

А. М. АЛАВЕРДЯН

АДАПТАЦИЯ И ДИЗАДАПТАЦИЯ К ГИПОКСИИ

Получены модели адаптации и дизадаптации крыс к гипоксии, вызываемой с помощью дефицитной по кислороду газовой смеси при нормальном атмосферном давлении. В обоих случаях на изолированных перфузируемых сердцах показана важная роль перестройки функционального состояния сердечной мышцы и ее симпатической регуляции, хорошим показателем активности которой является концентрация норадреналина.

Адаптация к гипоксии в эксперименте подробно изучена в основном на крысах с использованием модели высотной гипоксии [2, 6]. Однако нередки ситуации, когда человеку приходится сталкиваться с действием дефицита кислорода, не сопровождающимся разрежением воздуха. Поэтому достижение адаптации к гипоксии с помощью дефицитных по кислороду газовых смесей при нормальном атмосферном давлении может оказаться более перспективным.

В настоящем исследовании изучено состояние тренированности крыс после 3- и 5-недельного пребывания их в условиях прерывистой экзогенной гипоксии при нормальном атмосферном давлении.

Материал и методика

Работа проведена на белых беспородных крысах-самцах с исходным весом 180—230 г. Поставлено 2 серии опытов. Животных I серии по 5 часов в день 6 раз в неделю в течение 3 недель помещали в полугерметичную камеру, в которую подавали газообразный азот, постепенно снижая под контролем газоанализатора содержание кислорода с 15% (1-й день) до конечной, рабочей концентрации 8—9% (6-й день); при этой концентрации крысы пребывали в камере последующие две недели. Животных II серии, помимо этого, еще 2 недели по 4 часа в день 3 раза в неделю помещали в камеру, содержащую 8—9% кислорода в азоте. На протяжении всего эксперимента в камере поддерживали нормальное атмосферное давление. Последующие исследования проводили спустя 18—20 часов после заключительного сеанса тренировки.

Критерием адаптированности служила выживаемость крыс в условиях тестирующей гипоксии (3—4% кислорода в азоте в вышеописанной камере), оцениваемая по остановке дыхания. У одной части жи-

вотных до (фон) и после 20-минутного нахождения в условиях тестирующей гипоксии регистрировали ЭКГ на отечественном электрокардиографе модели 061 и измеряли систолическое артериальное давление (АД) бескровным плетизмометрическим способом по А. Х. Когану [4]; у других животных сразу после наступления остановки дыхания в ткани желудочков сердца определяли концентрацию норадреналина (НА) триоксииндольным методом по Э. Ш. Матлиной и В. В. Меньшикову [5]. Эти два показателя определяли и в сердце крыс, не подвергшихся воздействию тестирующей гипоксии (фон).

Критерием «адаптированности» сердца служила его резистентность к аноксии. Для этого исследовали функцию (давление в левом желудочке и частоту сокращений) изолированных перфузируемых сердец, работавших 25 мин в условиях нормальной оксигенации (95% $O_2 + 5\% CO_2$) или в аноксических условиях (5 мин при 95% $O_2 + 5\% CO_2$, затем 20 мин при 95% $N_2 + 5\% CO_2$). Методика описана ранее [7]. На отдельной группе сердец, работавших в аналогичных условиях (оксигенация или аноксия), в ткани желудочков определяли концентрацию НА.

Результаты и обсуждение

Время выживаемости животных I серии в условиях тестирующей гипоксии составляло 62 ± 9 , II— 23 ± 7 , контрольных крыс— 33 ± 5 минут. Если у контрольных животных при пребывании их в условиях острой глубокой гипоксии возникало урежение ритма сердца и снижение АД, то у тренированных в течение 3 недель крыс отмечалась тенденция к учащению частоты сердцебиения при неизменном, по сравнению с исходным уровнем, АД, а у тренированных в течение 5 недель животных урежение ритма сердца было таким же, а падение АД было еще более выраженным, чем в контроле (табл. 1).

Сопоставление приведенных данных позволило сделать заключение, что у тренированных в течение 3 недель крыс развивается состояние адаптации к кислородному голоданию. Данный срок тренировок примерно соответствует тому, который приводится другими авторами в отношении модели высотной гипоксии [2, 6]. Пролонгирование тренировки при одновременном изменении ее режима приводит к устранению состояния адаптации, достигнутого в течение первых 3 недель. Более того, по определенным параметрам резистентность таких животных к глубокому кислородному голоданию оказывается даже ниже, чем в контроле (уменьшение, хотя и недостоверное, времени выживаемости, более резкое падение в тех же условиях АД). Такое состояние животных было обозначено нами как «дизадаптация». Весьма вероятно, что дизадаптация развивается в результате нарушения сформированной в течение первых 3 недель тренировки взаимосвязи между ритмом воздействия (гипоксией) на организм и ритмом его ответных приспособительных реакций [9]. Смена режима тренировки

Таблица 1

Влияние тестирующей гипоксии (ТГ) на частоту сокращений (R, уд./мин), величину АД (мм рт. ст.) и концентрацию НА в ткани желудочков (мкг/г) сердца крыс, тренированных гипоксией в течение 3 и 5 недель (Γ_3 и Γ_5).

Серия		R		АД		НА	
		абсол. вел.	$\pm\Delta\%$	абсол. вел.	$\pm\Delta\%$	абсол. вел.	$\pm\Delta\%$
Контроль	фон (12)	468 $\pm$ 7	—	74 $\pm$ 6	—	0,84 $\pm$ 0,03	—
	ТГ (6)	372 $\pm$ 12 ⁺⁺	—21	46 $\pm$ 6 ⁺⁺	—38	0,55 $\pm$ 0,04 ⁺⁺	—35
Γ_3	фон (7)	462 $\pm$ 7	+ 1	82 $\pm$ 8	+11	1,07 $\pm$ 0,03 ⁺	+27
	ТГ (6)	552 $\pm$ 35	+11	88 $\pm$ 7	+ 6	0,66 $\pm$ 0,04 ⁺⁺	—38
Γ_5	фон (8)	448 $\pm$ 12	— 4	78 $\pm$ 6 ⁺	+ 5	1,18 $\pm$ 0,02 ⁺	+40
	ТГ (8)	336 $\pm$ 14 ⁺⁺	—25	30 $\pm$ 4 ⁺⁺	—62	0,42 $\pm$ 0,02 ⁺⁺	—65

+ наличие статистически достоверной ($p < 0,05$) разницы по сравнению с контролем;

++ наличие статистически достоверной ($p < 0,05$) разницы по сравнению с фоном. В скобках дано число наблюдений.

животных на протяжении 4- и 5-й недель (замена 19-часовых перерывов между гипоксическими сеансами 43-часовыми) приводит, по всей видимости, не только к устранению (деадаптация), но и к срыву уже выработавшегося адаптивного ритма функционирования различных систем организма (дизадаптация). Сказанное в полной мере относится, с одной стороны, к симпатической регуляции сердца, хорошим показателем активности которой является содержание в миокарде НА [6], а с другой—к функциональному состоянию изолированных сердец тренированных гипоксией крыс.

Несмотря на высокий исходный уровень, степень падения концентрации НА в миокарде желудочков дизадаптированных крыс при воздействии на них тестирующей гипоксии была наибольшей, а абсолютное содержание симпатического медиатора—наименьшим, по сравнению с адаптированными и контрольными животными (табл. 1). На относительно высоком уровне сохранялась концентрация НА в сердце адаптированных крыс. Известно, что в начальный период приспособления животных к дефициту кислорода содержание НА в сердце падает. Но, по мере становления адаптации, оно возвращается к исходному уровню и даже может превышать его [6, 8]. Ф. З. Меерсон [6] считает, что главным механизмом таких изменений при адаптации крыс к высотной гипоксии является «увеличение мощности симпатического аппарата сердца». Такая интерпретация, по-видимому, применима и в случае адаптации к «газовой гипоксии». Высокая концентрация НА в сердце дизадаптированных животных сменяется в условиях глубокой гипоксии низким уровнем этого вещества, что свидетельствует о нарушении механизмов его стабилизации в сердце. Особенно ярко это проявляется на изолированных сердцах. Как в условиях обычной оксигенации, так

и при аноксии концентрация НА сохранялась на самом высоком уровне в сердцах адаптированных крыс. Величина этого показателя в контрольных и «дизадаптированных» сердцах в обоих случаях была примерно одинаковой (табл. 2). Результаты свидетельствуют, с одной

Таблица 2

Влияние аноксии на ритм сердца (R , уд./мин), систолическое давление в левом желудочке (P , мм рт. ст.) и концентрацию в ткани желудочков НА ($мкг/г$) изолированных сердец крыс, тренированных гипоксией в течение 3 и 5 недель (Γ_3 и Γ_5).

Серия		R		P		НА	
		абсол. вел.	$\pm \Delta \%$	абсол. вел.	$\pm \Delta \%$	абсол. вел.	$\pm \Delta \%$
Контроль	фон (11)	295 $\pm$ 13	—	60 $\pm$ 8	—	1,08 $\pm$ 0,03	—
	аноксия (11)	72 $\pm$ 25 ⁺⁺	—76	47 $\pm$ 10	—22	0,51 $\pm$ 0,03 ⁺⁺	—53
Γ_3	фон (6)	293 $\pm$ 13	—	68 $\pm$ 7	+13	1,33 $\pm$ 0,05 ⁺	+23
	аноксия (6)	84 $\pm$ 26 ⁺⁺	—71	59 $\pm$ 10	—13	0,65 $\pm$ 0,06 ⁺⁺	—51
Контроль	фон (6)	268 $\pm$ 11	—	72 $\pm$ 5	—	1,08 $\pm$ 0,03	—
	аноксия (6)	100 $\pm$ 9 ⁺⁺	—63	68 $\pm$ 5	—6	0,51 $\pm$ 0,03 ⁺⁺	—
Γ_5	фон (7)	223 $\pm$ 13	—17	93 $\pm$ 5 ⁺	+29	1,13 $\pm$ 0,08	+5
	аноксия (7)	50 $\pm$ 12 ⁺⁺	—77	67 $\pm$ 9 ⁺⁺	—28	0,47 $\pm$ 0,02 ⁺⁺	—59

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1.

стороны, о важной роли накопления НА и высокой стабильности его запасов в желудочках сердца адаптированных к гипоксии животных, а с другой—о том, что часть обнаруживаемого *in vivo* в сердцах дизадаптированных крыс большого количества НА является функционально малозначимой и легко «вымывается» из сердца уже в процессе самой перфузии.

Степень падения давления в левом желудочке (при аноксии) адаптированных к гипоксии крыс была почти в 2 раза меньше, а дизадаптированных—в 4 раза больше, чем в соответствующих контрольных группах изолированных сердец (табл. 2). В условиях нормальной оксигенации это давление в «адаптированных» и контрольных сердцах было примерно одинаковым, а в «дизадаптированных»—сравнительно высоким. Степень урежения частоты сокращений в этих же условиях у всех 3 групп изолированных сердец была равной, а абсолютная величина как при оксигенации перфузата, так и при аноксии наименьшей для сердец крыс, тренированных гипоксией в течение 5 недель. Иначе говоря, сократительная способность миокарда адаптированных животных в такой экстремальной ситуации, как аноксия, угнетается меньше, чем в контроле, а «дизадаптированные» сердца в аналогичной ситуации оказываются неспособными поддерживать свою деятельность на уровне контрольных величин. Заслуживает внимания тот факт, что в условиях аноксии «адаптированные» сердца поддерживали свою деятельность в основном за счет высокого давления в левом желудочке. Ранее показано, что именно в условиях дополнительной нагрузки серд-

да адаптированных к высотной гипоксии крыс проявляют более высокую степень инотропии, чем контрольные [3]. С другой стороны, известно, что гипердинамия сердца, формирующаяся в результате увеличения инотропии, в энергетическом отношении более выгодна, чем активация сердечной деятельности за счет учащения ритма [10].

Таким образом, для изолированных сердец адаптированных к гипоксии крыс характерна стабильность и «экономность» контрактильного процесса. В результате же наступающей дизадаптации сердца животных уже не имеют столь высокой сократительной способности.

Все вышесказанное позволяет заключить, что проявления адаптации и дизадаптации сохраняются и на уровне изолированного сердца и, что особенно важно, на уровне его органической симпатической регуляции, хорошим показателем активности которой является содержание норадреналина.

Выводы

1. У крыс, тренированных гипоксией в течение 3 недель при нормальном атмосферном давлении, развивается состояние адаптации к кислородному голоданию. Пролонгирование срока тренировок до 5 недель приводит к переходу адаптации в состояние дизадаптации.

2. Изолированные сердца крыс, тренированных гипоксией в течение 3 недель, обладают высокой стабильностью контрактильного процесса. Напротив, у животных, тренированных гипоксией в течение 5 недель, эффективность работы сердца уменьшается ниже контрольных величин.

3. Адаптация и дизадаптация организма животного к гипоксии проявляются на уровне интрамуральной симпатической регуляции сердца.

Кафедра патологической
физиологии I ММИ
им. И. М. Сеченова

Ա. Մ. ԱԼԱՎԵՐԴՅԱՆ

ՀԻՊՈՔՍԻԱՅԻ ԱԴԱՊՏԱՑԻԱՆ ԵՎ ԴԻՋԱԴԱՊՏԱՑԻԱՆ

Ա մ փ ո փ ո մ

Էկզոգեն հիպոքսիայով մարզված առնետների մոտ 3 շաբաթվա ընթացքում առաջանում է ադապտացիոն վիճակ: Մարզման ժամկետների երկարացման և միաժամանակ մարզման ռեժիմի փոփոխության ժամանակ ադապտացիան վերափոխվում է դիզադապտացիայով: Հաշվի առնելով 3 շաբաթվա ընթացքում նոր-ադրենալինի քանակի փոփոխությունները սրտամկանում, հիպոքսիայով մարզված առնետների սրտերը օժտված են կրճատման պրո-

ցիանիդի և սիմպատիկ ռեզուլյացիայի բարձր կախումով լինումը և ընդհանրապես՝ դիզադապտացիայի ժամանակ սիրտը չունի այդ հատկությունները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авцын А. П. Клиническая медицина, 1974, 52, 5, стр. 3.
2. Барбашова З. И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. Л., 1960.
3. Капелько В. И., Носикова Н. А., Рахманова Т. Б., Шульце В. Кардиология, 1968, 8, 1, стр. 111.
4. Коган А. Х. Патологич. физиология и эксперимент. терапия, 1973, 17, 1, стр. 87.
5. Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В. Клиническая биохимия катехоламинов. М., 1967.
6. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики. М., 1973.
7. Нужный В. П., Хитров Н. К., Алавердян А. М. Физиологич. журнал СССР им. И. М. Сеченова, 1977, 63, 4, стр. 539.
8. Пшенникова М. Г., Манухин Б. Н. В сб.: Материалы симпозиума: Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипертермии, гипоксии и гиподинамии. М., 1975, стр. 226.
9. Саркисов Д. С., Пальцын А. А., Втюрин Б. В. Приспособительная перестройка биоритмов. М., 1975.
10. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М., 1976.