

М. Я. ЩУКИНА

*КОМПЕНСАТОРНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ*

ПРИ АДАПТАЦИИ
В ГОРАХ

ФРУНЗЕ 1983

АКАДЕМИЯ НАУК КИРГИЗСКО
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ВЫСОКОГОРЬЯ

М. Я. ЩУКИНА

КОМПЕНСАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ АДАПТАЦИИ В ГОРАХ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ИЛИМ»
Фрунзе 1983

В монографии изложены результаты многолетних исследований автора о возникновении и роли компенсаторных механизмов в процессе адаптации к условиям средне- и высокогорья.

Показаны компенсаторные реакции, проявляющиеся со стороны дыхательной функции крови, сдвиги в уровне аэробных и анаэробных процессов в различных тканях животных и их соотношение в процессе адаптации к горной местности, а также изменения скорости некоторых ферментативных реакций, мембранных процессов.

Рассмотрены компенсаторные реакции в крови здоровых людей и больных гипертонической болезнью I-IIA стадии, проживающих в горах, а также у животных интактных и с некоторыми формами сердечно-сосудистой патологии в эксперименте, адаптирующихся к высокогорью (холестериновый атеросклероз и гормональные формы гипертензии).

Книга представляет интерес для широкого круга исследователей, работающих в области высокогорной физиологии и патологии, физиологии гипоксических состояний.

The results of studies on the role of compensatory mechanisms in the process of adaptation to the high altitude are investigated. Respiratory compensatory reactions of erythrocyte functions, permeability of its membrans, deviation in aerobe and anaerobe processes level in various tissues of animals and its ratio in the adaptation to the high altitude are shown. The appearance of compensatory changes in blood of health and hypertensive patients are analysed as well as at the intact animals and with some forms of cardiovascular pathology in the mountains.

The book should be of interest to the broad circle of researchers dealing with high altitude physiology.

*Утверждено к печати Ученым советом
Института физиологии и экспериментальной патологии
высокогорья
и принято РИСО Академии наук Киргизской ССР*

Ответственный редактор член-корр. АН Киргиз. ССР В. А. Исабаева

Рецензенты: докт. мед. наук А. Д. Слоним,
докт. мед. наук М. Т. Туркменов

ВВЕДЕНИЕ

Рост городов и населённых пунктов, планирование увеличения производства продуктов потребления на душу населения, расширение круга массовых международных спортивных и иных мероприятий обуславливают не только освоение новых территорий и значительную миграцию населения, но и необходимость изучения адаптивных процессов. Всё это требует более тщательного исследования основных изменений в организме человека и животных, что может быть использовано в процессе приспособления или жизнедеятельности в новых условиях в том числе и в горной местности. Освоению горных территорий в нашей республике уделяется особое внимание, ибо две её трети занимают горы.

История исследования влияния комплекса факторов, действующих на организм в горах, насчитывает не одно десятилетие и изучена многими учёными. Вопрос о механизмах адаптации к высокогорью неоднократно рассматривался в целом ряде работ [Сиротинин Н. Н., 1933—1969; Барбашова З. И. и соавт., 1942—1979; Ван Лир, 1947; Миррахимов М. М. и соавт., 1955—1979; Ван Лир и К. Стикней, 1967; Меерсон Ф. З., 1978, 1981; Hurtado A., 1932, 1964; Monge C., 1954; Reipafarija B. et al., 1962, 1970; Morrison P., 1964; Lenfant et al., 1969, 1971, Morpurgo G. et al., 1970, 1972]. Однако при определении уровня обмена веществ и показателей красной крови у человека и животных в условиях многих горных систем (Анды, Кавказ, Тянь-Шань, Памир, Алай и др.) получены не только разноречивые, но иногда и прямо противоположные данные [Слоним А. Д. и сотр., 1949; Миррахимов М. М., 1961; Филатова Л. Г., 1961; Слоним А. Д., 1962; Миррахимов М. М. и сотр., 1968; Исабаева В. А., 1975; и др.].

Горные системы Средней Азии в пределах населения их человеком отличаются по физико-географическому ландшафту [Слоним А. Д., Понугаева А. Г. и др., 1949]. Холодное Памирское нагорье расположено на высоте 4000 м над ур. м., его жители почти не спускаются вниз. Горы Тянь-Шаня освоены до 3000 м над ур. м., обитатели его периодически передвигаются по вертикали. Температура воздуха в населенных пунктах Тянь-Шаня выше, чем в Альпах и на Кавказе; сухой

и жаркий климат долин окружает человека перед подъёмом на высоту. Специфичность климато-географических условий различных горных регионов определяет особенности развития и порой несхожесть в проявлении отдельных приспособительных реакций [Филатова Л. Г., 1962; Миррахимов М. М. и др. 1968; Турусбеков Б. Т., 1970].

При обобщении большого числа имеющихся в литературе данных выявленные механизмы адаптации к гипоксии, придерживаясь классификации З. И. Барбашовой, можно разделить на:

1) удержание постоянного pO_2 в крови и повышение утилизации кислорода тканями;

2) усиление анаэробных процессов энергетического обмена и повышение общей резистентности тканей.

Обращает на себя внимание активизация процесса гликолиза в различных тканях организма при гипоксии [Барбашова З. И., 1960; Щукина М. Я., 1968; 1980; Чотоев Ж. А., 1971; Шумицкая М. Н., 1975; и др.). Однако разрозненность материала, его методическая неоднородность не позволяют делать заключение о направленности и сроках возникновения изменений в уровне аэробных и анаэробных процессов при адаптации в горах, а также о продолжительности и степени активности последних в отдельных тканях. В связи с этим возникла необходимость исследования интенсивности аэробных и анаэробных процессов в различных тканях и компенсаторных изменений некоторых показателей дыхательной функции крови при адаптации животного организма в горах.

Изучались активность и соотношение аэробных и анаэробных процессов и изменения показателей красной крови у интактных животных в условиях кратковременной адаптации к средне- и высокогорью, компенсаторные изменения дыхательной функции крови у животных с некоторыми формами сердечно-сосудистой патологии, возникающей в эксперименте (атеросклероз, гипертензия) на высоте 760, 3200 м над ур. м., а также у здоровых и больных гипертонической болезнью людей, длительно проживающих в низко- и высокогорье.

Ответ на поставленные вопросы, как нам казалось, даст представление не только об уровне потребления кислорода и активности гликолиза, их соотношении, а также о картине изменений в тканях и в крови в разные периоды адаптации организма в горах, но и, возможно, покажет роль исследуемых систем в адаптации к комплексу факторов средне- и высокогорья и выявит наличие одно- или разнонаправленности их адаптивных усилий. Сделана попытка связать интенсивность потребления кислорода тканями животных в горах с проницаемостью мембран эритроцитов, активностью их АТФазной системы.

1. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ И ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменение уровня аэробных и анаэробных процессов в тканях при адаптации исследовали на белых беспородных крысах. В работе использованы более 400 крыс самцов одного возраста (весом 150—180 г), содержавшихся на постоянном пищевом рационе. Отбирались самцы крыс, так как самки крыс и мышей более резистентны к гипоксии (Stupfel A., Roussel, 1968, цит. по Котовскому и Шимкевичу, 1971), возможно, потому что они тренированы к ней благодаря процессам овуляции. Животных подбирали строго по возрасту. Хотя известно, например, что скорость поглощения кислорода в мозгу была одинаковой в группе 20-дневных крысят и трехмесячных крыс (Dahlgquist G., Persson B., 1976).

Показатели дыхательной функции крови исследовали у постоянных жителей различных высот Киргизии, а также у животных (собак и крыс), адаптирующихся к условиям гор. Обследованы 540 человек, длительно (более пяти лет) проживающих в условиях различных высот Киргизии, в том числе 439 практически здоровых жителей: 251 — в предгорье (700—800 м)¹, 141 — в среднегорье (1700—2000 м) и 47 — в высокогорье (2200—3000 м), а также 50 больных гипертонической болезнью I—II А стадии жителей предгорья и 51 высокогорья.

В опыте находились 100 беспородных собак в возрасте 2—5 лет весом 8—10 кг, у которых определяли также дыхательную функцию крови в условиях низкогорья и при адаптации к высокогорным условиям (Туя-Ашу, 3200 м). Из числа этих животных 26 служили контролем, 30 с целью получения модели экспериментального холестеринавого атеросклероза ежедневно давали холестерин-6-метилтиоурациловую нагрузку в низко- и высокогорье, 44 вводили АКТГ, гидрокортизон или ДОКА в условиях тех же высот, способствующих возникновению экспериментальной гипертензии.

Для выяснения уровня аэробных и анаэробных процессов в организме животных использовали известные методы исследова-

¹ Здесь и далее высота над уровнем моря.

дования. Потребление кислорода тканями определяли манометрическим методом Варбурга на кашицах различных тканей. Инкубационная жидкость представляла собой раствор Рингера-Локка для гомойотермных животных с рН 7,4. Газовой средой в сосудах Варбурга служил воздух. Инкубацию тканей и определение интенсивности дыхания проводили при 37°C. Об интенсивности анаэробных процессов в тканях судили по содержанию гликогена, сахара, пировиноградной и молочной кислоты в них. Из показателей, характеризующих дыхательную функцию крови, устанавливали содержание гемоглобина и эритроцитов, уровень гематокрита, щелочного резерва крови, глутатиона, молочной кислоты, гемогликолиза. Гликоген определяли с антроновым реактивом, сахар — по цветной реакции с ортотолуидином, пировиноградную кислоту — по методу Умбрейта, модифицированному в микрометод [Бабаскин П. М., 1976], молочную кислоту — по методу Баркера и Самерсона, модифицированному в микрометод [Перфилова Т. Н., Перфилов В. П., 1974]. Глутатион — по методу Вудворда и Фрей, модифицированному в микрометод [Жун-Юн-Хай, 1966], а уровень гемоглобина [Дервиз Г. В. и Воробьев А. И., 1959] и число эритроцитов [Бессонова Е. М., 1959] — фотоэлектроколориметрически.

У интактных животных в предгорье (760 м), а также с различным сроком (на 3—7, 15—20, 30, 40—45 и 60-е дни) адаптации к условиям среднегорья (1700 м) и высокогорья (3200 м) определяли уровень аэробных и анаэробных процессов в различных тканях и показатели дыхательной функции крови. Полученные в горах данные сравнивали с исходными, установленными в низкогорье при температуре среды, близкой к той, при которой содержались животные в горной местности. В ряде опытов исследовали активность фермента лактатдегидрогеназы по Корнбергу и Очоа и ее изоферментный спектр. Для животных с различным сроком адаптации в горах определяли активность Mg^{2+} -зависимой АТФазы в мембранах красных клеток крови (Колчинская Л. И., Лишко В. К., Малышева М. К., 1976).

Контроль должен соответствовать задаче эксперимента. Для выяснения роли гипоксического фактора при адаптации в горах, требующего исключения температурных влияний, необходимо уравнивать температуру среды, в которой содержатся животные (термостатирование). Кроме того, ввиду значительного влияния на обменные процессы возрастного фактора был необходим постоянный контроль в виде отдельной группы, обследуемой параллельно с опытной на протяжении всего эксперимента.

II. ИЗМЕНЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА ПРИ АДАПТАЦИИ ЖИВОТНЫХ В ГОРАХ

Вопрос об изменении интенсивности метаболизма в условиях гипоксии не является в науке новым. Данные об уровне и изменении основного обмена в условиях гипоксии, а также при адаптации к высокогорью разноречивы.

Ван Лир (1947), обобщая материалы ряда авторов, изучавших уровень окислительного метаболизма (Цунц, 1897; Дюриг и Цунц, 1904; Фукс и Дреймер, 1905; Дюриг, 1909; Шнейдер 1909; Гассельбах и Линдгард, 1915; Сандстрем, 1919; Кестнер и Шадов, 1927), констатирует, что в условиях барокамерной гипоксии или в горах основной обмен был в пределах нормы. Экспедиция на пик Пайк не установила повышения обмена на высоте, а Hill (1932) не обнаружил изменения основного обмена у постоянных жителей Перуанских Анд. А. Д. Слоним и соавторы (1949) приводят данные о повышении основного обмена в Альпах при подъеме на высоту. Об этом же свидетельствуют материалы К. М. Быкова и Э. Э. Мартинсона (1933), Г. Е. Владимирова с соавторами (1940), полученные в условиях кратковременного подъема на высоту в горах Кавказа, и членов англо-американской экспедиции в Скалистых горах Америки (Дуглас, Холден и др.).

Некоторые авторы, наблюдавшееся ими повышение основного обмена при гипоксии, объясняют усиленной работой сердечной и дыхательных мышц (Кестнер и Шадов, 1927; Байченко И. П., 1936; Барбашова З. И., 1960 и др), Г. Е. Владимиров (1939) — воздействием на организм низкой температуры и солнечной радиации. Л. Л. Шик (1948) полагает, что причиной усиления обмена в первое время пребывания человека в горах может служить воздействие на организм холода, ветра, солнечной радиации, увеличения физической нагрузки.

По К. П. Иванову (1959), основной обмен при кислородной недостаточности может зависеть от температуры среды: при 13—14° он снижался, при 16—19° существенных изменений не наблюдалось, а при 20—21° возрастал на 15—40%. Он считает, что гипоксический фактор изменяет тоническое напряже-

ние мышц, оказывает влияние на величину обмена. Многие авторы, напротив, отметили, что величина энергетического обмена в условиях гипоксии снижается. Уменьшение газообмена наблюдалось в лабораторных условиях при резком уменьшении PO_2 воздуха (Кемпбелл, 1925—1927; Опитц и Тильман, 1938; Розенблюм Д. Е., 1941; Шик Л. Л. 1948; Ардашников Л. И., 1952; Гебель и Клант, 1953). Джажа (1938) полагает, что при недостаточности кислорода выпадают регулирующие обмен нервные влияния, в результате чего снижается потребление кислорода тканями, но основной обмен в отличие от регулируемого при этом не меняется. Баркрофт и сотрудники в Серро-де-Паско (Южная Америка) наблюдали уменьшение основного обмена. Последний был повышен в Альпах и снижен на Тенериффе (Канарские о-ва) — Марсе.

Изучение газообмена у постоянных жителей различных высот Тянь-Шаня и Памира показало, что он был либо умеренно сниженным (на 11,5—14%) у жителей предгорья (760 м) и среднегорья (1650—2020 м над ур. м.), либо не выходил за пределы нормы (на высоте 2020—3200 м). У аборигенов Памира (3600 м) основной обмен оказался повышенным на 13—20%, увеличенным у жителей предгорья на 34-й день адаптации в горах (3325 м) на 12% и у постоянно проживающих (2000—3000 м), которые последние два года находились в предгорье, — на 39% [Джайлобаев А. Д. и др., 1967]. На больших высотах Тянь-Шаня (3400 м) в 15 случаях было отмечено снижение и в 28 — повышение основного обмена. В Альпах, по данным А. Lewy (1932), этот показатель уменьшился на высоте 1000—1200 м, а в Тянь-Шане на значительно большей высоте — 2000—2240 м. Так, пребывание в течение месяца в горах Тянь-Шаня (1780—2000 м) вело к падению основного обмена на 17%.

У человека и животных при относительно небольшой гипоксии в природных условиях горной местности (от низкогорья до высокогорья) также обнаружено устойчивое снижение газообмена. Р. П. Ольянская и сотрудники (1943, цит. Слоним А. Д. и сотр., 1949) показали, что у животных с увеличением высоты местности отмечается понижение основного обмена. Р. П. Ольянская и Е. М. Соболев (1949) наблюдали уменьшение потребления кислорода у овец при подъеме в горы на 2600 и 4000 м, а А. Г. Понугаева и А. Д. Слоним (1949) — у лошадей при выпасе на высоте 2000 м. Изложенные сведения, однако, не свидетельствуют о выраженном изменении основного обмена у человека по мере увеличения высоты местности.

А. Д. Слоним, А. Г. Понугаева и др. (1949), А. П. Костин (1957); И. М. Арав (1960) указывают на низкий уровень

основного обмена в горах Киргизии у человека. Л. Г. Филатова (1961) установила снижение основного обмена от 10 до 40% у части обследуемых мужчин и женщин в низкогорье (760 м) и среднегорье (1700 м) по сравнению с жителями равнины. А. Д. Слоним (1952) считает, что существует два типа адаптации — реактивный и ареактивный, возможное понижение газообмена в горах — следствие ареактивного типа адаптации к среднегорью: организм не борется за кислород, а «капитулирует» перед гипоксией, при этом ткани приспособливают (т. е. уменьшают) свой кислородный запрос к условиям сниженного уровня кислорода в артериальной крови. Из сопоставления этих данных следует, что в условиях Тянь-Шаня сдвиги окислительных процессов выражены слабее, чем в Альпах или на Кавказе. Приведенные материалы могут свидетельствовать о существовании прямой связи между явлениями термической и высотной акклиматизации. Авторы делают вывод, что в горах Тянь-Шаня по сравнению с горной системой Европы и Северной Америки более высокая температура среды является, вероятно, причиной иного поведения, другой ответной реакцией организма. В этих условиях реакция на высоту становится менее выраженной, но это не снижает возможности человека к существованию на больших высотах. В этом случае на организм человека воздействуют факторы, сдвигающие уровень теплопродукции в противоположных направлениях: воздействие гипоксии способствует увеличению КПД мышечной системы, так как снижает общее теплообразование, а охлаждение, наоборот, уменьшает КПД, повышая энергетический расход (усиление теплообразования, появление несократительного термогенеза). Это особенно важно для человека, у которого температуры тела в горах относительно не велики, а следовательно, и изменения тканевого обмена в «оболочке тела» под влиянием температуры практически отсутствуют.

Для организмов малого веса установлено так называемое критическое давление O_2 , ниже которого в определённом физиологическом состоянии потребление кислорода не может поддерживаться на постоянном уровне. Это критическое давление кислорода оказывается у высокогорных видов ниже, чем у равнинных. Интенсивность потребления кислорода зависит от степени адаптации организма к гипоксии. У адаптированного она не превышает уровня у жителей равнины, так как регулирование кислородного режима организма становится более эффективным и экономичным. Поэтому у аборигенов высокогорья этот показатель при физической нагрузке, например, возрастает в меньшей степени, чем у лиц, временно проживающих в условиях высокогорья, или у жителей низко-

горья и равнин (Туркменов М. Т. и соавт., 1981). Установлено, что физическая работоспособность в процессе индивидуальной адаптации в высокогорье в острый период (до 10 дней) понижается, достигает равнинных значений к 30-му дню и превышает их на 50-день адаптации (Миррахимов М. М. и соавт., 1976).

Функциональную активность метаболизма определяют по газообмену, общему потреблению кислорода организмом. Благодаря сочетанному действию механизмов аэрации, транспорта и утилизации O_2 здоровый организм поддерживает в конкретных условиях определённые для него кислородные режимы (Лауэр Н. В., Колчинская А. З., 1965). Поэтому транспорт O_2 редко, только при действии экстремальных факторов или в тяжёлых патологических случаях, снижается до критического уровня, который в органеллах клетки может составлять не более 1—2 мм рт. ст.

Величина общего метаболизма складывается из суммы потребления кислорода отдельными тканями и органами. Определение интенсивности дыхания нашими сотрудниками (Щукина М. Я., 1976, 1978, 1979 а, б, Щукина и др., 1977) на животных разных видов показало, что парциальное участие отдельных тканей в общем газообмене неодинаково. Известно, что на интенсивность потребления кислорода организмом могут оказывать влияние различные экстремальные воздействия (в том числе холод и гипоксия). Так, на гомойотермных (белая крыса) и эктотермных (рыбы, лягушка, жаба, черепаха) животных было установлено, что она в значительной мере зависит от температуры окружающей среды, хотя для таких эктотермных организмов, как рыбы, большое значение имеет вес тела (Строганов Н. С., 1960).

Потребление кислорода тканями крыс при адаптации в среднегорье

Исследование уровня интенсивности потребления кислорода тканями различных органов животных в условиях адаптации в горах имеет известный смысл, так как прямое измерение гипоксии путем определения напряжения кислорода или концентрации его в тканях не всегда может свидетельствовать о степени гипоксии в тканях. Действительно, многие факторы могут компенсировать низкое артериальное pO_2 (полицитемия, увеличенный сердечный выброс, повышение регионарного кровотока к органам с высокими метаболическими потребностями — к мозгу, сердцу). Нормальное и даже высокое pO_2 не исключает наличия тканевой гипоксии (например, в случае анемии или ишемии). Связь между артериальным давлением

и тканевой гипоксией может быть установлена биохимически или определена функциональной активностью. Величина pO_2 смешанной венозной крови также не может указывать на присутствие и локализацию гипоксии, так как первая поступает из многих органов, а кислородную недостаточность могут испытывать только некоторые из них. Гипоксию органа можно определить только прямым измерением тканевого метаболизма или тканевой функции (Mc Dowal, 1969).

Интенсивность дыхания тканей (мозг, печень, сердце, мышца бедра) крыс, адаптирующихся к условиям комплекса факторов среднегорья (1700 м), была исследована в летний период. Установлено, что на протяжении 30 дней пребывания в условиях среднегорья она была во всех исследуемых тканях заметно усилена (табл. 1). Однако при общей направленности

Таблица 1

Дыхание тканей белых крыс, адаптирующихся к среднегорью
(Тамчи, 1700 м)

Ткань	День адаптации	$M \pm m, \text{мл. мг/час}$	t	n	P
Мозг	Фрунзе, 760 м	$0,5662 \pm 0,1002$			
	3-й	$1,9446 \pm 0,0448$	12,577	12	$<0,02$
	15	$2,7132 \pm 0,2267$	8,6642	10	$<0,001$
Печень	30	$1,5132 \pm 0,2250$	3,8465	11	$<0,01$
	Фрунзе, 760 м	$0,5281 \pm 0,0646$			
	3-й	$2,7576 \pm 0,5447$	4,0655	8	$<0,01$
Сердце	15	$3,1166 \pm 0,8115$	3,1898	10	$<0,01$
	30	$4,3344 \pm 0,8779$	4,3248	7	$<0,01$
	Фрунзе, 760 м	$0,4815 \pm 0,0529$			
Мышца бедра	3-й	$2,7500 \pm 0,3167$	7,0626	12	$<0,001$
	15	$2,2734 \pm 0,5975$	2,9870	11	$<0,02$
	30	$2,5782 \pm 0,5034$	4,1420	10	$<0,01$
	Фрунзе, 760 м	$0,3570 \pm 0,0475$			
	3-й	$1,6517 \pm 0,2599$	4,9834	10	$<0,001$
	15	$0,8709 \pm 0,3810$	1,3383	9	$>0,2$
	30	$1,5362 \pm 0,2372$	4,8747	8	$<0,01$

изменений потребления кислорода в различных тканях в количественном отношении отмечалось различие. Исходные величины потребления кислорода в условиях предгорья (760 м) для ткани мозга, печени и сердца практически оказались аналогичными и несколько ниже в мышце бедра. Перемещение подопытных животных в условия среднегорья (1700 м) вызывало наиболее выраженное усиление потребления O_2 тканью печени, которое постепенно нарастало от 3 до 30-го дня пребывания крыс в этих условиях. Потребление кислорода мыш-

цей бедра в среднегорье увеличилось наименее интенсивно, а тканью мозга и мышцей сердца менее значительно, чем печенью и более выражено по сравнению с уровнем её в ткани мышцы бедра. Однако при очень близких величинах скорости дыхания ткани мозга и сердца в условиях среднегорья показатели динамики интенсивности потребления кислорода этих тканей оказались различными. Так, если потребление кислорода в ткани сердца было наиболее высоким на 3-й день пребывания животных в условиях среднегорья и несколько понизилось на 15-й день, то в ткани мозга наибольшая интенсивность дыхания отмечалась на 15-й, а к 30-му она значительно уменьшилась. Это может свидетельствовать о начавшемся восстановлении интенсивности дыхания в данной ткани, чего не было обнаружено в других.

Активизация обменных процессов в тканях крыс в период адаптации к условиям среднегорной местности может быть объяснена воздействием необычного для организма комплекса условий, среди которых важное место, по-видимому, принадлежит более низкой, чем в предгорье (760 м), температуре окружающей среды.

Потребление кислорода тканями крыс при адаптации к высокогорью

Учитывая разноречивость имеющихся в литературе данных о направленности изменений уровня обмена веществ в горах и о возможности относительной его стабильности, правильной было бы, по-видимому, обсудить вопрос об изменении уровня регулируемого, а не основного обмена в условиях адаптации на различных высотах. С этой целью нами определено потребление кислорода в тканях мозга, сердца, печени и мышцы бедра интактных белых крыс при адаптации к условиям высокогорья Тянь-Шаня (3200 м, пер. Туя-Ашу). Животные содержались в термостатированной комнате (24°). Установлено, что при адаптации белых крыс к высокогорью происходило некоторое уменьшение скорости потребления кислорода тканями (рис. 1).

В первые дни пребывания на высоте значительно уменьшилась скорость дыхания по сравнению с исходным уровнем (низкогорье, 760 м), снижение потребления кислорода было существенным во всех тканях, кроме мышцы сердца. К 20-му дню адаптации интенсивность метаболизма тканей несколько повысилась, что могло быть обусловлено усилением работы кардиореспираторной системы. В мышце сердца изменения при сопоставлении с исходным уровнем дыхания не достигали степени достоверности из-за низкого уровня потребления O_2

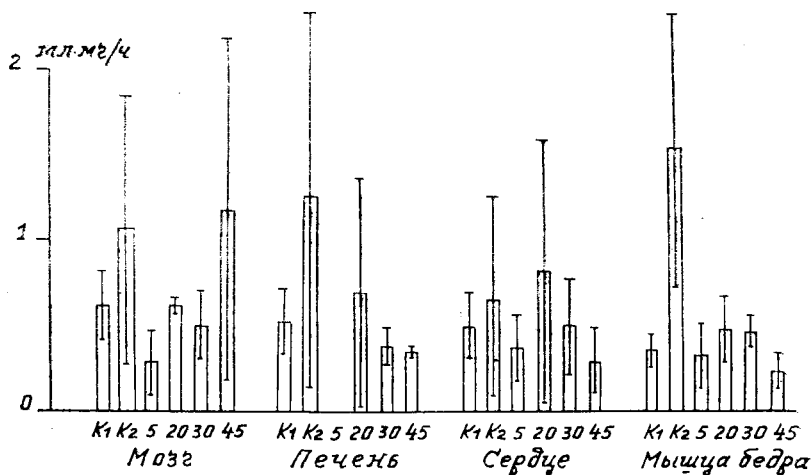


Рис. 1. Динамика потребления кислорода тканями белых интактных крыс при адаптации в высокогорье (К₁, К₂ — контроль до и после экспедиции, 760 м; 5, 20, 30, 45-й — дни адаптации).

этой тканью в низкогорье (рис. 1). На 45-й день пребывания белых крыс в горах он был всё ещё низким во всех тканях, за исключением ткани мозга, интенсивность метаболизма которой достигла исходных данных [Щукина М. Я., 1979 а].

Однако при определении напряжения кислорода в тканях у животных в условиях той же высоты 3200 м получены иные результаты, а именно: константа скорости потребления кислорода оказалась различной. В коре головного мозга на третий день пребывания в горах она увеличилась более, чем в 2 раза, с 10 по 30-й день находилась на уровне 142% от контрольных величин, к 45-му дню снизилась до 78% от исходной и стабилизировалась на этом уровне. В икроножной мышце на 3-й день пребывания в горах КСПК составляла 69% от исходной, к 45-му дню возросла до 153% [Энштейн И. М. и др., 1972].

Согласно данным литературы, в условиях кислородной недостаточности наблюдается активизация системных механизмов, направленных на поддержание оптимального напряжения кислорода в тканях и механизмах тканевой адаптации, обеспечивающих возможность утилизации кислорода при низком парциальном давлении [Барбашова З. И., 1960; Березовский В. А., Ротарь А. Я., 1970; Меерсон Ф. З., 1978; и др.]. Безусловно, в горах основная тяжесть приспособления к ги-

поксической среде в начальный период падает на систему кровообращения [Данияров С. Б., 1979] и дыхания [Ахмедов Ю. А., 1967]. Однако наблюдается существенное снижение потребления кислорода тканями, особенно в первый острый период при адаптации животных к условиям высокогорья (3200 м), что связано, надо полагать, со снижением уровня окислительных процессов в митохондриях и нарушениями в цикле Кребса. Об этом свидетельствуют также опыты, показавшие уменьшение активности фермента малатдегидрогеназы в тканях крыс, адаптирующихся к условиям высокогорья (см. стр. 53). Ещё В. В. Пашутин (1881) полагал, что кислородная недостаточность в организме может компенсироваться не только за счёт увеличения легочной вентиляции, кровообращения, дыхательной функции крови, но и в результате способности организма понижать расход кислорода тканями.

Имеются сведения о том, что адаптация к высокогорью снижает «критический» уровень напряжения кислорода (если на равнине гибель животного наступает при 11—17 мм рт. ст., то у адаптированных — при 1—2 мм рт. ст.) в результате возрастания способности тканей утилизировать больше O_2 , улучшения сопряжения дыхания и фосфорилирования, увеличения сходства дыхательной цепи митохондрий к кислороду, повышения устойчивости митохондрий к недостатку кислорода [Айдаралиев А. А., 1977]. Однако данные В. И. Дедуховой и др. (1975), свидетельствующие о том, что в условиях гипоксической гипоксии скорость тканевого дыхания и содержание дыхательных ферментов не изменяется или несколько снижается, подтверждают результаты наших высокогорных исследований о снижении потребления кислорода.

Полагают, что обнаруженное уменьшение интенсивности дыхания связано либо с увеличением сопряжения окисления и окислительного фосфорилирования, либо со снижением концентрации цитохромов при определённых условиях адаптации к гипоксии [Дедухова В. И., 1979; Мохова Е. Н., 1979]. Действительно, в митохондриях печени крыс, прошедших месячную ступенчатую адаптацию в горах до высоты 4200 м, снижались концентрация цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы, а также поглощение кислорода в аппарате Варбурга и усвоение неорганического фосфора, коэффициент фосфорилирования был равен 91% против контроля [Березовский В. А., Федуров В. В., 1973].

При недостаточном снабжении кислородом уровень цитохромов снижается, т. е. в условиях гипоксии содержание их ниже, чем при нормоксии [Hollon, 1964, цит. Mc Dowal, 1969], замедляется или прекращается совсем цикл лимонной

кислоты, накапливается восстановленный НАД, образованный путём гликолиза, а большая часть пирувата переходит в лактат и аккумулируется. Недостаточность системы переноса электронов ведёт к накоплению водородных ионов в тканях, вызывая тканевый ацидоз.

Большая часть энергии, получаемой при потреблении кислорода, используется для образования высокоэнергетических фосфатных связей в АТФ. Следовательно, во время гипоксии эти связи не восстанавливаются и тканевый уровень АТФ должен упасть, в то время как содержание АДФ будет повышаться [Mc Dowal, 1969]. Снижение интенсивности потребления кислорода в тканях в условиях гипоксии подтверждается также результатами экспериментов на крысах, подвергавшихся воздействию барокамерной гипоксии, или кратковременно содержащихся в среде с бедной кислородом газовой смесью.

По данным Е. М. Крепса и сотр. (1956), потребление O_2 у неадаптированных животных при первом подъёме на высоту 7000 м снижалось примерно на 30% (табл. 2). В процессе

Таблица 2

Влияние актиномицина 2703 на потребление O_2 у интактных и адаптированных к высотной гипоксии животных (по Е. М. Крепсу и сотр., 1956)

Серия опыта	Число животных	Потребление кислорода, мл/кг/час		
		на уровне моря	на высоте 7000 м	Р
Контроль	20	2505 ± 101	1687,5 ± 101	0,01
Контроль + актиномицин 2703	12	2290 ± 186	1438,0 ± 130	0,01
Адаптация к гипоксии в течение 10 суток	12	2285,9 ± 87	1847,9 ± 180	0,01
Адаптация к гипоксии в течение 25 суток	12	2274,6 ± 56	2043,3 ± 54	0,02
Адаптация к гипоксии в течение 25 суток + актиномицин 2703	12	1741,4 ± 147	1278,2 ± 161	0,05

Примечание. Снижение потребления кислорода в описываемых опытах не зависело от степени гипотермии, так как снижение ректальной температуры у животных, получивших и не получивших актиномицин, было примерно одинаковым.

адаптации этот дефицит постепенно уменьшался и к 25-му дню интенсивность газообмена приближалась к норме. Это явление — яркое выражение адаптации организма к недостатку кислорода во внешней среде. Оно подтверждается, в частности, опытами, показавшими, что содержание крыс в условиях резко выраженной гипоксии (5% O_2 в азоте, но в течение все-

го 30 мин) вызывало снижение поглощения митохондриями мозга крыс меченных по углероду малата и цитрата на 60%. Скорость поглощения восстанавливалась после прекращения воздействия гипоксии через несколько дней [Rafatowska Urszula, 1979].

Потребление кислорода гомогенатами печени в условиях непродолжительной, до 1 ч гипоксии довольно значительно изменяется. После 1 ч гипоксии с 7,5% наблюдалось ощутимое уменьшение потребления кислорода, которое становилось ещё более существенным спустя 6 ч. У животных при гипоксии в 5% O_2 также отмечалась пониженная дыхательная способность гомогенатов печени [Conti, Pelosi et al., 1968]. Реакция мозга на гипоксию зависит, в частности, и от степени последней. Было показано, что при снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до 6 % потребление его корой мозга уменьшалось в среднем на 50%. При более слабой степени гипоксии зарегистрировано усиление кровотока через кору мозга, что являлось, по-видимому, компенсаторной реакцией, направленной на поддержание потребления кислорода на исходном уровне [Калинина М. К., 1972].

Установлено, что снижение насыщения артериальной крови кислородом начинается через 1—5 с после перехода на гипоксическую смесь, уменьшение же напряжения кислорода в тканях — позже на несколько секунд [Саноцкая Н. В., 1959]. При длительном пребывании кроликов в барокамере на высоте 7500 м уровень кислорода в мозге меняется в зависимости от времени воздействия гипоксии. Это обусловлено последовательностью включения компенсаторных механизмов, обеспечивающих доставку кислорода и его утилизацию тканями [Расоловский Н. А. и Астафьева О. Г., 1975]. По мнению Ф. З. Меерсона (1981), снижение потребления кислорода наблюдается при нарушении биосинтеза митохондриальных структур, формирования митохондрий, т. е. органелл, которые определяют потребление кислорода организмом, ресинтез АТФ, а активизация синтеза нуклеиновых кислот и белков составляет необходимое звено адаптации к гипоксии.

Интенсивность потребления кислорода зависит от степени сопряженности окисления и фосфорилирования. Изменчивость этой величины является биологически оправданной и осуществляется в целях терморегуляции [Скулачёв В. П. и Киселёв Л. Л., 1960; и др.]. У белых крыс в высокогорье (3200 м) адаптация к гипоксии приводила к снижению теплового эффекта мышечного сокращения [Баженов Ю. И., 1981]. При обследовании людей (4425 м) установлено повышение теплообразования в условиях основного обмена, что возможно при