**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. И. К. Ахунбаева**

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ИНСТИТУТ ГОРНОЙ ФИЗИОЛОГИИ**

**Межведомственный диссертационный совет Д.14.13.012**

на правах рукописи

УДК: 612.015.32:551.588:550.3(23.03)

**ЖАПАРАЛИЕВА ЧОЛПОН ОМОРБЕКОВНА**

ВАРИАТИВНЫЕ ТИПЫ ИЗМЕНЕНИЯ МЕМБРАННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ВЫСОКОГОРЬЯ

03.03.01. – физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

**Бишкек — 2015**

Работа выполнена в лаборатории клеточной физиологии Института горной физиологии Национальной академии наук Кыргызской Республики.

**Научный руководитель:** доктор биологических наук

А.А. Вишневский

**Официальные оппоненты:** доктор биологических наук, профессор

М.К. Мурзахметова

кандидат биологических наук, доцент

А.Т. Ахматова

**Ведущая организация**: Медицинский факультет Кыргызско-Российского Славянского университета (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44).

Защита состоится “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ в \_\_\_\_ часов на заседании Межведомственного диссертационного совета Д.14.13.012 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Институте горной физиологии НАН КР (720020, , г. Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 92).

С диссертацией можно ознакомится в библиотеке Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева по адресу: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 92.

Автореферат разослан “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

доктор медицинских наук Б.А. Какеев

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Поиски путей повышения выносливости человека в условиях воздействия комплекса экологических и антропогенных экстремальных факторов горной среды представляют важную научно-практическую задачу, имеющую большое значение для социально-экономического развития Республики.

Традиционный подход к этой проблеме состоит в том, чтобы путем тренирующих действий повысить лабильность физиологических и биохимических механизмов адаптации. Однако возможности приспособительных перестроек имеют предел. Второй путь, который эмпирически давно используется в природе и практической деятельности человека, заключается в целенаправленном отборе организмов, которые в силу генетических и фенотипических особенностей, обладают индивидуальными свойствами и признаками, полезными для определенной задачи и в определенных внешних условиях среды (Павленко Л.А., 2005; Билло Е.Е., 2010).

К настоящему времени накоплен достаточно большой фактический материал, касающийся многогранных и взаимно обусловленных реакций, которые создают определенную степень устойчивости индивида к влиянию факторов внешней среды. В то же время, роль такого важнейшего компонента клетки как плазматические мембраны в рассматриваемом аспекте изучена недостаточно и сведения здесь весьма ограничены. Хотя исследования последних лет подтвердили верность сложившихся представлений о важной, если не решающей роли мембранных липидов и клеточных сигнальных систем в формировании длительного эффекторного ответа (Karliner J.S. et al., 2001; Rauch C., 2008; Горло Е.М., 2000; Атыканов А.О., 2001). Это положение основывается на том, что мембраны и элементы их деградации определяют протекание физиологических и биохимических процессов и, тем самым, являются исходным звеном в сложной цепи приспособительных модификаций на всех уровнях: субклеточном, клеточном, тканевом, системном.

В современной концепции возникновения состояний дизадаптации в горах значимую роль отводят нарушению окислительного гомеостаза (Федин А.И. и соавт., 2007; Короткевич И.Г., 2008). Причем о физиологических последствиях развития в мембранах процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) до сих пор нет единого мнения среди специалистов. Ясна лишь первостепенная роль мембранных липидов в качестве субстрата для ПОЛ - этого мощного модификатора мембран и клеточных функций (Болдырев А.А., 2002). В этой связи, представляется перспективным проведение исследований, направленных на выяснение роли клеточных мембран и окислительного гомеостаза в детерминации индивидуальной резистентности организма к воздействию адаптогенных факторов высокогорной среды.

**Связь темы диссертации с крупными научными программами и с основными научно-исследовательскими работами.** Диссертационная работа выполнена в рамках темы НИР Института горной физиологии НАН КР “Механизмы оптимизации иммунного и окислительного гомеостаза в условиях высокогорной среды”, регистрационный N 0006170.

**Цель исследования** – выяснение роли и механизмов участия мембранной организации и окислительного гомеостаза в детерминации уровня резистентности крыс к высокогорной гипоксии.

## В ходе исследования решались следующие задачи:

1. Получить данные о состоянии окислительного гомеостаза у низко- и высокоустойчивых к гипоксии лиц при воздействии физических факторов высокогорья.
2. Выяснить характер вариаций фосфолипидной структуры плазматических мембран крыс в условиях высокогорья.
3. Определить типы мессенджерного ответа в группах крыс различающихся по устойчивости к гипоксии.
4. Изучить гликолипидную структуру мембран у низко- и высокоустойчивых к гипоксии крыс в условиях холода.
5. Выявить групповые особенности термодинамических параметров эритроцитарных мембран при моделировании экспозиции бислоя в термокамере.

## Научная новизна и практическая значимость работы

Теория адаптации дополнена новыми представлениями о специфических для отдельных внутривидовых групп перестройках в мембранах и изменениях в окислительном гомеостазе. Показано, что индивидуальная устойчивость к гипоксической гипоксии связана с особенностями фосфолипидной реорганизации мембран, ее фосфоинозитидного состава. Впервые получены данные о вариативных типах рецепторных ганглиозидов, цереброзидов и сульфатидов в ткани мозга крыс, различающихся по устойчивости к гипоксии. Впервые продемонстрированы различия термодинамических параметров эритроцитарных мембран в группах крыс различающихся по устойчивости к гипоксии.

Для отдельных внутривидовых групп выявлены вариации интенсивности процессов ПОЛ и активности антиоксидантной защиты в острый период адаптации в высокогорье. Обнаружено, что для групп с низким уровнем устойчивости к гипоксии для данного периода характерно нарушение баланса между скоростью образования и выведения свободных радикалов из организма. Антиоксидантный потенциал низкоустойчивых к гипоксии лиц уступал аналогичному показателю для высокоустойчивых к гипоксии добровольцев.

Результаты работы и практические предложения использованы для методических разработок к темам «Oxidative stress and eythrocytes’ metabolism” (4-й семестр – клиническая биохимия)“ Lipid peroxidation (LPO) and oxidative stress”, (3-й семестр – биохимия) ‘Flip-flop mechanism of membrane lipids decomposition as predictors of phagocytosis and apoptosis” (3-й семестр – патологическая физиология) в Международной Высшей Школе Медицины Кыргызстана (г. Бишкек) и на кафедре зоологии, физиологии человека и животных факультета Биологии КНУ им. Ж. Баласагына (г. Бишкек) по курсу "Гомеостаз" для 1-го года обучения в магистратуре.

## Основные положения, выносимые на защиту

1. Группы крыс различающихся по устойчивости к гипоксии имеют вариативные типы мембранного ответа на воздействие физических факторов высокогорья.
2. Внутривидовые типовые показатели мембранной организации и окислительного гомеостаза детерминируют индивидуальную резистентность к гипоксической гипоксии.

## Личный вклад соискателя

Автором диссертации выполнен информационный поиск, разработаны теоретическая концепция и рабочие гипотезы, организованы высокогорные экспедиции, проведено моделирование экстремальных состояний, дана интерпретация полученным результатам, подготовлены публикации.

## Апробация

Материалы исследования были доложены на конференции “Актуальные эколого-гигиенические проблемы здоровья населения”, г. Бишкек (Кыргызстан), 2008 г; на ежегодной конференции молодых ученых КНУ им. Ж. Балаласагына “Старт в науку”, г. Бишкек (Кыргызстан), 2006 г и 2009 г; на Всероссийской конференции (с международным участием) "Медико-физиологические проблемы экологии человека", г. Ульяновск (Россия), 2007 г и 2009 г; на ежегодной научной конференции КРСУ, г. Бишкек (Кыргызстан), 2007 г и 2015 г.

## Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ.

## Структура и объем работы

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав и выводов. Список литературы включает 164 наименования, в том числе 50 зарубежных источников. В работе имеются 8 таблиц, 7 рисунков и 2-е схемы.

# МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Общий план и объем выполненных работ.** Настоящая работа выполнена в два этапа и включала в себя исследования на человеке и эксперименты на животных. Исследования на человеке проведены в условиях среднегорья (Иссык-Куль, 1700 м) и высокогорья (пер. Калмак-Ашу, 3400 м) с участием 72 добровольцев – мужчин, в возрасте 18-20 лет. Эксперименты на животных выполнены в лаборатории клеточной физиологии Института горной физиологии НАН КР (г. Бишкек, Кыргызстан) и на высокогорной базе Института горной физиологии НАН КР (Центральный Тянь-Шань, перевал Туя - Ашу; 3200 м над ур. м.; июль - август). В качестве экспериментальных животных были использованы половозрелые белые лабораторные крысы обоего пола массой 140-160 г. Всего 265 крыс.

При выяснении роли и механизмов участия мембранной организации и окислительного гомеостаза в детерминации индивидуальных особенностей резистентности к экстремальным факторам среды выполнены следующие серии экспериментальных работ:

1. Изучение показателей окислительного гомеостаза и резистентности эритроцитов в условиях среднегорья (1700 м) и высокогорья (3400 м) у лиц с различным уровнем устойчивости к гипоксии.
2. Определение физической работоспособности крыс с различной устойчивостью к гипоксии при 90-дневной адаптации в горах (3200 м).
3. Исследование типов фосфолипидной реорганизации эритроцитарных мембран крыс с различной устойчивостью к гипоксии в условиях высокогорья (3200 м; 90 суток).
4. Изучение мессенджерного ответа и морфологических особенностей мозга в группах крыс с различной устойчивостью к гипоксии в условиях барокамерной гипоксии (6000 м; 30 суток).
5. Анализ количественных изменений рецепторных гликолипидов у крыс при 30-ти суточной адаптации к температуре 4°С.
6. Анализ термодинамических параметров бислоя эритроцитов при экспозиции мембран в термокамере (в диапазоне температур от 00 C до +500C) .

**Функциональные тесты.** Для определения гипоксической резистентности организма добровольцев, испытуемым предъявляли дозированный тест Флека (Махновский В.П., 2005). Суть теста заключалась в оценке времени, в течение которого испытуемые дышали воздухом с низким парциальным давлением кислорода ("гипоксическая смесь"; PO2=92 мм Hg), до субъективного отказа.

Пробу на физическую работоспособность крыс – поднятие груза, проводили по методике С.В. Сперанского (Короткевич И.Г., 2008). Устойчивость организма животных к гипоксии оценивали по способности животных находится на “высоте” 11000 м (KugimiyaT. et al., 1984). Учитывалось время в течение которого крыса способна находиться на "высоте" 11000 м. над ур.м. до перехода в боковое положение. После этого давление в камере выравнивалось до атмосферного. Крыс, выдерживающих экспозицию в камере более 8-ми минут относили к высокоустойчивым, а выдерживающих менее 3-х минут – к низкоустойчивым, в интервале 3-8 минут (промежуточная группа) – к среднеустойчивым. Методика позволяет разделить животных на группы с наименьшим разбросом данных.

**Методики изучения мембранной организации.** Гомогенизированную ткань, содержащую неочищенные фракции клеточных мембран наслаивали на ступенчатый градиент сахарозы и центрифугировали в течение 2 ч при 53000g (ультрацентрифуга “MOM3170” (Венгрия)). Плазматические слои отбирали для извлечения и разделения фосфолипидов и ганглиозидов в тонком слое силикагеля на пластинах “SilufolUV254” (Чехия), а также мембраны эритроцитов для ИК-спектального анализа на Спектрофотометре “Specord M80”(Германия) (Финдлей Дж. и соавт., 1990; Овсепян Л.М. и соавт., 2006; Рыскулова С.Т., 1986).

**Определение показателей окислительного гомеостаза.** Материал для исследования (кусочки головного мозга и кровь) после иссечения отмывали от крови 0,9% раствором хлорида натрия и погружали для хранения в жидкий азот. Состояние ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в крови (Орехович В.Н., 1977; Антонова К.В. и соавт., 2003). Для определения активности СОД эритроцитов за основу взят модифицированный метод Чумакова В.Н. (1977).

**Статистическая обработка полученных данных.** Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с помощью компьютерных программных пакетов Microsoft Excel. Вычисляли среднее значение (М), ошибку средней величины (m). Разницу средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента и вероятности p, которую признавали статистически значимой при p<0,05. Данные для конкретных экспериментальных точек в каждом независимом определении получали в шести-двенадцатикратной повторности.

# ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА И РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ В УСЛОВИЯХ СРЕДНЕ- И ВЫСОКОГОРЬЯ

В данном разделе представлены данные изучения динамики изменения концентрации в плазме малонового диальдегида – МДА, как индикатора уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ), активности супероксиддисмутазы – СОД, как индикатора эффективности антиоксидантной защиты, а также гемолиза эритроцитов в кислой и осмотической среде, для оценки перекисной резистентности эритроцитов. Эксперименты проведены на человеке (мужчинах 18-20 лет), которые были предварительно разделены на две группы: низкоустойчивые к гипоксии лица (n = 42) и высокоустойчивые к гипоксии лица (n= 30).

Как видно из таблицы 1, в условиях среднегорья (1700 м над ур.м), на 2-е и 7-е сутки после подъема данной группы лиц происходило статистически значимое увеличение концентрации МДА в плазме крови на 90% и 100% соответственно по сравнению с низкогорным контролем (760 м над ур.м), с постепенным снижением концентрации МДА и к 15-м суткам адаптации концентрация МДА в плазме уже статистически значимо не отличалась от соответствующего показателя в низкогорье: 0,40 ± 0,08 нмоль/мл , 0,25 ± 0,07 (t=1,4; p >0,01) соответственно. На 25-сутки адаптации показатель МДА у данной категории лиц статистически значимо не отличался от контрольного показателя (t = 1,1; p > 0,1) (табл.1).

В течение всех сроков адаптации к среднегорью активность СОД статистически достоверно не отличалась от соответствующего показателя в низкогорье (табл.1).

**Таблица 1.** Концентрация МДА и активность СОД в плазме крови низкоустойчивых к гипоксии лиц в условиях средне- и высокогорья (p - критерий Стьюдента и точки его распределения)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Сроки наблюдения**  **(сутки)** | | **Низкоустойчивые к гипоксии лица (n=42)** | |
| **MДА** (нмоль/мл)  (M ± m) | **СОД** (ед.акт/мл)  (M ± SD) |
| **760 м** над ур.м. (контроль) | | 0,25 ± 0,07 | 58,9 ± 6,0 |
| **1700 м** над ур.м. | 2-е сутки  7-е сутки  15-е сутки  25-е сутки | 0,48±0,10 ( p = 0,01)\*  0,50± 0,11 (p = 0,01)\*  0,40±0,08 (p = 0,1)  0,30 ± 0,12 ( p = 0,1) | 61,0± 4,5 (p> 0,1)  60,2± 3,8 ( p > 0,1)  60,5± 6,0 ( p > 0,1)  59,2± 5,3 (p > 0,1) |
| **3400 м** над ур.м. | 2-е сутки  7-е сутки  15-е сутки  25-е сутки | 1,42± 0,12 (p < 0,001)\*  1,42± 0,07 (p < 0,001)\*  1,17± 0,11 (p < 0,001)\*  0,80± 0,11 (p < 0,001)\* | 56,0±2,5 (p= 0,02)\*  54,4±3,8 (p < 0,001)\*  49,8±5,4 (p < 0,001)\*  48,5±4,8 (p < 0,001)\* |

где \* - статистически значимое отличие от контрольного показателя

В условиях условия высокогорья (3400 м над ур.м) в острую фазу адаптации к высокогорью у низкоустойчивых к гипоксии лиц концентрация МДА значительно превышала соответствующий показатель, как в контроле, так и в среднегорье на 468 и 376 % соответственно (t=10.1, p < .001; t=4.0, p< .001). На 7-й день наблюдения нами была отмечена тенденция к снижению концентрации МДА к плазме (t=1,92,p=0.1), которая продолжалась до 15-х суток адаптации к высокогорью. К концу эксперимента (25-м суткам) показатель концентрации МДА в плазме лиц низкоустойчивых к гипоксии снизился до 0,80 ± 0,11 нмоль/мл, но статистически достоверно превышал контрольный показатель в 3,2 раза (t=4.6, p < .001) (табл.1).

Статистически достоверное уменьшение активности СОД по сравнению с контрольным показателем наблюдалось нами, начиная со вторых суток данного эксперимента, и продолжалось до 25-х суток адаптации, достигая значения 48,5 ± 4,8 против 58,9 ± 6,0 в контроле (t=7,8; p < 0,001) (табл. 1).

Как видно из таблицы 2, в условиях среднегорья (1700 м над ур.м), на всех сроках адаптации к среднегорью у данной группы лиц не отмечалось статистически значимых изменений концентрации МДА в плазме крови по сравнению с низкогорным контролем (760 м над ур.м). В то время как активность СОД имело тенденцию к повышению и к концу эксперимента на 25-е сутки составила 72,3 ± 4,3 ед.акт/мл, что на 10% превысило контрольные показатели.

**Таблица 2.** Концентрация МДА и активность СОД в плазме крови высокоустойчивых к гипоксии лиц в условиях средне- и высокогорья (p - критерий Стьюдента и точки его распределения)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Сроки наблюдения**  **(сутки)** | | **Высокоустойчивые к гипоксии лица (n = 30)** | |
| **MДА** (нмоль/мл)  (M ± m) | **СОД** (ед.акт/мл)  (M ± SD) |
| **760 м** над ур.м. (контроль) | | 0,19 ± 0,24 | 66,0 ± 5,0 |
| **1700 м** над ур.м. | 2-е сутки  7-е сутки  15-е сутки  25-е сутки | 0,34±0,40 (p > 0,1)  0,41±0,33 (p = 0,1)  0,30±0,28 (p > 0,1)  0,28±0,32 (p > 0,1) | 67,0±6,2 (p> 0,1)  69,0 ± 6,5 (p > 0,1)  71,3±5,0 (p < 0,001)\*  72,3±4,3 (p < 0,001)\* |
| **3400 м** над ур.м. | 2-е сутки  7-е сутки  15-е сутки  25-е сутки | 1,11± 0,07 (p < 0,001)\*  1,05±0,18 (p < 0,001)\*  0,69±0,11 (p = 0,02)\*  0,47± 0,22 (p = 0, 05)\* | 72,4± 4,5 (p< 0,001)\*  73,7±5,2 (p < 0,001)\*  78,2± 6,0 (p < 0,001)\*  84,7± 6,8 (p < 0,001)\* |

где \* - статистически значимое отличие от контрольного показателя.

В условиях условия высокогорья (3400 м над ур.м)в острую фазу адаптации к высокогорью у высокоустойчивых к гипоксии лиц концентрация МДА значительно превышала соответствующий показатель, как в контроле, так и в среднегорье на 484 и 226 % соответственно. С 7-го дня наблюдения, нами было отмечено устойчивое снижение концентрации МДА в плазме до 25-х суток адаптации к высокогорью, и к концу эксперимента составил 0,47 ± 0,22 нмоль/мл. Необходимо отметить, что концентрация МДА в плазме крови высокоустойчивых к гипоксии лиц на 25-е сутки пребывания на высокогорье оставалась статистически достоверно выше контрольного показателя в 2,5 раза (t = 2,0; p = 0, 05) (табл.3). Статистически достоверное увеличение активности СОД по сравнению с контрольным показателем наблюдалось нами, начиная со вторых суток данного эксперимента, и продолжалось до 25-х суток адаптации, достигая максимального значения 84,7 ± 6,8 против 66,0 ± 5,0 ед.акт/мл контроле (t = 9,8; p < 0,001)(табл.2).

При сравнительном анализе динамики изменения окислительного гомеостаза и гемолитической устойчивостью эритроцитов в группах низко-и высокоустойчивых к гипоксии лиц нами было отмечено, что статистически значимые различия между группами проявляются только в условиях высокогорья ( 3400 м над ур.моря).

Динамика изменения концентрации МДА в группах низкоустойчивых и высокоустойчивых лиц была однонаправленной в сторону ее увеличения в плазме крови как в среднегорье, так и высокогорье. На 2, 7 и 15 сутки концентрация МАД в плазме крови была статистически достоверно выше контрольной группы в обеих группах. В среднегорье (1700 м над ур.моря) у лиц обеих групп показатели МДА статистически значимо не отличались от контрольной группы, в то время как на высокогорье (3400 м над ур.моря) на 25 сутки мы констатировали высокие уровни концентрации МДА в плазме крови у лиц обеих групп, которые превышали показатели контроля в 3, 2 раза (низкоустойчивые) и в 2,3 раза (высокоустойчивые). Высокоустойчивые к гипоксии лица показывали значительно меньшие концентрации МДА в плазме крови в острую фазу адаптации (1-7 сутки), и следовательно, большую резистентность к окислительному стрессу. К 15 дню адаптации к условиям высокогорья эта тенденция между группами нивелировалась.

Показатели динамики изменения СОД в типированных группах на высоте 3400 м показывали разнонаправленный характер: так в группах низкоустойчивых к гипоксии лиц наблюдалось статистически достоверное уменьшение активности СОД по сравнению с контрольным показателем, начиная со вторых суток адаптации к высокогорью , и продолжалось до 25-х суток адаптации, достигая значения 48,5 ± 4,8 против 58,9 ± 6,0 в контроле (t=7,8; p < 0,001). В то время как в группы высокоустойчивых к гипоксии лица показывали обратную реакцию - статистически достоверное увеличение активности СОД по сравнению с контрольным показателем, начиная со вторых суток данного эксперимента, и продолжалось до 25-х суток адаптации, достигая максимального значения 84,7 ± 6,8 против 66,0 ± 5,0 ед.акт/мл контроле (t = 9,8; p < 0,001).

Перекисная резистентность эритроцитов, определяемая по степени гемолиза в кислой среде гиалуровой кислоты и в нейтральной среде 0,9% раствора хлорида натрия в группе низкоустойчивых и высокоустойчивых к гипоксии лиц показала следующую динамику в условиях высокогорья:

В группах как низкоустойчивых, так и высокоустойчивых к гипоксии лиц на всех этапах наблюдения мы отмечали однонаправленную динамику- статистически значимое увеличение гемолизированных эритроцитов в острую фазу адаптации (2-7 сутки), с последующим снижением их числа к 25-м суткам адаптации, но оставаясь статистически выше контрольной пробы как в растворе гиалуровой кислоты, так и в нейтральном гипотоническом растворе соли. Но нами также было отмечено и вариативное различие между группами – высокоустойчивые к гипоксии лица имели на 30-59% меньшую амплитуду изменений, чем низкоустойчивые к гипоксии лица.

Нами была установлена прямая статистически значимая корреляционная связь между концентрацией МДА в плазме крови и числом гемолизированных эритроцитов как при гиалуровом, так и солевом гемолизе ( r = + 0,52; t < 0,01|| r = + 0, 42; t < 0,01 соответственно).

Учитывая прямую зависимость между уровнем малонового диальдегида (МДА) и гемолитической устойчивостью эритроцитов, можно предположить, что наблюдающийся в горах сдвиг процесса гликолиза в кислую среду (Агаджанян Н.А., 2002), ведет к инициации процесса ПОЛ и снижению перекисной резистентности мембран в период острой фазы адаптации к условиям высокогорья. Эти данные подтверждаются исследованиями Алтухова Н.Д. и соавт., (2004), где установлено, что выполнение здоровыми людьми велоэргометрической нагрузки сопровождается снижением перекисной резистентности эритроцитов, ухудшением работы антиоксидантной системы (АОС) и накоплением продуктов ПОЛ. Следовательно, здесь усматривается определенная зависимость между усилением липидной пероксидации, изменением структурной целостности и проницаемости мембран с нарушением функции клеток (Тутельян А.В. и соавт., 2003).

# ТИПЫ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

В исследованиях на человеке в условиях высокогорья (3400 м) были выявлены вариативные типы изменения показателей окислительного гомеостаза и связанной с этими событиями резистентности эритроцитов в группах, различающихся по уроню устойчивости к гипоксии. Для того, чтобы разобраться в механизмах этих событий более детально, нами были проведены модельные эксперименты на крысах.

Роль мембранных липидов в качестве субстрата для свободно-радикального окисления не вызывает сомнений (Болдырев А.А., 2002). Это означает, что процессы ПОЛ являются мощными модификаторами мембран, а значит и клеточных функций. Так как адаптивная специализация функций любой клетки сопровождается трансформацией плазматической мембраны за счет молекулярных перестроек бислоя, логично допустить, что подобная специализация может быть закреплена эволюцией в виде генетической программы. Программы этой устойчивости реализуются не только в особенностях функционирования регуляционных, транспортных и эффекторных (мессенджерных) систем, но и в структуре, ответственной за диффузию кислорода, а именно в мембранах эритроцитов.

Выяснение закономерностей и типов ответа мембранных структур на действие адаптогенных факторов высокогорья в группах с различной устойчивостью к гипоксии способна внести ясность в механизмы, обуславливающие те или иные индивидуальные особенности резистентности к экстремальным факторам.

**Работоспособность и фосфолипидная реорганизация.** Предварительные эксперименты с функциональными пробами выявили, что у высокоустойчивых и среднеустойчивых групп животных, в отличие от низкоустойчивых, к концу адаптации к высокогорью (3200 м., 90 суток, июль-август) повысилась физическая работоспособность **(рис. 1)**. В основе этих функциональных различий лежат структурные, метаболические и биоэнергетические особенности, которые, в свою очередь, могут определяться особенностями клеточных мембран.

Действительно, видно **(рис. 2** и **3)**, что адаптационная модификация фосфолипидного состава эритроцитарных мембран у крыс с различной устойчивостью к гипоксии в горах имеет групповые отличия. Наиболее существенны изменения у высокоустойчивой группы: появляются лизоформы фосфатидилхолина (lyso-PC) и фосфатидилэтаноламина (lyso-PEA), свидетельствующие о глубокой молекулярной модуляции эритроцитарных мембран (Rigoni M. et al., 2005).

**Рис.1. Изменение физической работоспособности крыс с различной устойчивостью к гипоксии при адаптации в высокогорье (3200 м).** По оси ординат – средняя масса поднятого крысой груза (в граммах); по оси абсцисс – продолжительность адаптации, в днях; (n = 6); \* - p< 0,05.

**Рис. 2. Изменение состава фосфолипидов (% к общим липидам) в эритроцитарных мембранах крыс с низкой устойчивостью к гипоксии (n= 6) при адаптации в высокогорье (3200 м; 90 дней).** Обозначения: по оси ординат – в % к общим мембранным фосфолипидам; по оси абсцисс - классы фосфолипидов: PC – фосфатидилхолин, Lyso-PC – его лизоформа, PEA – фосфатидилэтаноламин, Lyso-PEA – его лизоформа, SM – сфингомиелин, PI – фосфатидилинозитол, PS – фосфатидилсерин, PA – фосфатидная кислота.

**Рис. 3. Изменение состава фосфолипидов (% к общим липидам) в эритроцитарных мембранах крыс с высокой устойчивостью к гипоксии (n=6) при адаптации к условиям высокогорья (3200 м; 90 дней).** Обозначения: те же, что и на рис. 4.

Кроме того, для двух групп характерно повышение содержания фосфатидилинозитола (PI) – источника вторичных внутриклеточных мессенджеров, являющихся активаторам и инициаторами многих внутриклеточных процессов: фосфорилирование клеточных белков, биосинтез новых структур, ферментов, активация генома и многих других (Chun J., 2006; Baldanzi G. et al., 2010). Учитывая важность PI – уникального мембранного фосфолипида, способного к многократному фосфорилированию (Dinkel C. et al., 2001), мы провели серию экспериментов по выявлению индивидуальных различий фосфоинозитидного ответа в группах крыс с различной устойчивостью к гипоксии.

**Мессенджерный ответ.** Адаптационные эффекты длительного воздействия высотной гипоксии изучали в барокамере («высота» 6000 м; 6 часов в сутки; 30 дней). В ткани мозга и печени крыс определяли компоненты фосфоинозитидной мессенджерной системы: фосфатидилинозитол (PI) и полифосфоинозитиды (poly-PI): фосфатидилинозитол-4-фосфат (PIP) и фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP2).

Известно, что низкоустойчивые к недостатку кислорода крысы, по сравнению с высокоустойчивыми, характеризуются менее экономичным расходованием кислорода, имеется ввиду что на единицу массы ткани, в единицу времени животные этой группы тратят его больше. Различия в метаболизме сочетаются с различной стратегией адаптации к воздействию физических факторов среды. (Лукьянова Л.Д., 1991).

Логично ожидать, что в этих группах будут различаться и компоненты мессенджерной регуляции приспособления. И, действительно, в мембранах мозга высокоустойчивых крыс произошло более существенное, чем у низкоустойчивых крыс повышение содержания PI на 3-и сутки адаптации в барокамере - 121,0±5,6% (p<0,05) и 116,2±14,4% (p<0,05) соответственно. На 7-е и 30-е сутки экспозиции уровень PI в обеих группах был близок к контрольному, как в ткани мозга, так и в печени**(рис. 4 )**.

**Рис. 4. Уровни фосфатидилинозитола в ткани мозга низко – и высокоустойчивых крыс при экспозиции в барокамере (6000 м над у. м., 6 ч/сут., 30 дней).** Обозначения: по оси ординат - % от контроля; по оси абсцисс – дни экспозиции; n = 6.

Для полифосфоинозитидов мозга также отмечалось незначительное повышение содержания на 3-е, 7-е и 30-е сутки. В печени наблюдалась более сложная картина **(рис. 5 и 6).** У высокоустойчивых животных на 3-и сутки тренировки уровень PIP составил 8,2 мкгP/г ткани, в контрольной группе - 6,4 мкгP/г ткани (p<0,02), а PIP2  - 8,0 мкгP/г ткани, в контроле - 6,2 мкгP/г ткани (p<0,05). На 7-е сутки содержание полифосфоинозитидов у высокоустойчивых крыс было несколько выше по сравнению с низкоустойчивыми. К 30-м суткам уровень PIP составил 8,1 и 9,1 мкгP/г ткани, в контроле - 6,4 и 7,4 мкгP/г ткани (p<0,05 и p<0,05) у высоко - и низкоустойчивых животных соответственно.

У высокоустойчивых крыс содержание PIP2 повысилось до 8,1 мкгP/г ткани (p<0,02). В низкоустойчивой группе не наблюдалось значительных изменений в содержании PIP2  во все сроки тренировки, что наводит на мысль о более существенных сдвигах мессенджерного ответа у высокоустойчивых к гипоксии крыс.

В низкоустойчивой группе не наблюдалось существенных колебаний содержания poly-PI во все сроки тренировки, в то время как у высокоустойчивых животных уровень poly-PI к 3-м и 30-м суткам повышался. Это позволяет говорить о наиболее интенсивном фосфоинозитидном ответе высокоустойчивых крыс. Очевидно, эти различия в модуляции уровней предшественников вторичных мессенджеров сказываются на формировании эффекторного ответа клеток и, следовательно, на индивидуальных (типовых) клеточных приспособительных возможностях.

Экспериментальный материал представленный в данном разделе свидетельствует о различной стратегии приспособительных модификаций фосфоинозитидных источников мессенджеров клетки у крыс с неодинаковой устойчивостью к гипоксии, что подтверждает известное положение о возможности формирования индивидуальных адаптационных моделей в ответ на идентичное возмущающее действие (Малкин В.Б. и соавт., 1996).

**Рис. 5. Содержание полифосфоинозитидов в печени низкоустойчивых к гипоксии крыс, при барокамерной тренировке (6000 м над ур. м.; 6 ч/сутки; 30 суток).** Обозначения: по оси ординат – микрограммы фосфоинозитидного фосфора на грамм ткани; по оси абсцисс – дни тренировки; *PIP* – фосфатидилинозитол-4-фосфат; *PIP2* - фосфатидилинозитол-4,5-фосфат; n=6; \* -p< 0,05; \*\* -p< 0,02.

**Рис. 6. Содержание полифосфоинозитидов в печени высокоустойчивых к гипоксии крыс, при барокамерной тренировке (6000 м над ур. м.; 6 ч/сутки; 30 суток).** Обозначения: те же, что и на рис. 5.

**Изменения уровней рецепторных гликолипидов при адаптации к холоду.** Роль рецепторной части мембран, в частности, гликолипидов и сульфатидов, в формировании процесса приспособления к экстремальным факторам горной среды остается практически не изученной (Аврова Н.Ф. и соавт., 1993; Katzir H. et al., 2010). В первую очередь, нас интересовало рецепторное звено мембраны, ответственное за передачу влияний внешнего агониста в толщу мембраны и дальше в клетку.

В связи с этим мы задались целью установить количественные и временные изменения гликолипидов при адаптации, а также их возможные различия в группах животных с различной устойчивостью к гипоксии. В **таблице 3** показано, что концентрация всех классов гликолипидов в ткани мозга меняется при адаптации к +4°С довольно быстро – в течение 6 часов экспозиции животных. Эти изменения, как и следовало ожидать, транзиторные, поскольку в последующие сроки экспозиции их содержание имеет тенденцию возвращения к исходным величинам. Групповые различия в адаптивных сдвигах этих параметров заключались в снижении уровня ганглиозидов у низкоустойчивых к гипоксии животных, по мере увеличения сроков экспозиции к +4°С; в этой группе при 6-ти часовой экспозиции значительно падает содержание цереброзидов. Увеличение количества сульфатидов в этой группе становится заметным только через 3-е суток экспозиции, тогда как у высокоустойчивых к гипоксии крыс это происходит уже через 6 часов.

**Таблица 3. Гликолипиды в мозге крыс с различной устойчивостью к гипоксии при адаптации к температуре 4°С.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Время экспозиции при 4°С** | | **Ганглиозиды, мкг/г** | **Цереброзиды, мг/г** | **Сульфатиды, усл. ед./г** |
| **контроль** | **Н**  **В** | 320± 20,7  353± 32,5 | 1,56±0,14  1,28±0,19 | 53,5±18,5  112,3±23,2 |
| **6 час.** | **Н**  **В** | 286±7,30  238±40,8 \* | 0,64±0,08 \*  1,56±0,14 | 39,2±2,4  98,4±13,0 |
| **3 сут.** | **Н**  **В** | 268±21,3  347±19,4 | 1,45±0,12  3,15±0,45 | 105,8±11,4 \*  121,9± 25,6 |
| **30 сут.** | **Н**  **В** | 250±30,3 \*  394±15,1 | 2,81±0,21 \*  3,02±0,23 \* | 79,8±14,4  116,6±18,0 |

Примечание*:* Н -,В – низко -, и высокоустойчивые к гипоксии крысы. Показано различие с контролем при p< 0,05; n=6.

Быстрое падение содержания ганглиозидов (через 6 часов) при экспозиции крыс к пониженной температуре, возможно, связано с их приспособительной деструкцией и последующим синтезом рецепторных компонентов de novo, адекватных новым условиям. Это подтверждается возвращением их уровня к норме в последующие сроки адаптации.

Представляют интерес данные о различной динамике количества гликолипидов в зависимости от устойчивости животных к гипоксии и, в частности, более медленное восстановление содержания ганглиозидов в группе низкоустойчивых крыс. Получены доказательства того, что гипоксическая устойчивость формируется не только в функциональных системах организма и фосфолипидной структуре эритроцитарных мембран, но и в рецепторных компонентах плазматической мембраны мозга.

В пользу этого положения свидетельствует то, что восстановление исходного содержания ганглиозидов у низкоустойчивых к гипоксии крыс происходит медленнее. Эти первые положительные результаты говорят о том, что изучение адаптационной модуляции рецепторной части мембран нуждается в дополнительных исследованиях, касающихся как влияния различных высот на рецепторные гликолипиды, так и воздействия последних на эффекторный ответ клетки (Zufall F. et al., 2000).

**Термодинамические характеристики мембран эритроцитов.** Выявленные в группах крыс с разной устойчивостью к гипоксии изменения фосфолипидного и гликолипидного спектров клеточных мембран, подтверждают факт связи устойчивости к гипоксической гипоксии с уровнем модуляции молекулярного состава мембран. Логично предположить, что фосфолипидная реорганизация может приводить к структурным и функциональными перестройкам в мембранах, специфическим для групп с разной устойчивостью к гипоксии.

С целью идентификации индивидуальных особенностей липидно-белковой структуры бислоя было проведено изучение термодинамических характеристик эритроцитарных мембран с помощью метода инфракрасной (ИК) спектроскопии (Рыскулова С.Т., 1986). Метод основан на анализе интенсивности трансмиссии электромагнитных волн инфракрасного диапазона химическими связями фосфолипидных компонентов клеточных мембран и позволяет получать *интегральную* количественную информацию о состоянии липидного бислоя.

При изучении термодинамических характеристик мембран снимались ИК-спектры бислоя в температурном диапазоне от 0 °С до +50 °С, с шагом +5 °С. В физиологическом диапазоне (с +20 °С до +40 °С) шаг составлял 2 °С.

Установлено, что различия фосфолипидного состава в группах с разной устойчивостью к гипоксии приводят к вариациям термодинамических характеристик эритроцитарных мембран. Уместно сказать, что фоновые термодинамические параметры по СН2–группам липидов у низко –, и высокоустойчивых к гипоксии крыс сходны, но есть особенные для каждой группы локальные фазовые переходы.

На **рисунке 7.** представлены термодинамические характеристики симметричных колебаний СН2-групп в жирно-кислотных цепях фосфолипидов эритроцитарных мембран в низкогорье на 3-и сутки, 30-е и 75-е сутки адаптации крыс в высокогорье (3200 м).

На 3-и сутки в обеих группах появляются ярко выраженные фазовые переходы с началом в пределах 17,3 ºС. Под фазовым переходом здесь понимается появление неупорядоченных структур в бислое - *кластеров.* Поскольку фазовые переходы,

инициируемые температурой, являются объективной характеристикой структуры бислоя ( Болдырев А.А., 2001), у нас есть все основания говорить о различной структурной организации эритроцитарных мембран в группах с различной устойчивостью к недостатку кислорода и при адаптации к высокогорью.

**Рис. 7. Частота колебаний симметричных СН2-групп фосфолипидов эритроцитарных мембран у крыс с различной устойчивостью к гипоксии после адаптации в высокогорье (3200 м). А-контроль(низкогорье, 760 м); Б-адаптация в течение 3 дней; В-адаптация в течение 30 дней; Г-адаптация в течение 75 дней.** Обозначения: по оси ординат – частота поглощения, по оси абсцисс – температура инкубации в °С;  **Н- низкоустойчивые (к гипоксии крысы); В- высокоустойчивые (к гипоксии крысы)**

В отличие от фонового трехступенчатого фазового перехода на 3-и сутки адаптации, в группе высокоустойчивых крыс наблюдаются две ступени. Низкоустойчивая к гипоксии группа имеет одну плохо выраженную и две явно выраженные ступени фазового перехода. В группе высокоустойчивых крыс двухступенчатый фазовый переход сменяется трехступенчатым, с достаточно большим плато - 30-40 ºС (рис. 7).

В группе низкоустойчивых к гипоксии животных интенсивность трансмиссии бислоя начинает приближаться к фоновым величинам, тогда как у высокоустойчивых крыс продолжаются существенные локальные фазовые переходы. Известно, что симметричные колебания жирно-кислотных структур способствуют образованию кластеров (Болдырев А.А., 2001) и, следовательно, к повышению проницаемости для гидрофильных веществ. Как раз этот признак более свойственен на 75-й день адаптации высокоустойчивым к гипоксии животным, чем низкоустойчивым (рис. 7).

Спектральный анализ показал также, что при температурной инкубации мембран от 0º С до +50º С разные группы имеют свои температурные диапазоны, в которых сохраняется их параметры. У высокоустойчивых крыс имеется более широкий температурный диапазон, в котором сохраняются исходные термодинамические характеристики.

Вариации термодинамических параметров (частота симметричных колебаний СН2-групп) эритроцитарных мембран отражаются на трансмембранных ферментах, на их активности, и, следовательно, на метаболических и функциональных возможностях эритроцитов. Например, возникающие к 75-у дню адаптации изменения в характере фазовых переходов в низкоустойчивой группе (с +15ºС до +35ºС) сказывается на активности и конформации белковых комплексов (Барышников С.Н., 2008).

Таким образом, спектральные характеристики бислоя эритроцитов свидетельствуют о том, что к 75-м суткам адаптации в высокогорье (3200 м) различная групповая тмодификация липидных структур эритроцитарных мембран ведет к различным типам фазовых переходов. У высокоустойчивых крыс термодинамические характеристики более разнообразны и превосходят по амплитуде трансмиссии инфракрасных волн аналогичные показатели в группе низкоустойчивых к гипоксии животных.

# ВЫВОДЫ

1. В процессе адаптации к условиям высокогорья (3400 м; 25 суток) порог гемолитической резистентности эритроцитов у лиц с пониженной устойчивостью к гипоксии отличен от порога высокоустойчивых к гипоксии лиц. Более высокий уровень гемолиза эритроцитов в первой группе обусловлен снижением активности супероксиддисмутазы на фоне повышения содержания в крови вторичного продукта свободно-радикального окисления липидов - малонового диальдегида (МДА).

2. Реорганизация фосфолипидного состава эритроцитарных мембран у крыс с различной устойчивостью к гипоксии в горах (3200 м; 90 суток) имеет групповые отличия. В высокоустойчивой группе появляются лизоформы фосфатидилхолина (lyso-PC) и фосфатидилэтаноламина (lyso-PEA). Перечисленные признаки не выявляются в группе низкоустойчивых к гипоксии животных.

3. Мессенджерный ответ в тканях мозга и печени крыс для каждой группы животных, различающихся по устойчивости к гипоксии в условиях барокамерной тренировки (6000 м над ур. м.; 6 ч/сутки; 30 суток) имеет свой тип количественного распределения между фосфатидилинозитолом (PI) и полифосфоинозитидами (poly-PI).

4. Для динамики изменения уровней гликолипидов мозга крыс в условиях холода (+40 C; 30 суток) характерно резкое падение содержания ганглиозидов, сульфатидов и церебразидов в первые сутки экспозиции (обе группы крыс). У низкоустойчивых к гипоксии крыс восстановление исходного содержания гликолипидов замедленное, в отличие от ускоренного возврата в высокоустойчивой.

5. В мембранах эритроцитов низкоустойчивых к гипоксии крыс после пребывания в высокогорье (3200 м; 90 суток) отмечается значительный уровень кластеризации мембран. В этой группе фазовые переходы в бислое имеют более низкий температурный порог. У высокоустойчивых крыс отмечается более широкий температурный диапазон, в котором сохраняются исходные термодинамические характеристики по сравнению со средне - и низкоустойчивыми к гипоксии животными.

# Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Жапаралиева Ч.О.** Особенности термодинамических характеристик эритроцитарных мембран у крыс с различной устойчивостью к гипоксии [Текст] / Ч.О. Жапаралиева // Вестник КНУ имени Ж.Баласагына.-2009.- С.102-104.
2. **Жапаралиева Ч.О.** Фосфолипидная рекомпозиция мембран крыс с различной устойчивостью к гипоксии [Текст] / Ч.О. Жапаралиева // Вестник КНУ им. Ж.Баласагына.-2010.-№4.-С.64-104.
3. **Жапаралиева Ч.О.** Окислительный гомеостаз и функциональные показатели у крыс в условиях высокогорья при коррекции α-липоевой кислотой [Текст] / А.А. Вишневский, Г.А. Джантаева, Ч.О. Жапаралиева// Авиакосмическая и экологическая медицина.-2011.- Т.55, Вып. 3.- С.73-77.
4. **Жапаралиева Ч.О.** Использование α-липоевой кислоты для предотвращения оксидантного стресса при физических нагрузках [Текст] /А.А.Вишневский, Ч.О. Жапаралиева, Г.А. Джантаева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.- 2011.- №11.- С.55-59.
5. **Жапаралиева Ч.О.** Гормональный и мессенджерный ответ при экстремальных состояниях [Текст] / А.А.Вишневский, Ч.О.Жапаралиева // Ульяновский медико-биологический журнал.- 2011.-№3.-С.109-116.
6. **Жапаралиева Ч.О.** Оксидативные, фосфоинозитидные и морфологические особенности индивидуальной резистентности к гипоксии [Текст] /А.С.Шаназаров, Ч.О.Жапаралиева, А.А.Вишневский //Известия НАН КР.-2011.-№4.-С.96-101.
7. **Жапаралиева Ч.О.** Изменения мембран эритроцитов и некоторых морфофункциональных особенностей головного мозга в условиях гипоксической гипоксии в группах крыс с различной устойчивостью к гипоксии [Текст] / Ч.О.Жапаралиева, И.П. Мухамедова, А.А.Вишневский // Ульяновский медико-биологический журнал.- 2012.-№1.-С.57-63
8. **Жапаралиева Ч. О***.*Мембранная организация в группах крыс с различной устойчивастью к гипоксии [Текст]/Ч.О.Жапаралиева // Вестник КНУ им. Ж.Баласагына.-2013.- специальный выпуск.- С.26-29.
9. **Жапаралиева Ч.О.** Фосфолипидная рекомпозиция мембран в группах крыс с различной устойчивостью к гипоксии [Текст] /Ч.О.Жапаралиева// Тезисы докладов “Старт в большую науку” НАН КР-Бишкек 2013. С.122-123.
10. **Жапаралиева Ч.О**. Молекулярные особенности групповой устойчивости крыс к гипоксии // Медицина Кыргызстана- 2014. №5. - С.40-42.

# КОРУТУНДУ

Жапаралиева Чолпон Оморбековнанын “Бийик тоо аймактардын физикалык факторлорунун таасир этүү шарттарында мембраналардын түшүлүштөрүнүн жана кычкылдандыруучу теӊ салмактын ар кандай өзгөрүүсүнүн түрлөрү” деген темада биология илимдеринин кандидаты илимий даражасына изденүү үчүн жазылган диссертациясынын корутундусу.

**Негизги сөздөр:** вариативдик түрлөр, бийик тоолуу аймактар, мембраналар, кычкылдандыруучу теӊ салмак.

**Изилдөөнүн объектиси:** 18-20 жаштагы ыктыярдуу 72 эркек киши. Эксперименталдык бөлүгү-265 лабораториялык ак келемиштер.

**Изилдөөнүн максаты:** Келемиштердин бийик тоолуу аймактын кычкылтек жетишсиздигине чыдамдуулук деӊгээлин аныктоодо мембраналардын түзүлүштөрүнүн жана кычкылдандыруучу теӊ салмактын ролун жана катышу механизмдерин тактоо.

**Изилдөө ыкмалары:** лабораториялык ыкмалар.

**Жыйынтыктар жана алардын жаӊылыгы:** Кычкылтектин жетишсиздигине жекече туруктуулугу мембраналардын фосфолипиддик кайра түзүлүү өзгөчөлүгүнө жана анын фосфоинозиддик курамына байланыштуу экени көрсөтүлдү. Биринчи жолу кычкылтектин жетишсиздигине туруктуулугу боюнча айырмаланган келемиштердин ткандарындагы ганглиозиддик, цереброзиддик жана сульфатиддик рецепторлордун вариативдик түрлөрү жөнүндө маалымат алынды. Келемиштер тобунун кычкылтектин жетишсиздигине туруктуулугу алардын эритроцитардык мембраналарынын термодинамикалык параметрлеринин айырмачылыктарына байланыштуу экени биринчи жолу көрсөтүлдү. Түрлөр ичиндеги айрым топтор үчүн бийик тоолуу аймакка ыӊгайланышуусунун эӊ татаал убактысында липиддердин өтө кычкылдануу процесстеринин интенсивдүүлүгүнүн жана антиоксиданттык коргонуусунун активдүүлүгү ар кандай экендиги көрсөтүлду.

**Колдонуу тармактары:** физиология, биохимия.

# РЕЗЮМЕ

диссертации Жапаралиевой Чолпон Оморбековны на тему: «Вариативные типы изменения мембранной организации и окислительного гомеостаза в условиях воздействия физических факторов высокогорья» на соискание ученой степени кандидата биологический наук по специальности:03.03.01-физиология.

**Ключевые слова:** вариативные типы, высокогорья, мембраны, окислительный гомеостаз.

**Объект исследования:** 72 добровольцы, мужчины, в возрасте 18-20 лет. **Экспериментальная часть:** белые лабораторные крысы, 265 животных.

**Цель исследования:** Выяснение роли и механизмов участия мембранной организации и окислительного гомеостаза в детерминации уровня резистентности крыс к высокогорной гипоксии.

**Методы исследования:** лабораторные методы.

**Полученные результаты и их новизна:** Показано, что индивидуальная устойчивость к гипоксической гипоксии связана с особенностями фосфолипидной реорганизации мембран, ее фосфоинозитидного состава. Впервые получены данные о вариативных типах рецепторных ганглиозидов, цереброзидов и сульфатидов в ткани мозга крыс, различающихся по устойчивости к гипоксии. Впервые продемонстрированы различия термодинамических параметров эритроцитарных мембран в группах крыс различающихся по устойчивости к гипоксии.

Для отдельных внутривидовых групп выявлены вариации интенсивности процессов ПОЛ и активности антиоксидантной защиты в острый период адаптации в высокогорье.

**Область применения:** физиология, биохимия.

# SUMMARY

of dissertation of Japaralieva Cholpon Omorbekovna, entitled "Variative types of changes in membrane organization and oxidative homeostasis under conditions of physical factors of high altitude" for the degree of Candidate of Biological Sciences by specialty: 03.03.01, Physiology.

**Keywords:** variative types, high altitude, membranes, oxidative homeostasis.

**Object of the study:** 72 volunteers, male, aged 18-20 years. Experimental part-white laboratory rats, 265 animals.

**Purpose of the study:** Elucidation of the role and participation mechanisms of membrane organization and oxidative homeostasis in the determination of the level of resistance of rats to high altitude hypoxia.

**Methods:** laboratory methods.

**The results and their novelty:** It has been shown that the individual resistance to hypoxic hypoxia is associated with the peculiarities of the reorganization of phospholipid membranes, its phosphoinositide composition. For the first time data on the types of variant receptor gangliosides, cerebrosides and sulfatide in brain tissue of rats with different resistance to hypoxia. For the first time demonstrated the differences of the thermodynamic parameters of erythrocyte membranes in groups of rats differ in their resistance to hypoxia.

For certain groups revealed intraspecific variation of intensity of lipid peroxidation and activity of antioxidant protection in the acute period of adaptation in the highlands.

Scope of application: physiology, biochemistry.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС антиоксидантная система

ИК инфракрасная спектроскопия

МДА малоновый диальдегид

ПОЛ перекисное окисление липидов

СОД супероксиддисмутаза

Lyso-PL лизофосфолипиды

Lyso-PС лизофосфатидилхолин

PI фосфатидилинозитол

PIP фосфатидилинозитол-4-фосфат

РIР2 фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат

poly-PI полифосфоинозитиды (PIP и PIP2)

PC фосфатидилхолин

РЕA фосфатидилэтаноламин

PS фосфатидилсерин

ROS активные формы кислорода (reactive oxygen species)

SM сфингомиелин

Lyso-PEA лизофосфатидилэтаноламин

PA фосфатидная кислота