

Физиологическое обоснование требований к лабораторным моделям для оптимизации параметров скрининга антигипоксической активности с использованием критериев резистентности к экстремальной гипоксической гипоксии

Е.Б. Шустов¹, Н.Н. Каркищенко¹, В.Н. Каркищенко¹,
В.П. Гананольский², М.К. Ржепецкая²

¹ – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Министерства Обороны РФ

Контактная информация: Шустов Евгений Борисович, shustov-msk@mail.ru

Представлены результаты исследования показателей функционального состояния и метаболизма здоровых добровольцев в условиях барокамерного подъема на высоты 3500, 4500, 5000 и 6000 м. Показано, что пребывание на высоте 6000 сопровождается развитием экстремального гипоксического состояния, в формировании которого, кроме специфических симптомов нарушений со стороны ЦНС и избыточной реактивности кислородтранспортных механизмов, играют важную роль неспецифические симптомокомплексы дефицита функционального потенциала нейроэндокринной системы, эндогенной интоксикации, истощения функциональных резервов антиоксидантной системы, нарушений антигенно-структурного гомеостаза, энергетического дисбаланса. Для формирования адекватной биологической модели патологических процессов необходимо выделять 2 типа нарушений резистентности к гипоксии: специфических нарушений метаболизма в нервной ткани, и неспецифических, связанных с процессами в иных органах и тканях.

Ключевые слова: гипоксия, экстремальные состояния, неспецифические механизмы резистентности, биологическое моделирование.

Под термином «гипоксия» (hypoxia – от греч. hupo – ниже и лат. oxy [genium] кислород) понимают недостаточное снабжение тканей организма кислородом или нарушение его утилизации в процессе биологического окисления. Детальное этиопатогенетическое разделение многочисленных вариантов физиологической и патологической гипоксии

предложено А.З. Колчинской [3], которая на основании анализа изменений процесса массопереноса и утилизации кислорода в различных звеньях системы дыхания выделила такие основные типы гипоксических состояний, как: 1) гипоксическая гипоксия, вызванная снижением pO_2 во вдыхаемом воздухе (pIO_2); 2) респираторная гипоксия, сопровождаю-

щаяся снижением pO_2 в альвеолярном воздухе (pAO_2) и артериальной крови (pAO_2) вследствие поражения дыхательных путей и легких при нормальном pIO_2 ; 3) анемическая (гемическая) гипоксия - снижение содержания O_2 в артериальной крови либо из-за уменьшения ее кислородной емкости, либо из-за снижения кислородсвязывающих свойств гемоглобина при нормоксическом pAO_2 ; 4) циркуляторная гипоксия – снижение скорости доставки O_2 кровью к тканям из-за нарушения циркуляции крови; 5) гипоксия нагрузки – снижение pO_2 в тканях и в венозной крови, возникающее в результате повышения нагрузки на систему дыхания вследствие увеличения потребления O_2 усиленно функционирующими клетками; 6) первичная тканевая гипоксия – кислородное голодание, обусловленное повреждением механизмов утилизации кислорода в клетках при нормальном содержании и напряжении O_2 в цитоплазме.

Снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе приводит к развитию артериальной гипоксемии, которая является пусковым механизмом развития гипоксического состояния, вызывая, по меньшей мере, три связанных между собой комплекса явлений. Во-первых, под влиянием гипоксемии возникает рефлекторное увеличение напряжения функции систем, специфически ответственных за транспорт кислорода из окружающей среды и его распределение внутри организма, т.е. гипервентиляция легких, увеличение минутного объема кровообращения, расширение сосудов мозга и сердца, сужения сосудов брюшной полости и мышц. Во-вторых, развивается активация симпатoadреналовой и

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, т.е. стресс-реакция. При незначительном снижении парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе мобилизация аппарата внешнего дыхания и кровообращения способна обеспечить адекватную физиологическим запросам доставку кислорода тканям. Однако в случае более интенсивного снижения парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, недостаточной активации механизмов транспорта кислорода или повышении кислородного запроса тканей, возникает третий комплекс явлений – тканевая гипоксия. Ведущим звеном патогенеза гипоксического состояния становится дефицит энергии, связанный с переходом обмена на менее энергетически выгодный анаэробный путь и нарушение сопряжения процессов окисления и фосфорилирования. Нарушается процесс взаимного окисления – фосфорилирования переносчиков электронов в дыхательной цепи митохондрий. Вслед за нарушением окислительно-восстановительного потенциала переносчиков электронов снижается окислительное фосфорилирование, энергообразование и процесс аккумуляции энергии в макроэргических связях АТФ и креатинфосфата [8]. Ограничивая ресинтез АТФ в митохондриях, острая гипоксия вызывает прямую депрессию функций ряда систем организма, и, прежде всего, ЦНС, миокарда и печени. В интенсивно работающих органах идет усиленный распад гликогена, возникают дистрофические явления, нарастает “кислородный долг” организма. Возникающие изменения еще более усиливаются под влиянием недоокисленных продуктов метаболизма [1].

Несмотря на большой объем выполненных в разные годы исследований [5], механизмы формирования экстремальных состояний при гипоксии в аспекте биомоделирования не изучались. Именно это и послужило **целью** нашей работы – обосновать подходы к биомоделированию экстремальных гипоксических состояний.

Материалы и методы

В проведенных нами 4 сериях исследований была изучена динамика показателей функционального состояния молодых здоровых мужчин в возрасте 20-25 лет при различной выраженности гипоксической гипоксии. Гипоксическую гипоксию моделировали в стационарной барокамере, в которой создавали разрежение, соответствующее высотам 3500, 4500, 5000 и 6000 м. Скорость «подъема» и «спуска» составляла 5-10 м/с, длительность высотной экспозиции – 60-80 мин.

Испытатели после 15 минут пребывания на высоте выполняли клино- и ортостатическую пробу, трехминутную дозированную динамическую физическую нагрузку на велоэргометре мощностью 100 Вт с темпом 60 об/мин, пробу Штанге. Исследовалась сила и статическая выносливость мышц кисти с расчетом коэффициента мышечной выносливости, скорость и вариабельность ПЗМР и СЗМР (по результатам 50 реакций), проводились тесты АСС и Спилберга-Ханина. Рассчитывались вторичные психофизиологические показатели – функциональный уровень ЦНС (ФУС), уровень реакции (УР) и уровень функциональных возможностей (УФВ) [2]. В состоянии относительного покоя и при велоэргометрической нагрузке опреде-

ляли ЧСС, АД, с помощью кислородного газоанализатора – потребление кислорода с расчетом величины энерготрат. Рассчитывали ударный и минутный объем кровообращения, вторичные физиологические индексы Кердо, Квааса, Робинсона, кислородный пульс и кислородный эффект дыхательного цикла. За 10-15 мин до и непосредственно после высотного исследования осуществляли отбор венозной крови, в которой определяли содержание кортизола, продукты углеводного, белкового и липидного обмена, ПОЛ, показатели АОС, иммунного статуса, гемограммы, интенсивности процессов апоптоза.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что, начиная с высоты 3500 м, возникает прогрессирующее ухудшение функционального состояния ЦНС, активация функций сердечно-сосудистой системы и внешнего дыхания, усиление катаболических процессов с мобилизацией энергетических ресурсов организма. Уже при умеренной степени гипоксической гипоксии (3500 м) у испытуемых выявляются уменьшение скорости и увеличение лабильности простых зрительно-моторных реакций (ПЗМР), ухудшаются самочувствие, внимание, настроение, возрастает уровень реактивной тревожности (табл.1). Выраженность этих неблагоприятных симптомов прогрессивно нарастает и на высоте 5000 м отмечается увеличение латентного периода сложных зрительно-моторных реакций (СЗМР). Наиболее неблагоприятные сдвиги функционального состояния ЦНС выявляются на высоте 6000 м. Так, латентный период ПЗМР и СЗМР увеличивается по сравнению с исходным состоянием на 45-50

Таблица 1

Динамика показателей функционального состояния ЦНС здорового человека при гипоксической гипоксии

Показатель	Ед. измерения	Нормоксия (n=87)	Гипоксия			
			3500 м (n=35)	4500 м (n=68)	5000 м (n=21)	6000 м (n=21)
ЛП ПСМР	мс	198±2	230±4***	224±4***	245±3***	295±22***
ФУС	у.е.	4,7±0,1	4,5±0,1*	4,6±0,1*	4,2±0,1***	4,2±0,2*
УР	у.е.	2,1±0,1	1,9±0,1	1,9±0,1*	1,6±0,1***	1,5±0,2*
УФВ	у.е.	3,7±0,1	3,4±0,1*	3,5±0,1*	3,0±0,1***	2,8±0,3**
ЛП СЗМР	мс	376±4	387±6	382±9	410±5 ***	449±20***
ППК	баллы	40±1	38±1	35±1***	33±1***	27±2***
РТ	баллы	34±1	35±1	38±1***	38±2***	46±2***
ММУ	кг	71±3	68±3	67±3	65±4	65±3
КМВ	у.е.	34±3	35±2	35±3	35±3	21±4***

Примечания: 1) ЛП – латентный период; ППК – показатель психологического комфорта; РТ – реактивная тревожность; ММУ – максимальное мышечное усилие; КМВ – коэффициент мышечной выносливости; 2) Отличия от значений в условиях нормоксии достоверны, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

и 10-12%, показатель психологического комфорта уменьшается на 30-34%, коэффициент мышечной выносливости – на 36-40%. У 25% испытуемых при проведении клино- и ортостатической проб развиваются признаки преколлаптоидного состояния.

Интегральная оценка функционального состояния ЦНС осуществлялась с использованием показателя, названного нами фактором операторской работоспособности (ФОР), поскольку он был рассчитан по результатам факторного анализа по формуле: $Y = -0,73X_1 + 0,77X_2 - 0,44X_3 - 0,54X_4$, где Y – ФОР, X_1 и X_3 – латентные периоды ПЗМР и СЗМР, X_2 – ФУС, X_4 – точность СЗМР. Для удобства интерпретации этот и последующие факторы были нормированы с помощью стандартной процедуры перевода в Т-балльную оценку в соответствии со следующим уравнением: $F(T) = 50 \pm 10 * (F_i - F_m) / S_f$, где $F(T)$ – значение фактора в

Т-баллах, F_i – индивидуальные первичные значения фактора, полученные в z-оценках по уравнению факторного анализа, F_m – среднegrupповое значение (математическое ожидание) фактора для условий нормоксии, S_f – стандартное отклонение индивидуальных значений фактора в условиях нормоксии. В соответствии со свойствами Т-балльных оценок, их величина показывает место данного наблюдения в картине распределения вероятностей таким образом, что их среднему значению соответствует 50 Т-баллов, а отклонению на величину одного стандартного отклонения соответствует 10 Т-баллов. Высокие значения ФОР отражают оптимальный уровень сенсомоторной активности, а низкие – снижение скорости и увеличение лабильности зрительно-моторных реакций. Динамика ФОР по высотам показывает, что эффективность операторской работоспособности на высоте 5000

м снижается на 43-48% по сравнению с ее уровнем в условиях нормоксии, а на высоте 6000 м – на 80-86%.

Компенсаторная активация функций сердечно-сосудистой системы и внешнего дыхания (табл.2) с увеличением выраженности гипоксической гипоксии характеризуется возрастанием ЧСС, ударного и минутного объемов кровообращения, пульсового АД, VO_2 . Усиливается активирующее влияние симпатического звена вегетативной нервной системы, увеличиваются потребность миокарда в кислороде и показатель детренированности сердца, уменьшаются диастолическое АД и периферическое сопротивление сосудов.

Максимальные значения $VO_{2п}$, $VO_2/ЧСС$ и $VO_2/ЧД$ зарегистрированы на высоте 4500 м. Первые признаки истощения компенсаторных резервов кислород-транспортной системы организма отмечаются на высоте 5000 м. В частности, при выполнении физической нагрузки

значительно уменьшается кислородный эффект сердечного и дыхательного циклов. На высоте 6000 м, наряду с перечисленными признаками декомпенсации, выявляется достоверное уменьшение систолического АД, что свидетельствует об избыточной дилатации артериальных сосудов и ослаблении инотропной функции миокарда.

Комплексная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы осуществлялась с применением интегральных факторов, полученных после проведения мультифакторного анализа, описывающих гемодинамику здорового человека в условиях гипоксии. По результатам факторного анализа были получены 5 факторов, объясняющих 99% дисперсии всех используемых показателей гемодинамики при гипоксической гипоксии:

Фактор напряжения сердечной деятельности в состоянии покоя. Объединяет высокие показатели ударного (УО)

Таблица 2

Динамика показателей сердечно-сосудистой системы и внешнего дыхания здорового человека при гипоксической гипоксии

Показатель	Ед. измерения	Нормоксия (n=87)	Гипоксия			
			3500 м (n=35)	4500 м (n=68)	5000 м (n=21)	6000 м (n=21)
$VO_{2п}$	мл/мин	153±8	194±7***	254±11**	250±14***	296±21***
$VO_{2н}$	мл/мин	462±23	683±33***	764±38***	736±46***	723±42***
$VO_2/ЧСС_п$	мл	2,11±0,11	2,36±0,10*	2,98±0,13***	2,66±0,15*	2,84±0,21
$VO_2/ЧСС_н$	мл	4,82±0,26	7,37±0,26***	7,74±0,30***	6,00±0,71	5,35±0,36
$VO_2/ЧД_п$	мл	8,02±0,37	12,19±0,54***	14,82±0,73***	14,97±0,30***	15,63±1,48**
$VO_2/ЧД_н$	мл	20,65±1,62	40,7±2,1***	40,8±1,6***	18,76±1,49	18,82±1,02
ВЗДвд	с	85±4	63±5**	59±4***	52±3***	41±3***

Примечания: 1) подстрочные индексы «п» и «н» обозначают условия регистрации показателя – в состоянии относительного покоя и при физической нагрузке; 2) VO_2 – потребление кислорода, ЧД – частота дыхания, ВЗДвд – время задержки дыхания на вдохе; 3) Отличия от значений в условиях нормоксии достоверны, * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

и минутного объемов кровообращения (МОК), систолического (АДС) и пульсового (АДП) артериального давления, частоту сердечных сокращений (ЧСС), потребности миокарда в кислороде (Индекс Робинсона, ИР) с низкими значениями общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и степени детренированности миокарда (Индекс Квааса, ИК), определяемыми в состоянии относительного покоя в орто- (подстрочный индекс «с») и клиностатическом (подстрочный индекс «л») положениях. Данный фактор (в z-оценках) может быть описан следующим уравнением:

$$F=0,86\text{МОК}_{\text{л}}+0,85\text{МОК}_{\text{с}}+0,79\text{УО}_{\text{л}}+0,70\text{УО}_{\text{с}}+0,86\text{АДП}_{\text{л}}+0,75\text{АДП}_{\text{с}}+0,61\text{АДС}_{\text{л}}+0,49\text{АДС}_{\text{с}}+0,51\text{ЧСС}_{\text{л}}+0,46\text{ЧСС}_{\text{с}}+0,65\text{ИР}_{\text{л}}+0,63\text{ИР}_{\text{с}}-0,77\text{ОПСС}_{\text{л}}-0,78\text{ОПСС}_{\text{с}}-0,63\text{ИК}_{\text{л}}-0,57\text{ИК}_{\text{с}}.$$

2. Фактор сосудистого сопротивление в состоянии покоя. Включает высокие значения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), диастолического давления (АДД) и индекса детренированности миокарда (Индекс Квааса, ИК) с низкими значениями ударного (УО) и минутного (МОК) объема кровообращения, пульсового давления (АДП) и индекса симпатикотонии (Вегетативный индекс Кердо, ВИК). В z-оценках данный фактор может быть описан следующим уравнением:

$$F=0,84\text{ОПСС}_{\text{с}}+0,79\text{ОПСС}_{\text{л}}+0,78\text{АДД}_{\text{с}}+0,81\text{АДД}_{\text{л}}+0,57\text{ИК}_{\text{с}}+0,75\text{ИК}_{\text{л}}-0,78\text{АДП}_{\text{с}}-0,85\text{АДП}_{\text{л}}-0,83\text{УО}_{\text{с}}-0,88\text{УО}_{\text{л}}-0,86\text{МОК}_{\text{с}}-0,79\text{МОК}_{\text{л}}-0,77\text{ВИК}_{\text{с}}-0,77\text{ВИК}_{\text{л}}.$$

Фактор сосудистого сопротивления при динамической физической нагрузке.

Данный фактор объединил с положительным весом значения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и диастолического давления (АДД) и с отрицательным весом – значениями ударного (УО), минутного (МОК) объема кровообращения и индекса симпатикотонии (ВИК). В z-оценках данный фактор может быть описан следующим уравнением:

$$F=0,92\text{ОПСС}_{\text{н}}+0,90\text{АДД}_{\text{н}}-0,94\text{МОК}_{\text{н}}-0,90\text{ВИК}_{\text{н}}-0,85\text{УО}_{\text{н}}.$$

Фактор сердечной деятельности при динамической физической нагрузке. В него вошли положительные значения систолического (АДС) и пульсового (АДП) артериального давления, минутного объема кровообращения (МОК) и индекса Робинсона (ИР) и отрицательные веса индекса детренированности миокарда (Индекс Квааса, ИК). Фактор в z-оценках может быть описан следующим уравнением:

$$F=0,97\text{АДП}_{\text{н}}+0,86\text{АДС}_{\text{н}}+0,66\text{МОК}_{\text{н}}+0,66\text{ИР}_{\text{н}}-0,85\text{ИК}_{\text{н}}.$$

Фактор симпатической активации при динамической физической нагрузке. Объединил высокие значения частоты сердечных сокращений (ЧСС), минутного объема кровообращения (МОК), индексов Кердо (ВИК) и Робинсона (ИР) с низкими значениями периферического сопротивления (ОПСС) и показателя PWC_{170} . Данный фактор в z-оценках может быть описан следующим уравнением:

$$F=0,88\text{МОК}_{\text{н}}+0,89\text{ВИК}_{\text{н}}+0,80\text{ЧСС}_{\text{н}}+0,64\text{ИР}_{\text{н}}-0,88\text{ОПСС}_{\text{н}}-0,66\text{PWC}_{170}.$$

Таблица 3

Изменения значений интегральных гемодинамических факторов при гипоксической гипоксии

Фактор	Нормок- сия	Высота			
		3500 м	4500 м	5000 м	6000 м
Сердечная деятельность в покое	50±1	59±2***	59±2***	69±4***	70±4***
Сосудистое сопротивление в покое	50±1	42±1***	41±2**	36±3***	31±5***
Сосудистое сопротивление при нагрузке	50±1	49±2	32±2***	36±2***	33±3**
Сердечная деятельность при нагрузке	50±1	42±2***	61±2**	54±4	54±3
Симпатическая активность при нагрузке	50±1	55±9	70±1***	67±3***	70±2***

В таблице 3 представлена динамика гемодинамических факторов при различных степенях гипоксической гипоксии. Обращает внимание то, что отклонения от исходного уровня значений факторов, рассчитываемых с использованием показателей состояния относительного покоя, увеличиваются (уменьшаются) в соответствии с выраженностью гипоксической гипоксии и их величина достигает максимальных (минимальных) величин на высоте 6000 м. Иная динамика свойственна факторам, определяемым при дозированной физической нагрузке. Наиболее выраженные их отклонения от «нормоксических» значений выявляются уже на высоте 4500 м и в последующем уровень функционирования системы либо не изменяется, либо даже уменьшается.

Интегральная оценка реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксическое воздействие была осуществлена после расчета среднего суммы среднеквадратических отклонений значений пяти вышеуказанных гемодинамических факторов в условиях гипоксии от их значений в условиях нормоксии.

Этот интегральный показатель был назван фактором гипоксической реактивности сердечно-сосудистой системы (ФРССС).

Динамика ФРССС отражает возрастание реактивности системы кровообращения по мере увеличения степени гипоксической гипоксии.

На рис. 1 представлена динамика значений факторов операторской работоспособности и реактивности сердечно-сосудистой системы по высотам.

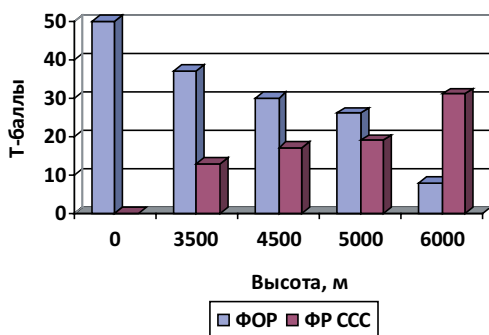


Рис. 1. Динамика по высотам интегральных физиологических факторов.

Анализ рисунка 1 позволяет считать, что высота 6000 м может рассматриваться как экстремальная для организма.

Резервное время сохранения ясного сознания на этой высоте, согласно данным литературы [5] составляет 30-60 минут.

Динамика метаболических показателей оценивалась по изменениям ведущих биохимических и иммунологических факторов (табл.4). Установлено, что на высотах 3500 и 4500 м усиливаются катаболические процессы и анаэробный гликолиз, активируется миграция циркулирующих лимфоцитов и нейтрофилов. Напряжение механизмов анаэробного гликолиза свидетельствует о развитии начальных признаков тканевой гипоксии. Обращает внимание

увеличение в крови количества лимфоцитов и лимфоцитарно-нейтрофильного коэффициента. Подобная реакция системы крови возникает при быстром повышении активности защитных сил организма в ответ на действие раздражителя средней интенсивности.

Факторная структура метаболического статуса испытуемых существенно изменяется на высоте 6000 м. Наряду с активацией катаболизма, интенсифицируются функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, возникают неблагоприятные признаки измененного антигенно-структурного

Таблица 4

Факторная структура и динамика метаболических факторов при гипоксической гипоксии

Название	Факторная структура	Нормоксия	3500 м	4500 м	6000 м
Фактор напряжения ГГНС	кортизол	50±1	39±1	47±1	80±4***
Фактор метаболического напряжения	$Y=0,80X_1+0,62X_2+0,87X_3+0,83X_4$ где: X_1 – общий белок; X_2 – глюкоза; X_3 – общий билирубин; X_4 – щелочная фосфатаза	50±1	58±2***	54±1**	64±5***
Фактор реактивности клеток крови	лимфоцитарно-нейтрофильный коэффициент	50±1	58±1***	56±1***	40±2***
Фактор анаэробного гликолиза	$Y=0,94X_1+0,94X_2$ где: X_1 – лактат; X_2 – лактат-пируватный коэффициент	50±1	65±2***	63±2***	48±1
Фактор фагоцитоза	$Y=0,58X_1+0,87X_2+0,90X_3$ где: X_1 – ЛКТ; X_2 – НСТ; X_3 – СДГ _л	50±1	50±2	50±1	42±5***
Фактор пируватный	пируват	50±1	50±2	52±1	65±2***
Фактор активности ПОЛ	$Y=0,49X_1+0,73X_2+0,80X_3$ где: X_1 – СОД; X_2 – МДА _с ; X_3 – МДА _и	50±1	47±2	51±1	52±4
Фактор эритроцитарный	эритроциты	50±1	49±2	47±2	52±2

Примечание: Отличия от значений в условиях нормоксии достоверны, * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

гомеостаза и дисбаланса энергопродуцирующих систем клетки. В частности, характерные для максимального напряжения защитных систем организма нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения сопровождаются ингибцией функций фагоцитирующих клеток и сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов, критическим угнетением аэробного и уменьшением скорости анаэробного катаболизма углеводов с накоплением во внутренней среде пирувата. Подобная динамика биохимических и иммунологических показателей свидетельствует о выраженном снижении резистентности организма и возникновении признаков декомпенсации.

Первые признаки декомпенсации возникают на высоте 5000 м, когда при физической нагрузке выявляется снижение кислородного эффекта дыхательного и сердечного циклов. Качественно новое функциональное состояние возникает на высоте 6000 м. Критическое ухудшение умственной и физической работоспособности, выраженная активация эндокринной системы, вовлечение в системную реакцию механизмов сохранения антигенно-структурного гомеостаза с возникновением признаков ингибции функций иммунокомпетентных клеток, энергетический дисбаланс свидетельствуют о том, что наряду с типичной стресс-реакцией развиваются неблагоприятные синдромы истощения функциональных резервов гомеостатических систем организма.

Исключительно важное значение для исследования механизмов экстремальной гипоксической гипоксии имеет факт существенного возрастания интенсивности процессов программированной клеточной гибели. По нашим данным,

после гипоксической гипоксии на высоте 6000 м на 44-47% увеличивалось содержание лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза. Биохимическую картину развития апоптоза можно гипотетически разделить на несколько этапов, включающих действие фактора, вызывающего апоптоз, передачу сигнала с рецептора в клеточное ядро, активацию летальных генов, синтез апоптоз-специфических белков и заключительную, и вместе с тем определяющую стадию – регулируемую активацию эндонуклеаз и фрагментацию ДНК. В качестве индукторов апоптоза могут выступать глюкокортикоиды, интерлейкины, ФНО, нейротрансмиттеры (глутамин, дофамин и др.), кальций.

Анализ корреляционных связей ФРССС показал, что у обследованных со сниженной гипоксической резистентностью исходное функциональное состояние характеризовалось напряжением механизмов АОС и снижением функционального потенциала эритроцитов (рис. 2).

Ключевая роль в механизмах устойчивости к гипоксии принадлежит фактору функционального потенциала эритроцитов. В структуру этого фактора входят количество эритроцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, и активность эритроцитарной Na^+, K^+ -АТФазы. Транспортные АТФазы обеспечивают активный транспорт ионов между цитоплазмой и внеклеточной жидкостью. Клетки всех тканей характеризуются электрохимическим градиентом ионов натрия, калия и кальция. Эти градиенты вовлечены в регуляцию объема клетки и поддержания соответствующей среды для синтеза белков, контроль за дыханием и гликолизом, внутриклеточным

Фон

Гипоксия

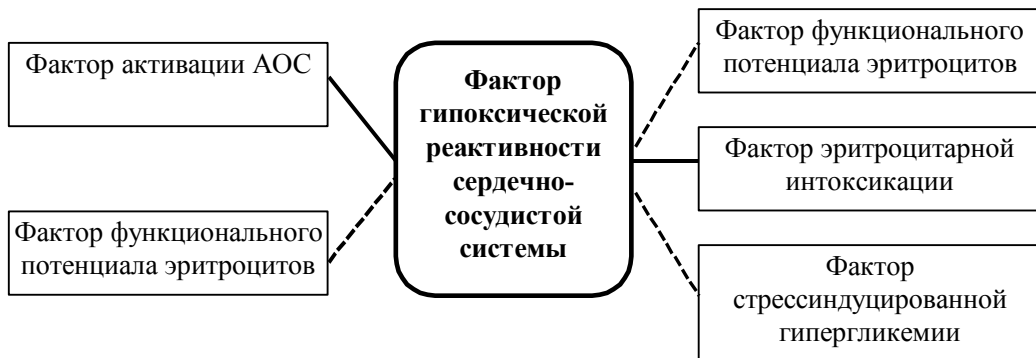


Рис. 2. Граф корреляционных связей фактора реактивности сердечно-сосудистой системы при экстремальной гипоксической гипоксии с гомеостатическими факторами (непрерывная линия – положительные корреляционные связи, пунктирная линия – отрицательные корреляционные связи).

значением рН, трансмембранным переносом сахаров и аминокислот. Na^+ , K^+ -АТФазный насос потребляет около 30-40% энергии, утилизируемой клеткой. Таким образом, снижение активности транспортных АТФаз отражает уменьшение энергетического потенциала клетки и, в целом, устойчивости к деэнергизирующим воздействиям, к которым относится гипоксическая гипоксия.

Активация антиоксидантной системы (АОС) возникает при увеличении продукции активных форм кислорода и интенсивности ПОЛ. Этот компенсаторный механизм обеспечивает связывание и выведение из организма свободных радикалов, предохраняя многие компартменты клетки от разрушения окислителями. По нашим данным, у испытуемых с высоким уровнем ФРССС исходное функциональное состояние характеризовалось активированностью глутатионпероксидазы, высокими концентрациями спонтанного и индуци-

рованного МДА, низким содержанием восстановленного глутатиона. Поддержание высокого уровня восстановленного глутатиона осуществляется либо посредством синтеза, либо в результате его десорбции из связи с белками, или же путем восстановления окисленного глутатиона с участием фермента глутатионредуктазы и НАДФ×Н. Отмеченное уменьшение исходного содержания восстановленного глутатиона у испытуемых с низкой гипоксической резистентностью отражает тенденцию к истощению функционального потенциала АОС.

Анализ механизмов резистентности при экстремальной гипоксической гипоксии показал, что увеличение параметров ФРССС было сопряжено с прогрессирующим уменьшением значений факторов функционального потенциала эритроцитов и стрессиндуцированной гипергликемии, а также ростом показателей фактора эритроцитарной

интоксикации (см. рис 2). Уменьшение фактора функционального потенциала эритроцитов сопровождалось угнетением каталитической активности Na^+, K^+ -АТФазы эритроцитов. Уменьшение выраженности фактора стрессиндуцированной гипергликемии по мере снижения гипоксической резистентности было связано с уменьшением в крови концентрации кортизола и глюкозы, увеличением содержания молочной кислоты и лактатпируватного коэффициента. Гипергликемия является одним из механизмов экстренной адаптивной реакции организма и обеспечивает доступность легко усваиваемых энергетических ресурсов для органов и систем, функция которых активирована. Отрицательная взаимосвязь гипоксической резистентности с выраженностью стрессреализующих и стрессформирующих проявлений экстремальной реакции организма, на наш взгляд, отражает истощение функционального потенциала нейроэндокринной системы.

Неблагоприятным в оценке развития экстремальной гипоксической гипоксии следует считать прогрессирующее накопление в клетке недоокисленных продуктов катаболизма. К ним, в частности, относятся метаболиты низкой и средней молекулярной массы (МНСММ) и олигопептиды (ОП), определяемые нами в плазме крови и эритроцитах. В последнее время многочисленные экспериментальные и клинические данные позволили установить непосредственную зависимость и тесные взаимоотношения между содержанием МНСММ и степенью тяжести больного [4]. За этими метаболитами укрепилось название маркеров эндогенной интоксикации.

Активация катаболизма белка, ведущая к повышению содержания МНСММ и ОП, инициируется катехоламинами, глюкагоном, глюкокортикоидами, недостатком аминокислот. Непосредственными индукторами протеолиза являются лизосомальные и нелизосомальные протеазы.

В нашем исследовании ухудшение гипоксической резистентности было связано с накоплением в эритроцитах МНСММ ($r=0,52$, $p<0,05$), ОП в плазме ($r=0,43$, $p<0,05$). Интересно, что исходная интенсивность процессов протеолиза и, соответственно, фоновый уровень МНСММ у неустойчивых к гипоксии испытуемых был несколько ниже. Поскольку исходный энергетический потенциал клетки, определяемый по активности энергозависимого фермента Na^+, K^+ -АТФазы, у этих лиц был также снижен, можно полагать, что в основе ограниченной активности протеолитических процессов лежит низкая активность метаболизма. Действие пониженного парциального давления кислорода инициировало у этих испытуемых усиление протеолиза.

Таким образом, развитие экстремальной гипоксической гипоксии и уменьшение устойчивости к ней сопряжено с формированием нескольких сопряженных синдромокомплексов:

- дефицита функционального потенциала нейроэндокринной системы;
- эндогенной интоксикации;
- истощения функциональных ресурсов антиоксидантной системы;
- нарушений антигенно-структурного гомеостаза;
- энергетического дисбаланса.

Синдром дефицита функционального потенциала нейро-эндокринной системы характеризуется уменьшением активации ведущих систем срочной адаптации организма – симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Относительно низкая активированность эндокринных систем сопровождается ослаблением выраженности стрессреализующих реакций организма на чрезвычайный раздражитель. Прежде всего, это относится к гипергликемии, выраженность которой по мере снижения устойчивости к гипоксии уменьшается. Вероятно, к проявлениям этого синдрома следует отнести также уменьшение реактивности системы крови, что проявляется в снижении выраженности лимфопении и нейтрофилеза. Важным показателем, связанным с ограниченной устойчивостью к экстремальной гипоксической гипоксии, является увеличение выведения с мочой продуктов катаболизма глюкокортикоидов. Можно полагать, что ведущими механизмами синдрома дефицита нейроэндокринной системы являются ослабление энергопроизводящих процессов в нейронах и интенсификация катаболизма секретируемых гормонов.

Синдром эндогенной интоксикации проявляется накоплением во внутренней среде организма и клетке недоокисленных продуктов катаболизма. Вероятно, системная одновременная инициация процессов протеолиза, ПОЛ и сохранения антигенно-структурного гомеостаза, возникающая при действии чрезвычайного раздражителя, приводит к потенцированию синдрома эндогенной интоксикации.

Синдром истощения функциональных ресурсов антиоксидантной системы возникает как следствие истощения субстратов АОС, обеспечивающих связывание и выведение из организма продуктов перекисного и свободно-радикального окисления. В нашем исследовании ослабление гипоксической резистентности было сопряжено с уменьшением концентраций восстановленного глутатиона и сульфгидрильных радикалов. Такое смещение равновесного состояния АОС в сторону окисленных форм обуславливается либо избыточной инициацией процессов ПОЛ, либо ингибированием механизмов восстановления глутатиона. При экстремальной гипоксической гипоксии, очевидно, имеют место оба названных процесса. Если учесть, что в глутатионредуктазной реакции, обеспечивающей восстановление глутатиондисульфида, используется НАДФН, нарабатываемый в пентозофосфатном шунте, а активность ключевого фермента последнего – Г-6-ФДГ, ингибируется, становится ясен один из механизмов угнетения восстановления глутатиона. В нашем исследовании выявлена исходно высокая прооксидантная готовность тканей у испытуемых с ослабленной гипоксической резистентностью.

Изменения антигенно-структурного гомеостаза, выявленные нами при экстремальной гипоксии, характеризовались вовлечением в системную реакцию организма всех звеньев неспецифической и специфической иммунной защиты. Одним из проявлений этой реакции являлось уменьшение реактивности системы крови, проявлявшееся в ослаблении стрессиндуцированных лимфопении и нейтрофилеза. Сопостав-

ление показателей фагоцитоза у лиц с высокой и низкой гипоксической резистентностью, выявило у последних относительное повышение активности фагоцитирующих клеток. Если соотнести эти данные с выявленными повышением концентрации сывороточных иммуноглобулинов, прогрессирующим накоплением во внутренней среде организма МНСММ и ОП, а также интенсификацией процессов апоптоза, то формируется представление о развитии аутоиммунной реакции. При этом, в качестве аутоантигенов могут выступать фрагменты деградирующих клеток, разрушающихся под действием продуктов ПОЛ.

Синдром энергетического дисбаланса развивается как следствие нарушения базальных окислительно-восстановительных процессов на уровне клетки и проявляется при экстремальной гипоксической гипоксии в системном угнетении активности ключевых ферментов гликолиза, цикла трикарбоновых кислот, пентозофосфатного шунта и трансмембранного переноса электролитов. По мере ослабления гипоксической резистентности уменьшение эффективности энергопродуцирующих процессов сопряжено с накоплением во внутренней среде и клетке молочной и пировиноградной кислот, МНСММ и ОП, продуктов ПОЛ и окисленных субстратов АОС, инициацией процессов программированной клеточной гибели, аутофагоцитоза и угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов. Такая динамика биохимических и иммунологических показателей при продолжающемся чрезвычайном гипоксическом воздействии может реализоваться в повреждении биологических мембран с измене-

нием в них трансмембранного заряда, коллоидного состояния белков, нарушением функции Na^+/K^+ - и Ca^{++} насосов, проницаемости и структуры мембран. При гипоксической гипоксии, в первую очередь, такие повреждения будут развиваться в клетках ЦНС как наиболее чувствительной к дефициту кислорода.

Роль ЦНС исключительно важна в своевременном и последовательном включении реакций, тонком балансировании сложных взаимоотношений между адаптивными изменениями деятельности отдельных систем организма к создавшимся условиям кислородного дефицита. Наиболее уязвимыми при дефиците кислородного обеспечения являются нейроны больших полушарий. При действии пониженного парциального давления кислорода в начале нарушается способность воспринимать индифферентные раздражители и сигналы, которые не имеют большого биологического и социального значения. Высоко информативными при экспресс-диагностике функционального состояния ЦНС являются методики исследования времени и вариабельности ПЗМР и СЗМР. Анализ взаимосвязей ФОР с показателями сердечно-сосудистой и респираторной систем при экстремальной гипоксической гипоксии показал, что у испытуемых с неудовлетворительным функциональным состоянием ЦНС энерготраты, потребление кислорода, кислородный эффект дыхательного и сердечного циклов, ЧСС, частота и минутный объем дыхания были существенно ниже соответствующих показателей группы сравнения (рис. 3).

Особенно отчетливо эта ограниченность функциональных резервов кислородтранспортной системы проявлялась

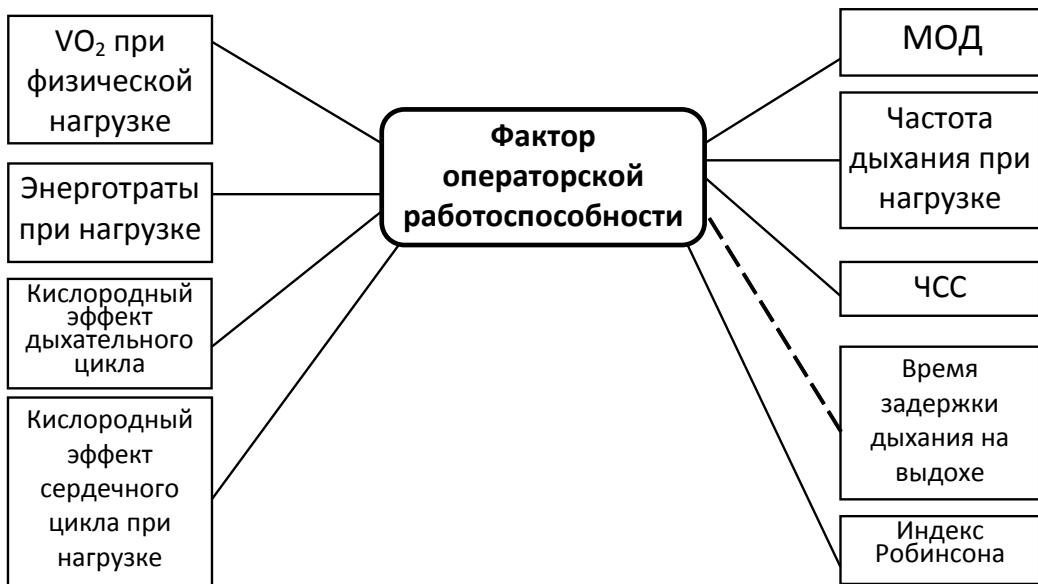


Рис. 3. Граф корреляционных связей фактора операторской работоспособности при экстремальной гипоксической гипоксии с показателями сердечно-сосудистой и респираторной систем (непрерывная линия – положительные корреляционные связи, пунктирная линия – отрицательные корреляционные связи).

при выполнении дозированной физической нагрузки, когда происходит потенцирование эффектов гипоксической гипоксии и гипоксии нагрузки. Поскольку показатели исходного функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем у испытуемых с различными параметрами ФОР не различались, можно полагать, что сниженный уровень функционирования кислород-транспортных и кислородпотребляющих систем организма обусловлен ограниченностью механизмов вегетативной регуляции и тканевого дыхания.

Еще одним аспектом проблемы устойчивости к гипоксической гипоксии является индивидуальная особенность реакции организма на воздействие. Имеются данные о том, что у животных, реагирующих на острую гипоксию увеличением симпатoadреналовых влия-

ний и гиперфункции кровообращения, в процессе дальнейшей гипоксической тренировки развивается повышенная гипоксическая устойчивость. Напротив, у животных, реагирующих на острую гипоксическую гипоксию увеличением парасимпатических влияний и гипофункцией кровообращения, при том же режиме тренировки адаптация не развивается. Было установлено, что индивидуальные особенности реактивности системы кровообращения в первую очередь связаны с функциональными свойствами кардиовасомоторного центра [6]. Различия механизмов нейроэндокринной регуляции энергетического метаболизма выявлено также у людей с гипо- и гиперкинетическими типами кровообращения [7]. Эта специфика регуляции сохраняется в условиях действия гипоксического стимула и определяет характер

нарушений и особенности адаптации к действию экстремальных раздражителей.

Применительно к нашему исследованию, можно предполагать, что обусловленное гипоксией ухудшение функционального состояния ЦНС связано с ранним развитием энергетического дисбаланса в нейронах и ослаблением функций кислородтранспортных систем организма.

Фактор метаболического напряжения отражает интенсификацию катаболизма углеводов, процессов глюконеогенеза с угнетением образования конечного продукта белкового обмена – мочевины, гормонозависимое повышение концентрации сывороточного кальция и уменьшение активности щелочной фосфотазы. Последнее, вероятно, обусловлено закислением внутренней среды организма за счет накопления недоокисленных катаболитов и протонов. Сопряженность прогрессирующего ухудшения операторской работоспособности со спецификой метаболизма углеводов и белков проявлялась в достоверных связях ФОР с концентрациями в крови лактата ($r=-0,54$, $p<0,05$), пирувата ($r=-0,59$, $p<0,01$), мочевины ($r=0,61$, $p<0,01$) и активностью АСТ ($r=-0,53$, $p<0,05$), а также с содержанием продуктов протеолиза – олигопептидов плазмы ($r=-0,47$, $p<0,05$) и эритроцитов ($r=-0,44$, $p<0,05$). Нарастание лактацидемии и увеличение содержания креатинина ($r=-0,75$, $p<0,001$) свидетельствует об интенсивном распаде макроэргов и развитии вторичной тканевой гипоксии.

Таким образом, критическое ухудшение функционального состояния ЦНС при гипоксической гипоксии сопряжено с активацией эндокринной регуляции,

интенсификацией катаболизма белков, жиров и углеводов, развитием начальных признаков вторичной тканевой гипоксии. Раннее развитие нарушений функций ЦНС определяется сниженными функциональными резервами кислородтранспортных систем организма и неадекватной потребностям нейронов доставкой кислорода, что обуславливает прогрессирующее развитие энергетического дисбаланса.

Заключение

Полученные данные позволяют утверждать, что существует, как минимум, два механизма развития экстремальных состояний при гипоксической гипоксии. Для одного варианта острой гипоксии *locus minoris resistentia* является ЦНС. Выраженное напряжение стрессиницирующих и стрессреализующих проявлений не компенсирует развитие энергетического дисбаланса нейронов. Угнетение функций нейронов и уменьшение стимулирующих влияний на сердечно-сосудистую систему приводит к ухудшению функционирования кислородтранспортных систем организма. Для этого варианта острой гипоксической гипоксии основными неблагоприятными проявлениями нарушений гомеостаза являются прогрессирующее ухудшение функционального состояния ЦНС и развитие вторичной тканевой гипоксии. Второй вариант развития острой гипоксической гипоксии реализуется у лиц с удовлетворительным функциональным состоянием ЦНС и повышенной реактивностью сердечно-сосудистой системы. Ведущими признаками экстремальности у этих испытуемых является системное вовлечение в реакцию всей иерархии механизмов сохранения

гомеостаза с развитием сопряженных синдромокомплексов дефицита функционального потенциала эндокринной системы, эндогенной интоксикации, истощения функциональных ресурсов антиоксидантной системы, нарушений антигенно-структурного гомеостаза и энергетического дисбаланса.

Таким образом, при создании биологических моделей экстремальной гипоксии у лабораторных животных необходимо формирование как минимум моделей двух типов:

- биологической модели с пониженной резистентностью нервной ткани к энергодефициту, не компенсируемому напряжением кислородтранспортной системы организма.
- биологической модели с проявлениями исходного напряжения и истощения регуляторных и энергопродуцирующих механизмов внецентральной локализации (нарушения функции печени, легких, сердца, кроветворных тканей, иммунитета).

Создание биологических моделей первого типа возможно путем направленной селекции низко устойчивой к гипоксии части популяции мелких лабораторных животных (выведение и поддержание специальных линий). Исходно сниженная резистентность нервной ткани к энергодефициту у животных специальных линий делает их интересными моделями не только для испытания классических антигипоксантов, но и фармакомоделирования процессов восстановления после черепно-мозговых травм, острых или хронических нарушений мозгового кровообращения, нейроинфекций и нейроинтоксикаций,

оперативных вмешательств на ЦНС, критической гипертермии (тепловые и солнечные удары).

В фармакологических исследованиях на низко устойчивых к гипоксии линиях животных должны изучаться препараты с антигипоксическим, антиоксидантным, ноотропным, противоастеническим, нейропротекторным действием, а также средства повышения физической работоспособности.

Второй подход, связанный со снижением резистентности к гипоксии при избыточном напряжении и истощении регуляторных и энергопродуцирующих механизмов, может быть использован для подтверждения адекватности биологического моделирования патологических процессов (например, бронхообструктивных заболеваний, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, гепатитов, аутоиммунных поражений, радиационных поражений, поражений экотоксикантами). Проведение тестирования биологических моделей на индивидуальную устойчивость к гипоксическому воздействию до и после применения средств лечебно-профилактического или реабилитационного действия позволит объективизировать динамику патогенеза (или саногенеза) и более качественно оценить эффективность новых лекарственных средств или новых медицинских технологий (включая клеточные технологии). В исследованиях, проводимых в рамках этого направления, целесообразно использовать линии лабораторных животных с высокой резистентностью к гипоксии, чтобы исключить влияние фактора низкой индивидуальной гипоксической устойчивости на результат последующего тестирования.

Список литературы

1. Беркович Е.М. Энергетический обмен в норме и патологии. М.: Медицина. 1964. 334 с.
2. Захаров А.В., Мороз М.П., Перельгин В.В. Оценка работоспособности операторов с помощью статистических характеристик простой зрительно-моторной реакции // Воен.-мед.журн. 1988. № 1. С. 53-56.
3. Колчинская А.З.О классификации гипоксических состояний // Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний. Киев: Наук. думка. 1979. Ч. 1. С. 9-16.
4. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей. СПб.: Изд-во С.Петербур. мед. акад. последиплом. образования. 1995. 35 с.
5. Новиков В.С, Горанчук В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. СПб. 1998. 247 с.
6. Хитров Н.К., Пауков В.С. Адаптация сердца к гипоксии. М.: Медицина. 1991. 237 с.
7. Яковлев Г.М., Карлов В.А., Дьяконов И.И., Дикань В.Е. Типы кровообращения здорового человека: нейрогуморальная регуляция энергетического метаболизма в условиях основного обмена //Ч. 1. Физиология человека. 1991. Т. 17. № 4. С. 88-104., Ч.2. Физиология человека. 1992. Т. 18. № 6. С. 86-108.
8. Gollnick D.P., Hermansen L. Biochemical adaptation to exercise: anaerobic metabolism // Exercise and sport sciences. NY. 1973. Vol.1. 143 P.

Physiological justification of requirements to laboratory models for optimization of screening antihypoxic parameters activity by criteria of resistance to an extreme hypobaric hypoxia

Е.Б. Shustov, N.N. Karkischenko, V.N. Karkischenko, V.P. Ganapolskiy, M.K. Rzhpetskaya

Results of research of indicators of a functional condition and metabolism of healthy volunteers in the conditions of altitude chamber lifting on heights of 3500, 4500, 5000 and 6000 m are presented. It is shown that stay at the height of 6000 is accompanied by development of an extreme hypoxemic condition in which formation, except specific symptoms of violations from CNS and excess reactivity of oxygen transport mechanisms, nonspecific complex of deficiency of functional capacity symptoms of neuron- and endocrine systems, endogenous intoxication, exhaustion of functional reserves of antioxidant system, violations of an antigen-structural homeostasis, a power imbalance play an important role. For formation of adequate biological model of pathological processes it is necessary to allocate 2 types of violations of resistance to a hypoxia: specific violations of a metabolism in nervous tissues, and nonspecific, connected with processes in other bodies and tissues.

Key words: hypoxia, extreme conditions, nonspecific mechanisms of resistance, biological modeling.