

© Н. В. Хайцев, А. Г. Васильев,  
А. П. Трашков

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава России

**Резюме.** Опухоли неакклиматизированных к гипоксии крыс при действии острой гипоксической (барокамера) и гемической (окись углерода) гипоксии снижали напряжение кислорода, а при действии острой тканевой гипоксии (NaCN) — повышали. Опухоль при акклиматизации к гипоксии выбирает такие механизмы, которые в основном связаны с повышением напряжения кислорода, что приводит к меньшему уровню понижения напряжения кислорода при острой гипоксической гипоксии, чем в мышце бедра. При этом все типы острых гипоксий вызывали уменьшение напряжения кислорода в злокачественном образовании.

**Ключевые слова:** акклиматизация к гипоксии; лимфосаркома; гипоксическая, гемическая и тканевая гипоксия; напряжение кислорода.

## ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ АККЛИМАТИЗАЦИИ К ГИПОКСИИ НА УРОВЕНЬ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В ОПУХОЛИ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ РАЗЛИЧНОГО ТИПА

Известно, что на начальных этапах стрессорные воздействия, вне зависимости от специфического механизма действия стрессора на организм, повышают общее потребление кислорода. Причем степень этого повышения находится в прямой зависимости от уровня функциональной активности гипофиз-адреналовой системы [4]. Также обнаружено, что общее потребление кислорода повышено у тренированных к гипоксии животных [5]. Вместе с тем нет данных о том, как это может сказаться на напряжении кислорода, особенно в таком относительно автономном образовании, как злокачественная опухоль.

Ранее нами было показано, что после предварительной тренировки животных к гипобарической гипоксии уровень напряжения кислорода в лимфосаркоме Плисса при ионизирующем облучении был повышен [12]. Изменения, происходящие в организме при тренировке к гипоксии, влияют и на опухоль. Однако отдельные элементы общей адаптационной реакции трансформируются по-разному организмом в целом и злокачественной опухолью. Акклиматизация к гипоксии — сложный комплекс реакций различной природы. При этом следует выделить, с одной стороны, реакции специфические — стимуляция системы кроветворения, усиление функциональной активности дыхательной и сердечнососудистой систем, активирование окислительно-восстановительных процессов и т.д., с другой — неспецифические, реализующиеся, вероятно, через нейроэндокринную систему [13].

Также нельзя недооценивать «истинные неспецифические» приспособительные реакции, которые осуществляются на клеточном и тканевом уровне без участия нейроэндокринной регуляции [3]. Реальное существование этих филогенетически древних механизмов неспецифической резистентности не подлежит сомнению, хотя содержание их до сих пор остается недостаточно раскрытым.

Цель нашего исследования заключалась в выявлении приоритетных акклиматизационных механизмов в перевиваемой крысиной лимфосаркоме, в отличие от всего организма в целом, путем изучения изменения напряжения кислорода в ткани при стрессорных гипоксических воздействиях разной природы.

Исследования выполнены на самцах альбиносов серых крыс массой тела 110–120 гр., разведения ГП «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Содержание животных и проведение экспериментальных исследований с их участием осуществлялось в соответствии с нормами биоэтики («Принципы надлежащей лабораторной практики» (РФ ГОСТ Р-53434–2009), Матюшин, А. И. Деонтология медико-биологического эксперимента/А. И. Матюшин, В. С. Осняч, Т. Н. Павлова. — М., 1987. — 75 с.).

При моделировании опухолевого процесса использовали штамм лимфосаркомы Плисса из коллекции штаммов трансплантируемых опухолей НИИ Онкологии им. проф. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург). Для перевивки использовалась измельченная в физиологическом растворе опухоль по 0,1 мл под кожу боковой поверхности туловища. Перевивку производили за 10 дней до окончания процедуры акклиматизации. Акклиматизация к гипоксии осуществлялась в барока-

УДК: 616-006+ 612.27

мере (ВШ-0,035). Животные в течение 2 месяцев по 3 часа в сутки выдерживались на условной «высоте» 4000 м над уровнем моря.

На следующий день после окончания акклиматизации животные подвергались острым гипоксическим воздействиям различного типа: тканевой, гемической и гипобарической гипоксии. Для разных типов гипоксий требовалось, соответственно, — внутримышечное введение раствора NaCN (доза — 11 мг/кг), ингаляция CO (6,4–6,6 мг/л в течение 5 минут) и содержание в барокамере на «высоте» 11 000 м в течение 3 минут. В каждом случае добивались вхождения животных в состояние «боковое положение».

В момент определения напряжения кислорода без вариантов гипоксического воздействия животные обездвигивались гексеналом (90 мг/кг; внутривенно). Напряжение кислорода в тканях определялось электрохимическим методом на полярографе LP-7 e (ЧССР) открытым состаренным платиновым электродом по методу В. А. Березовского [7].

Результаты представлены в виде  $M \pm SE$  (среднее арифметическое  $\pm$  ошибка среднего арифметического). Статистически значимым уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

Проведенные исследования показали (табл. 1), что у неакклиматизированных животных в опухолях при действии острой гипоксической (барокамера) и гемической (окись углерода) гипоксии напряжение кислорода снижается ( $p < 0,05$ ), а при действии острой тканевой гипоксии (NaCN), наоборот, повышается. Напряжение кислорода в мышце бедра достоверно изменилось только при действии острой тканевой гипоксии: наблюдалось повышение значения показателя.

Акклиматизация к гипобарической гипоксии крыс с перевитой лимфосаркомой приводила к достоверному ( $p < 0,05$ ) увеличению напряжения кислорода как в опухоли, так и в здоровых тканях бедра. Причем, в опухоли это было выражено в большей степени. Эта разница отмечалась и среди нетренированных к гипоксии больных животных, однако она была более существенной, чем у тренированных: соотношение напряжения кислорода в опухоли к таковому в бедре составляло 1,70 и 1,36, у неакклиматизированных и акклиматизированных соответственно. Следовательно можно предположить, что акклиматизация оказывает «сглаживающий» эффект на выраженность приспособительных реакций у опухоли, по сравнению с мышцей бедра, в условиях покоя.

Среди акклиматизированных крыс изменения напряжения кислорода в опухоли и в здоровых тканях оказались сходными при остром гипоксическом стрессе различной природы. Уровень напряжения кислорода стремился к уменьшению при острой тканевой и гемической гипоксии и достоверно ( $p < 0,05$ ) снижался при гипоксической гипоксии. При этом соотношение напряжения кислорода в опухоли к таковому в мышце бедра среди акклиматизированных животных было всегда больше единицы, а в случае гипоксической гипоксии составляло даже 1,83. В этой же ситуации у неакклиматизированных крыс эта величина равнялась 0,71.

Полученные данные позволяют предположить, что опухоль тренированных к гипоксии животных в силу своей «автономности» из всего многообразия защитных реакций, связанных с адаптацией к гипоксии, реализует в основном

Таблица 1

Напряжение кислорода, мм рт.ст., при различных типах острой гипоксии в опухолевой ткани и в мышцах бедра акклиматизированных и неакклиматизированных к гипоксии крыс ( $M \pm SE$ )

Вариант		Виды острого гипоксического воздействия			
		Без воздействия	NaCN	CO	Барокамера
Контроль (бедро)		23,38 $\pm$ 4,82 n = 20	43,11 $\pm$ 3,89* n = 6	28,11 $\pm$ 5,43 n = 6	17,81 $\pm$ 5,97 n = 6
Неакклиматизированные	бедро	22,39 $\pm$ 3,39 n = 20	45,45 $\pm$ 12,41* n = 6	16,40 $\pm$ 4,89 n = 6	17,43 $\pm$ 6,62 n = 6
	опухоль	38,08 $\pm$ 3,72 n = 20	50,60 $\pm$ 9,79 n = 6	22,96 $\pm$ 5,78* n = 6	12,37 $\pm$ 4,10* n = 6
Опухоль/Бедро		1,70	1,11	1,40	0,71
Акклиматизированные (бедро)		53,98 $\pm$ 9,80 n = 10	39,36 $\pm$ 6,61 n = 6	32,80 $\pm$ 11,61 n = 6	21,09 $\pm$ 4,34* n = 6
Акклиматизированные	бедро	44,42 $\pm$ 10,69 n = 10	39,36 $\pm$ 10,94 n = 6	31,86 $\pm$ 12,77 n = 6	11,24 $\pm$ 4,46* n = 6
	опухоль	67,48 $\pm$ 12,46 n = 10	48,26 $\pm$ 10,53 n = 6	38,89 $\pm$ 10,55 n = 6	20,62 $\pm$ 6,68* n = 6
Опухоль/Бедро		1,52	1,23	1,22	1,83

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с вариантом «Без воздействия»; n — число наблюдений

увеличение потребления кислорода в момент стресс-воздействия, что выявляется через повышение напряжения кислорода. Информативность показателя «напряжение кислорода в тканях» до сих пор не оспаривается и является диагностически ценной, например, в отношении тканей головного мозга [10]. Кроме того, возрастание напряжения кислорода в нервной ткани некоторые авторы считают одним из механизмов защиты от барокамерной гипоксии [1].

Таким образом, можно заключить, что опухоль при акклиматизации к гипоксии выбирает такие механизмы, которые в основном приводят к повышению напряжения кислорода. Среди вероятных механизмов — усиление мощности гликолиза [6], изменение соотношения АТФ/АДФ [8], активация митохондриальных ферментов [9], неоангиогенез [2] и т. п. Это особенно ярко проявляется в момент предъявления опухоли дополнительной нагрузки — гипоксического стресса разной природы. Предварительная тренировка к периодической гипоксической гипоксии не выявила преимущественного действия системных механизмов адаптации по сравнению с механизмами защиты со стороны опухоли при острой тканевой и гемической гипоксии: напряжение кислорода менялось по сходной динамике и в мышце и в опухоли. Отравление окислительных ферментов при действии NaCN или CO, кроме образования карбоксигемоглобина (известно негативное влияние угарного газа на окислительные ферменты [11]), нивелировало преимущество опухоли в тканевых механизмах защиты. При острой гипоксической нагрузке напряжение кислорода в опухоли превышало таковое в мышце на 83 %. Следовательно, здоровые ткани тренированного к гипоксии организма в такой же ситуации гораздо в меньшей степени повышают уровень напряжения кислорода, вероятно, пользуясь системными возможностями, например, нейрогуморальной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абазова И.С., Шаов М.Т., Пшикова О.В. Кислородзависимые электрофизиологические и термодинамические механизмы протекции нервных клеток от гипоксии // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 3. — С. 7–10.
2. Амчиславский Е.И. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5. — № 5–6. — С. 493–506.
3. Барбашова З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. — М.-Л.: Наука, 1960. — 216 с.
4. Васильев Г.А., Беляев В.А., Тиунов Л.А. К вопросу об оценке радиочувствительности белых крыс // Радиобиология. — 1966. — Т. 4. — № 5. — С. 687–689.
5. Васильев Г.А., Медведев Ю.А., Хмельницкий О.К. Эндокринная система при кислородном голодании. — Л.: Наука, 1974. — 172 с.
6. Гидранович А.В., Коневалова Н.Ю., Луд Н.Г. Биохимические показатели липидного и углеводного обменов как метаболические предикторы рака молочной железы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2009. — Т. 8. — № 4. — С. 89–99.
7. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярографическое определение кислорода в организме. — М.: Медицина, 1975. — 232 с.
8. Лукьянова Л.Д. Клеточные механизмы резистентности к гипоксии // «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция». Всероссийская конф. — М.: БЭБИМ, 1997. — С. 74–75.
9. Меерсон Ф.З. Адаптация к высотной гипоксии // Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии. — М.: Наука, 1986. — С. 222–250.
10. Петриков С.С., Солодов А.А., Гусейнова Х.Т. и др. Роль многокомпонентного нейромониторинга в определении тактики интенсивной терапии больной с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга // Анестезиология и реаниматология. — 2009. — № 3. — С. 61–63.
11. Тиунов Л.А., Кустов В.В. Токсикология окиси углерода. — М.: Медицина, 1980. — 289 с.
12. Хайцев Н.В., Трашков А.П., Васильев А.Г. и др. Влияние предварительной тренировки к гипоксии на уровень напряжения кислорода в опухоли при ионизирующем облучении // Педиатр. — 2012. — Т. 3. — № 2. — С. 37–39.
13. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Медгиз, 1960. — 254 с.

## THE EFFECT OF ADVANCE HYPOXIC TRAINING UPON TISSUE OXYGEN TENSION IN THE TUMOR DURING AQUE HYPOXIA OF DIFFERENT TYPES

Khaytsev N.V., Vasilyev A.G., Trashkov A.P.

◆ **Resume.** The tumors of rats who had not been acclimated to hypoxia subjected to acute hypoxic hypoxia (altitude chamber) as well as blood hypoxia (carbon monoxide) decreased tissue oxygen tension while histotoxic hypoxia (NaCN) on the contrary increased tissue oxygen tension. The tumor acclimated to hypoxia seems to select compensatory mechanisms mostly associated with increased tissue oxygen tension thus taking advantage of lower extent of tissue oxygen tension when subject

to acute hypoxic hypoxia than in femoral muscle. All types of acute hypoxias caused a decrease of tissue oxygen tension in the malignancy.

◆ **Key words:** acclimation to hypoxia; lymphosarcoma; hypoxic hypoxia; blood and histotoxic hypoxia; tissue oxygen tension.

◆ Информация об авторах

*Хайцев Николай Валентинович* — д.б.н., профессор кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nvh195725@gmail.com.

*Васильев Андрей Глебович* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

*Трашков Александр Петрович* — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

*Khaytsev Nikolay Valentinovich* — MD, Full Professor, Department of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nvh195725@gmail.com.

*Vasilyev Andrey Glebovich* — MD, Full Professor, Head of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

*Trashkov Aleksandr Petrovich* — MD, PhD, Assoc. Professor of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.