинамиддинуклеотида [12]; каталазу – по подавлению окисления молибдата перекисью водорода [12] и ГП – по убыли восстановленного глутатиона при его окислении гидроперекисью третбутила [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что у больных АГ до курса интервальной гипоксии были существенно повышены ОПА (в 1.8 раз) и концентрация ТБПР (в 1.7 раз) относительно значений этих показателей в группе здоровых. Это свидетельствовало о наличии в организме пациентов выраженного оксидативного стресса, который сочетался со сниженной активностью исследованных антиоксидантных ферментов. Это подтверждало ранее полученные данные о неадекватности функциональных возможностей ферментных антиоксидантов скорости продукции активных форм кислорода у больных АГ [10].

Как видно из табл. 1 и 2, курс ИГТ оказывал мощное влияние на все показатели метаболизма активных форм кислорода как у здоровых людей, так и у больных АГ. При этом, в обеих группах участников исследования на протяжении нескольких дней после завершения ИГТ динамика этих показателей была сходной. В первые сутки после последнего сеанса ИГТ наблюдалось повышение маркеров оксидативного стресса с последующим их снижением. Это сопровождалось умеренным транзиторным уменьшением, а затем возрастанием активности СОД, каталазы, ГП. Данные изменения свидетельствуют о том, что ИГТ вызывает усиление продукции активных форм кислорода и связанную с этим функциональную активацию ферментной антиоксидантной системы. Следует отметить, что подобный

Таблица 2. Влияние интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на активность антиоксидантных ферментов у здоровых людей и больных артериальной гипертензией (АГ) ($M \pm m$)

Показатели	Группа	До ИГТ	После ИГТ	
			1-е сутки	3-4-е сутки
Супероксиддисмутаза, ед./мг Hb	Здоровые	78.0 ± 4.4	68.8 ± 3.4 $p_1 < 0.001$	101.4 ± 6.2 $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$
	Больные АГ	64.3 ± 5.2 $p < 0.01$	51.2 ± 4.1 $p < 0.01$ $p_1 < 0.01$	75.2 ± 4.4 $p < 0.001$ $p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.001$
Каталаза, ед./г Hb	Здоровые	1910 ± 124	1590 ± 65 $p_1 < 0.01$	2293 ± 77 $p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.001$
	Больные АГ	928 ± 26 $p < 0.001$	764 ± 56 $p < 0.001$ $p_1 < 0.05$	1264 ± 36 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$
Глутатионпероксидаза, ед./г Hb	Здоровые	248.0 ± 11.6	198.6 ± 18.9 $p_1 < 0.001$	382.7 ± 24.6 $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$
	Больные АГ	212.6 ± 9.5 $p < 0.001$	167.3 ± 15.7 $p < 0.01$	292.8 ± 19.1 $p < 0.001$ $p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.001$

Примечание: p – достоверность различий между показателями больных и здоровых, p_1 – достоверность различий с показателями до ИГТ, p_2 – достоверность различий с показателями в 1-е сутки после ИГТ по критерию Ньюмена-Кейлса.

эффект влияния так называемого прекодиционирования гипоксией на активность антиоксидантных ферментов отмечался в ряде экспериментальных работ [14, 15]. Принимая во внимание данные о возможности субстратной индукции биосинтеза этих ферментов, можно думать, что накопление активных форм кислорода и стало причиной повышения их активности.

Таким образом, направленность сдвигов в метаболизме активных форм кислорода под влиянием ИГТ была сходной в обеих группах участников исследования. Однако у больных АГ, как в 1-е сутки после курса ИГТ, так и на 3–4-е сутки ОПА и концентрация ТБРП были более высокими, а активность антиоксидантных ферментов более низкой, чем у здоровых в соответствующие сроки наблюдения. Вероятно, более высокие значения маркеров оксидативного стресса у пациентов с АГ обусловлены наложением индуцированного гипоксией усиления генерации активных форм кислорода на оксидативный стресс, предшествовавший воздействию. Следует отметить, что эти метаболические изменения не сопровождалась

изменением артериального давления или ухудшением самочувствия. Важным в аспекте патогенеза АГ является возрастание активности ферментов, выявлявшееся у пациентов на 3–4-е сутки после курса ИГТ. Именно в эти сроки наблюдения у пациентов с АГ состояние метаболизма активных форм кислорода практически соответствовало таковому у здоровых участников исследования до ИГТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о возможности развития функциональной активности ферментной антиоксидантной системы при ее различном исходном потенциале с помощью ИГТ. Этот механизм, вероятно, является важной составляющей комплекса адаптивных метаболических изменений, вызванных ИГТ. Можно полагать, что влияние ИГТ на антиоксидантные ферменты связано с индукцией экспрессии их генов субстратами ферментов – активными формами кислорода, а также продуктами перекисного окисления липидов. Полученные в исследовании

факты указывают на перспективность применения тренировки умеренным интермиттирующим оксидативным стрессом для профилактики и лечения дизадаптивных патологий, в основе развития которых лежит оксидативный стресс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Меерсон Ф.З.* Общий механизм адаптации и профилактики. М.: Медицина, 1973. 180 с.
2. *Стрелков Р.Б., Караи Ю.А., Чижев А.Я. и др.* Метод повышения неспецифической резистентности организма с помощью нормобарической гипоксической стимуляции. М., 1985. 10с.
3. *Агаджанян Н.А.* Организм и газовая среда обитания. М.: Медицина, 1972. 246 с.
1. *Леутин В.П., Платонов Я.Г., Диверт Г.М. и др.* Инверсия полушарного доминирования как психофизиологический механизм интервальной гипоксической тренировки // Физиология человека. 1999. Т. 25. № 3. С. 65.
2. *Колчинская А.З.* Интервальная гипоксическая тренировка (эффективность, механизмы действия). Киев: КГИФК, 1992. С. 108.
3. *Караи Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижев А.Я.* Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. М.: Медицина, 1988. 352 с.
7. *Pavliuk N.V., Krysko O.M., Klymyshyn N.I. et al.* State of antioxidant and oxygen transport system of the blood in the process of adaptation of the body to hypoxic hypoxia // Ukr. Biokhim. Zh. 1998. V. 70. № 4. P. 58.
8. *Franco A.A., Odom R.S., Rando T.A.* Regulation of anti-oxidant enzyme gene expression in response to oxidative stress and during differentiation of mouse skeletal muscle // Free Radic. Biol. Med. 1999. V. 27. № 9–10. P. 1122.
9. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б.* Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК "Наука/Интерперидика", 2001. С. 198.
10. *Sidorenkova N., Warshavsky B., Eltchaninova S. et al.* Oxidant and antioxidant status in patient with essential hypertension // J. Hypertension. 1998. V. 16. Suppl. 2. P. 211.
11. *Галактионова Л.П., Ельчанинова С.А., Молчанов А.В., Варшавский Б.Я.* Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. лаб. диагностика. 1998. № 6. С. 10.
12. *Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лаб. дело. 1991. № 10. С. 11.
13. *Моин В.М.* Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. № 12. С. 724.
14. *Duan C., Yan F., Song X., Lu G.W.* Changes of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipid peroxides in the brain of mice preconditioned by hypoxia // Biol. Signals Recept. 1999. V. 8. № 4–5. P. 256.
15. *Ohman T., Parish G., Jackson R.M.* Hypoxic modulation of manganese superoxide dismutase promoter activity and gene expression in lung epithelial cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999. V. 21. № 1. P. 119.