

МОДЕЛИРОВАНИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ И ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЙ

М.В. Шинелев

¹ Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 6

² Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 3

Исследования механизмов формирования гипоксии на самых разных уровнях — от молекулярного и клеточного к органному и системному — не прекращаются до сих пор, а в наше время также актуальна патогенетическая демонстрация нового принципа фармакологической коррекции метаболизма и дисфункции при гипоксии. В работе было выполнено моделирование гипобарической и гемической гипоксий, определены основные маркеры для оценки состояния животных. Животные модельной группы показывали статистически значимо более низкие результаты в поведенческих тестах, что подтверждает успешное моделирование. Опробованная нами модель и маркеры оценки состояния могут использоваться для определения антигипоксического эффекта действующих веществ лекарственных препаратов.

Ключевые слова: моделирование, гипобарическая гипоксия, гемическая гипоксия, мыши ICR

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шинелев М.В. Моделирование гипобарической и гемической гипоксий. *Биомедицина*. 2024;20(3E):147–150. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-147-150>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 22.07.2024

Опубликована 01.11.2024

MODELING OF HYPOBARIC AND HEMIC HYPOXIA

Maxim V. Shinelev

¹ Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry
of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 6

² Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

The mechanisms of hypoxia development at various levels – from molecular and cellular to organ and systemic – continue to attract research attention. At present, the pathogenetic demonstration of a new principle of pharmacological correction of metabolism and dysfunction in hypoxia seems relevant. In this work, hypobaric and hemic hypoxia is modeled, and the main markers for assessing the condition of animals are identified. Animals from the model group showed statistically significantly lower results in behavioral tests, which confirmed the success of modeling. The tested model and the markers for assessing the condition can be used to determine the antihypoxic effect of active medicinal substances.

Keywords: modeling, hypobaric hypoxia, hemic hypoxia, ICR mice

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Shinelev M.V. Modeling of Hypobaric and Hemic Hypoxia. *Journal Biomed.* 2024;20(3E): 147–150. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-147-150>

Submitted 15.04.2024

Revised 22.07.2024

Published 01.11.2024

Введение

Гипоксия является фундаментальной особенностью, которая возникает как при физиологических явлениях, так и при патофизиологических состояниях. Хорошо известна её роль в механизме ангиогенеза, метаболизма глюкозы и пролиферации/выживания клеток [4]. Гипоксическое состояние весьма негативно влияет на протекание различных заболеваний, как, например, рассеянный склероз, рак, заболевания сердца, почек, печени, лёгких и воспалительные заболевания кишечника [1, 2].

В настоящее время на основе фундаментальных исследований в области физиологии накоплен фактический материал о механизмах гипоксического повреждения, который позволил разработать прогностические критерии гипоксии, установить последовательность развития нарушений и создать классификацию гипоксических состояний [3].

Материалы и методы

Для проведения исследования было взято 64 самца мышей линии ICR (32 мыши массой $26,4 \pm 3,1$ г в возрасте 8–10 недель и 32 мыши массой $35,8 \pm 1,9$ г в возрасте 10–12 недель). Все животные, используемые в исследованиях, выращены в НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН (Московская обл., г. Пущино).

Животные находились в комнате содержания в барьерной зоне лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН с автоматической сменой воздушного объёма комнаты.

До момента формирования групп все животные проходили период карантина сроком

до двух недель, после чего они были рассажены по 8 особей в клетку Тип-3. В качестве подстила использовался коммерческий автоклавированный подстил LIGNOCEL BK8/15 («JRS», Германия). В качестве корма использовался гранулированный корм для содержания лабораторных грызунов SNIFF RI/M-H V1534-30 (автоклавируемый), давался *ad libitum* в кормовое углубление крышки клетки. В лаборатории проводился анализ на микробиологическую контаминацию образцов корма. Животным давалась профильтрованная системой «MilliRO Millipore» водопроводная вода в стандартных питьевых поликарбонатных или полисульфоновых бутылочках со стальной крышкой и носиком, *ad libitum*. Образцы воды периодически анализировались на микробиологическое загрязнение.

Острая экзогенная гипобарическая гипоксия у мышей воспроизводилась путём понижения барометрического давления окружающего животное воздуха. Удаление воздуха производилось с помощью насоса Комовского, адаптированного для моделирования состояния гипобарической гипоксии у мышей. В ходе эксперимента животные «поднимались» на высоту со скоростью около 50 м/с до наступления агонального вдоха.

С начала «подъёма» на высоту за животными наблюдали и фиксировали следующие параметры: давление/высота поддержания позы животным; давление/высота, при котором у животного наступает судорожный синдром; давление/высота агонального дыхания; время восстановления позы при «спуске с высоты». Критерием «спуска с высоты» является появление агонального дыхания.

Гемическая гипоксия моделировалась однократным внутрибрюшинным введением нитрита натрия в дозе 150 мг/кг. Производный от нитрита натрия нитрат натрия в организме связывается с гемоглобином и окисляет двухвалентные молекулы железа до трёхвалентных, что приводит к образованию метгемоглобина, не способного выполнять функцию переноса кислорода.

Спустя 2, 6 и 24 ч после введения нитрита натрия животное помещалось на площадку «открытого поля» прибора «Multiple Activity Cage 47420» («Ugo Basile», Италия), и в течение 3 мин регистрировалась горизонтальная и вертикальная активность.

Взвешивание животных проводили на платформенных электронных весах. Масса тела регистрировалась в 1-й и 2-й дни исследования. Манипуляция была выполнена согласно СОП лаборатории биологических испытаний, рассмотренной Институтской Комиссией по контролю за со-

держанием и использованием лабораторных животных. Был рассчитан прирост массы тела относительного значения в 1-й день.

Результаты исследований

Данные, полученные при моделировании острой экзогенной гипобарической гипоксии, представлены в табл. 1.

Все животные экспериментальной группы проявляли статистически значимую меньшую двигательную активность спустя 2 ч после внутрибрюшинного введения нитрита натрия относительно контрольной группы. К 6 и 24 ч различия между группами не обнаружено (табл. 2).

Животные модельной группы, в отличие от контрольной, теряли вес на 2-й день после моделирования гипоксии (табл. 3)

Животные экспериментальной группы потребляли значительно меньше корма в сутки по сравнению с контрольной группой (табл. 4).

Таблица 1. Результаты «подъёма на высоту» с помощью насоса Комовского, Mean±SD, n=32
Table 1. The results of “lifting to height” using the a Komovsky pump, Mean±SD, n=32

Параметр	Модель гипобарической гипоксии
P поддержания позы, кгс/см ²	0,4±0,01
H поддержания позы, м	8133±319,9
P судорожного синдрома, кгс/см ²	0,26±0,01
H судорожного синдрома	12070,9±395,6
P агонального дыхания, кгс/см ²	0,24±0,01
H агонального дыхания, м	12506,3±443,1
Время восстановления, с	240±48

Примечание: P — давление, H — высота.
Note: P — pressure, H — height.

Таблица 2. Результаты теста на локомоторную активность
Table 2. Results of the locomotor activity test

Группа / Параметр	Период тестирования (после моделирования)					
	2 ч		6 ч		24 ч	
	Контроль	Модель	Контроль	Модель	Контроль	Модель
Горизонтальная активность	217,4±76,2	86,9±27,6**	332,0±83,9	266,9±81,1	302,1±71,3	284,0±77,4
Вертикальная активность	9,3±7,7	1,1±1,4*	32,4±11,1	23,0±12,6	23,6±9,7	21,3±4,0

Примечания: данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение; * — p<0,005, ** — p<0,0005.
Notes: data are presented as mean ± standard deviation; * — p<0.005, ** — p<0.0005.

Таблица 3. Масса тела и прирост массы тела
Table 3. Body weight and body weight gain

Параметр	Контроль	Модель
День 1, г	36,1±1,5	35,5±1,7
День 2, г	37,1±1,4	33,5±1,8*
Прирост массы тела в 1–2-й дни, %	1,6±0,7*	–5,5±0,6*

Примечания: данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение; * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Notes: data are presented as mean ± standard deviation; * — $p < 0.05$ compared to the control group.

Таблица 4. Потребление корма
Table 4. Feed consumption

Параметр	Контроль	Модель
Потребление корма в 1–2-й дни, г/кг/сут	109,9	57,1

Заключение

В работе были смоделированы гипобарическая и гемическая гипоксии. Определены маркеры оценки состояния животных. При моделировании гипобарической модели основными параметрами были: давление/высота поддержания позы животных; давление/высота, при котором у животного наступает судорожный синдром; давление/высота агонального дыхания; время вос-

становления позы при «спуске с высоты». Критерием спуска с высоты является появление агонального дыхания. При моделировании гемической гипоксии были использованы тесты на локомоторную активность, оценка набора массы и потребления корма. Данные модели и маркеры оценки можно использовать для определения антигипоксического эффекта лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Гоечко А.Т. Физиологические механизмы адаптации и её фармакологическая коррекция быстродействующими адаптогенами. *Международные медицинские обзоры*. М., 1994;5:330–333. [Goechko A.T. Fiziologicheskie mekhanizmy adaptatsii i ee farmakologicheskaya korrektsiya bystrodeystvuyushchimi adaptogenami [Physiological mechanisms of adaptation and its pharmacological correction by fast-acting adaptogens] *Mezhdunarodnye meditsinskie obzory* [International Medical Reviews]. Moscow, 1994;5:330–333. (In Russian)].
- Кораблев М.В., Лукиенко П.И. *Противогипоксические средства*. Минск, Беларусь, 1976:127. [Korablev M.V., Lukienko P.I. *Protivogipoksicheskie sredstva* [Antihypoxic agents]. Minsk, Belarus Publ., 1976:127. (In Russian)].
- Макарова В.Г. Сравнительная характеристика процессов энергообразования в тканях при гипоксической и гипероксической гипоксии. *Клеточное дыхание в норме и в условиях гипоксии*. Горький, 1973:87–88. [Makarova V.G. *Sravnitel'naya kharakteristika protsessov energoobrazovaniya v tkanyakh pri gipoksicheskoy i giperoksicheskoy gipoksii*. Kletchnoe dykhanie v norme i v usloviyakh gipoksii [Comparative characteristics of energy formation processes in tissues during hypoxic and hyperoxic hypoxia. Cellular respiration in normal and hypoxic conditions]. Gor'kij, 1973:87–88. (In Russian)].
- Чеснокова Н.П. *Типовые патологические процессы*. Саратов: Изд-во Саратовского медицинского университета, 2004. [Chesnokova N.P. *Tipovye patologicheskie protsessy* [Typical pathological processes]. Saratov: Izd-vo Saratovskogo meditsinskogo universiteta, 2004:400. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ | INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Шинелев Максим Викторович, Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; e-mail: maxsim99@inbox.ru

Maxim V. Shinelev, Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University; e-mail: maxsim99@inbox.ru