

УДК 612.014.464:612.273.2

РИСИ ІНДИВІДУАЛЬНОСТІ В РЕАКЦІЇ НА ГІПОКСІЮ

В. Я. Березовський

Відділ фізіології дихання Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця
АН УРСР, Київ

Відомо, що гірська хвороба розвивається у людей при підйомі на висоту близько 4 тис. м над рівнем моря, коли парціальний тиск кисню в повітрі знижується на 60—65 мм рт. ст. [5, 10]. Проте у деяких людей розвиток гірської хвороби починається вже на висоті 3 тис. м [9]. Нам доводилося спостерігати людей, у яких гірська хвороба починалась на висоті 2—2,5 тис. м, тобто при зниженні P_{O_2} в повітрі лише на 35—40 мм рт. ст. Водночас у групах новачків, які ніколи раніше не піднімалися у гори, завжди виявляються і протилежні випадки — люди, які переносять підйом на 4—4,5 тис. м без найменших суб'єктивних ознак кисневого голодування.

Спостереження, проведені нами на різноманітних видах хребетних під час створення стану гострої або хронічної гіпоксії [3], показали існування певних внутрішньовидових варіацій інтенсивності захисних реакцій та індивідуальної стійкості тварин до нестачі кисню, що різко відрізняються від середніх показників. З метою вивчення типових для виду особливостей і згідно з статистичним критерієм «вискакуючих» величин, в попередніх дослідженнях ці випадки вилучались із загального обліку і не розглядались. Проте збільшення кількості спостережуваних випадків, що закономірно повторювались у деяких тварин, змусило зробити припущення, що наявність вискакуючих величин зумовлена не лише неврахованими випадковими факторами чисто функціонального характеру. Спеціальний розгляд особливостей таких нетипових по відношенню до гострої гіпоксії тварин становить предмет даного дослідження.

Методика досліджень

Для вивчення фізіологічних особливостей нетипових по реакціях на нестачу кисню тварин з 220 самців лінії Вістар шляхом повторних випробувань під вакуумним колоколом були виділені шури, що характеризувались високою (ВСГ) або низькою стійкістю до гіпоксії (НСГ). Відбір провадили розрідженням повітря під колоколом з швидкістю 200 м/сек так, що на протязі 60 сек парціальний тиск кисню знижувався до 30 мм рт. ст. і створювались несумісні із збереженням життя умови, еквівалентні висоті 12 тис. м. Через певний час тварина втрачала антигравітаційний тонус і в неї порушувалось зовнішнє дихання. Після появи другого агонального вдиху загальний і парціальний тиск кисню під колоколом поступово нормалізували, реєструючи для кожної тварини тривалість виживання на висоті (ТВ) — з моменту настання висоти 12 тис. м до початку спуску, і тривалість реституції (ТР) — від початку спуску до відновлення пози. Тварин, що виявляли близьку до середньоарифметичної тривалість виживання у межах $M \pm 33\%$, тобто типових представників, відбраковували з дослідів. Тих же, що при трьох послідовних випробуваннях з інтервалом в один місяць виявляли високі або низькі показники тривалості виживання, розмежовували на групи ВСГ та НСГ і використовували для дальшої роботи.

У ВСГ та НСГ тварин досліджували загальне споживання кисню в гермокамері, вміст гемоглобіну в крові, системні реакції дихання та кровообігу, що виникали у відповідь на вдихання гіпоксичних газових сумішей та підйоми в барокамері до 6—9 тис. м. Частоту пульсу та зовнішнього дихання реєстрували двоохканальним електро-

кардіографом. Стійкість до наркозу перевіряли за часом втрати рефлексів після стандартної дози тіопенталу натрію. Схильність до електросудорожної реакції контролювали після подразнення напругою 120 в тривалістю 0,5 сек. Напруження кисню в корі головного мозку вимірювали хроноамперометрично на зістарених електродах з калібруванням у двох стандартних розчинах з відомим напруженням кисню [2].

Результати досліджень та їх обговорення

Індивідуальні випробування інтактних щурів під вакуумним колоколом показали, що середня тривалість виживання при P_{O_2} середовища близько 30 мм рт. ст. становить у різних серіях дослідів від 130 до 180 сек і певною мірою залежить від сезону. Окремі тварини витримують

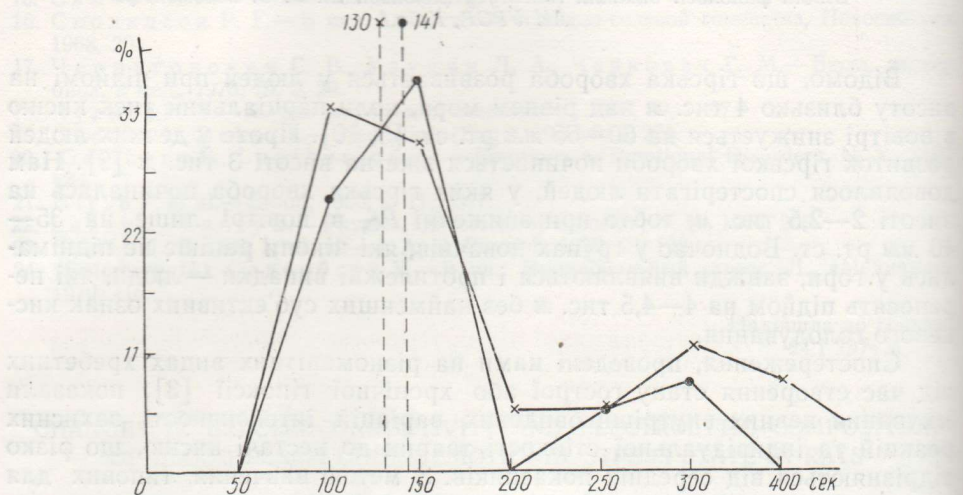


Рис. 1. Полігон розподілу індивідуальних показників тривалості виживання (ТВ) білих щурів при випробуванні під вакуумним колоколом при розрідженні, еквівалентному висоті 12 тис. м над рівнем моря (парціальний тиск кисню близько 30 мм рт. ст.).

По вертикалі — % випадків. По горизонталі — тривалість виживання в сек. Пунктиром нанесені середні арифметичні ТВ для двох серій дослідів.

лише 40—50 сек, інші — зберігають ритмічне дихання протягом 600—700 сек, тобто понад чотири рази перевищують середні показники для всієї групи.

Варіаційно-статистичний аналіз розподілу тривалості виживання при індивідуальних випробуваннях свідчить, що показники ТВ не створюють єдиного масиву, а мають нерівномірну дисперсію. Полігон розподілу характеризується двовершинною фігурою. Перший максимум розташований поблизу від середнього арифметичного для усієї групи і типовий для основної маси результатів. Другий, локальний максимум розташований в ділянці високих значень ТВ, проте амплітуда його в три-чотири рази нижча від попереднього (рис. 1). Така форма полігону може свідчити про те, що весь масив вимірювань не становить єдиної генеральної сукупності, а складається, в крайньому разі, з двох нормально диспергованих виборок. При використанні прийнятого нами 33%-ного рівня розмежування кількість тварин, що входять до групи високостійких до гіпоксії, в різних серіях досліджень становила від 15 до 22% загального числа обслідуваних тварин. При другому і третьому випробуванні під вакуумним колоколом частка ВСГ тварин дещо зменшується за рахунок відсіву випадкових реакцій і становить від 12 до 17%.

стан-
контролю-
в корі
калібру-

коло-
вища
130 до
ують

У тварин з високою тривалістю виживання період реституції і відновлення тонуусу здебільшого був коротким, так що відношення ТВ/ТР для цієї групи тварин становило більше одиниці. У нестійких до гіпоксії тварин, що виявляли короткий час виживання, тривалість періоду реституції була порівняно більшою, так що відношення ТВ/ТР у них було менше одиниці. У чотирьох серіях досліджень, проведених протягом року, коефіцієнт ТВ/ТР для низькостійких тварин становив від 0,38 до

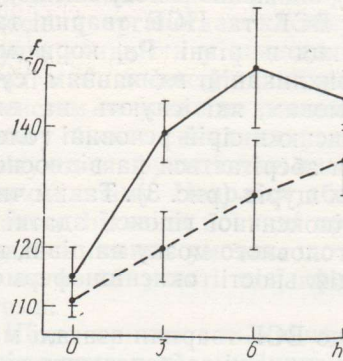


Рис. 2. Характер змін частоти зовнішнього дихання при поступовому «підйомі» високостійких (ВСГ) та низькостійких до гіпоксії (НСГ) тварин в барокамері.

По вертикалі — частота дихань за 1 хв. По горизонталі — еквівалентна висота в тис. м. Суцільна лінія — ВСГ тварини, пунктирна — НСГ тварини.

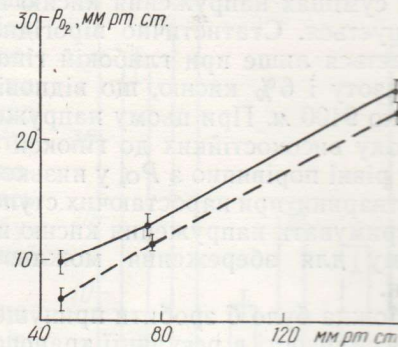


Рис. 3. Зміни напруження кисню в корі головного мозку ВСГ та НСГ тварин при диханні гіпоксичними газовими сумішами з низьким парціальним, тиском кисню.

По вертикалі — напруження кисню в мозку в мм рт. ст. По горизонталі — парціальний тиск кисню в газових сумішах в мм рт. ст. Суцільна лінія — ВСГ тварини, пунктирна — НСГ тварини.

0,50. Для високостійких до гострої гіпоксії тварин цей показник досягав 1,2—1,5, тоді як для типових, середньостійких індивідумів він коливався у межах 0,62—0,73. Аналіз абсолютних величин тривалості періоду реституції для ВСГ та НСГ тварин також дозволяє зробити висновки, що високостійкі до гіпоксії тварини здатні швидко ліквідувати наслідки гострої нестачі кисню, незважаючи на те, що тривалість перебування у стані гіпоксії для них була значно більшою, ніж у НСГ тварин.

Становило інтерес дослідити вихідні характеристики нейроендокринної регуляції загальних енерговитрат у ВСГ та НСГ тварин. Одержані результати в більшості серій не виявляли вірогідної різниці в споживанні кисню високостійкими та низькостійкими тваринами в умовах термонейтральної зони. Лише в одній серії виявлено вірогідне перевищення споживання кисню у ВСГ тварин ($p < 0,05$). Проте концентрація гемоглобіну в крові хвостової вени у ВСГ тварин становила $12,5 \pm 0,5 \text{ г\%}$, а в НСГ — $13,6 \pm 0,2 \text{ г\%}$ ($p < 0,05$).

При підйомі відібраних груп щурів у барокамері на еквівалентну висоту з 6 і 9 тис. м простежено за змінами частоти зовнішнього дихання та скорочень серця. Виявлено, що в обох групах при зниженні парціального тиску кисню виникає підвищення частоти дихання та серцебиття. При цьому вже на висоті 3 і 6 тис. м різниця між показниками для ВСГ та НСГ тварин має однакову спрямованість і досягає високого рівня вірогідності (рис. 2). Це може свідчити про наявність певної різниці в регуляції зовнішнього дихання та гемодинаміки, яка забезпечує перевагу ВСГ тваринам при зниженні парціального тиску кисню в середовищі.

600—
для

живання
створ-
роз-
симум
групи і
симум
його
поліго-
единої
нор-
нами
групи
від 15
ньому
змен-
12 до

Про збільшення індивідуальних варіацій в реакціях на гіпоксію на великих висотах, де необхідна напружена діяльність всіх функціональних систем організму, повідомляють і інші автори [1, 10].

Оскільки головний мозок є одним з найбільш чутливих до нестачі кисню життєво важливих органів, становило інтерес простежити, як змінюється напруження кисню в сірій речовині у ВСГ та НСГ щурів при перебуванні їх в умовах низького парціального тиску кисню. Одержані результати показали, що при поступовому зниженні вмісту кисню у газових сумішах напруження кисню в корі ВСГ та НСГ тварин також зменшується. Статистично вірогідна різниця в рівні P_{O_2} кори мозку з'являється лише при глибокій гіпоксії, викликаній вдиханням суміші 94% азоту і 6% кисню, що відповідає умовам, які існують на висоті близько 9400 м. При цьому напруження кисню в сірій речовині головного мозку високостійких до гіпоксії тварин зберігається на відносно високому рівні порівняно з P_{O_2} у низькостійких щурів (рис. 3). Таким чином, ВСГ тварини при наростаючих ступенях гіпоксичної гіпоксії здатні довше утримувати напруження кисню в корі головного мозку на рівні, необхідному для збереження можливості діяльності окисних ферментів клітин.

Можна було б зробити припущення, що ВСГ тварини взагалі мають такі особливості в регуляції транспорту кисню, які забезпечують відносну стійкість цієї функції і певну стабільність напруження кисню в тканинах при зниженні P_{O_2} у вдихуваному повітрі. Проте прямі вимірювання напруження кисню в центральній частці печінки у ВСГ та НСГ тварин показали ідентичний темп зниження P_{O_2} при наростаючих ступенях гіпоксичної гіпоксії. Виходить, що регуляція транспорту кисню в цих групах тварин має не стільки загальні, скільки органні відмінності. Не виключено, що ВСГ тварини краще пристосовуються до невеликих ступенів гострої гіпоксичної гіпоксії завдяки більш раціональному перерозподілу крові між органами — так званому синдрому Робін Гуда — «забезпеченню жебраків за рахунок багатіїв». Проте, це не єдиний можливий механізм кращого виживання в граничних умовах життя.

З метою дальшого вивчення особливостей діяльності центральної нервової системи високо- та низькостійких до гіпоксії тварин ми провели дослідження їх витривалості до наркозу. Одержані результати показали, що при однакових дозах тіопенталу натрію ВСГ тварини занурюються в стан наркотичного сну через $18,4 \pm 0,8$ хв, тоді як НСГ тварини засинають через $11,0 \pm 0,4$ хв (тобто за час, на 40% коротший). Вірогідність розбіжності перевищує 0,001.

Цікаві дані одержано при перевірці схильності до електросудорожної реакції після подразнення електричним струмом. Загальна тривалість реакції для ВСГ тварин становила 39 ± 3 сек. У НСГ тварин реакція тривала значно довше — 48 ± 1 сек ($p < 0,02$). Вірогідні відмінності спостерігались також у співвідношенні та тривалості тонічної і клонічної фаз реакції (рис. 4). У низькостійких до нестачі кисню тварин як загальна тривалість, так і час перебігу кожної з фаз електросудорожної реакції були вірогідно більшими, ніж у високостійких до нестачі кисню тварин. Ці результати добре асоціюються з відомим фактом, що підвищення стійкості тварин до гіпоксії шляхом тривалого перебування в гірських умовах скорочує перебіг фармакологічно індукованих епілептоїдних реакцій [8].

Якщо зважити на те, що при випробуванні під вакуумним колоколом в умовах, еквівалентних висоті 12 тис. м, індивідуальні особливості реакцій систем зовнішнього дихання та кровообігу не мають жодної можливості поліпшити стан кисневого постачання центральної нервової

системи або інших органів через наявність у повітрі парціального тиску кисню на рівні 30 мм рт. ст., стає очевидним, що більш тривале виживання ВСГ тварин може бути зумовлене не системними, а лише якимись тканинними, біохімічними особливостями, притаманними цим нетиповим для виду представникам. Разом з тим необхідно зважити на те, що діяльність функціональних систем організму виникає на основі тканинних і клітинних реакцій та модулюється особливостями перебігу енергетичних процесів в органідах клітин. Інакше кажучи, наявність у певного індивіда переваги або дефекту однієї з ферментних систем не може не позначитись на перебігу більш складних реакцій, що реалізуються функціональними системами організму. Недоліки або переваги такого індивіда повинні проявитись в якихось певних умовах, що потребують активної участі цієї ферментної системи.

Щодо причин виникнення нетипових для виду в цілому індивідів з різко відмінними властивостями по відношенню до гострої гіпоксії можна сказати слідує. В генетиці відоме явище «часткового генетичного блоку» та виникнення спонтанних мутацій. Втрата або перекирчування частки спадкової інформації здебільшого приводять до виникнення нежиттєздатних індивідів, що гинуть в процесі природного добору. Проте таким же шляхом виникали і особливості, що в спеціальних умовах виявляються корисними для організму. При наявності сприятливих екологічних умов ці властивості наслідуються нащадками і дають початок групі організмів з прихованими якостями, які істотно відрізняються від аналогічних середніх показників популяції і створюють базис для широкої дисперсії індивідуальних особливостей окремих індивідів.

Висновки

1. Тривалість виживання окремих індивідів при масовому обслідуванні білих шурів в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії виявляє більш як десятикратні межі варіацій.
2. Повторні випробування під вакуумним колоколом дозволяють виділити групу високостійких до гіпоксії (ВСГ) тварин, що закономірно відтворюють високу тривалість виживання в термінальних умовах.
3. Високостійкі до гіпоксії тварини характеризуються певними особливостями регуляції зовнішнього дихання і кровообігу та більш стійкою регуляцією транспорту кисню до кори головного мозку.
4. Високостійкі до гіпоксії тварини виявляють більшу стійкість до наркозу та до електросудорожної реакції.
5. Причиною виникнення індивідів з високою стійкістю до гіпоксії можуть бути варіації в передачі спадкової інформації, що зумовлюють особливість відтворення ферментних систем та перебігу енергетичних реакцій в клітинах.

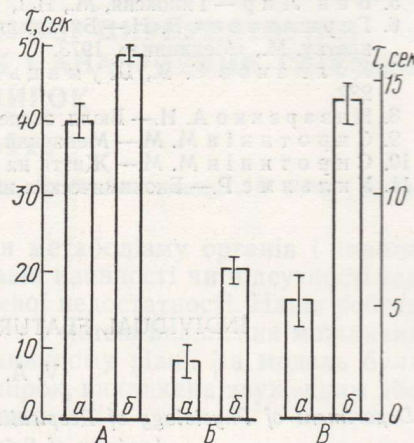


Рис. 4. Тривалість електросудорожної реакції (А) та тонічної (Б) і клінічної (В) фаз у високостійких (а) та низькостійких (б) до гіпоксії груп шурів.

По вертикалі — тривалість у сек.

Література

1. Агаджанян Н. А.— Организм и газовая среда обитания, М., «Медицина», 1972.
2. Березовский В. А.— В кн.: Полярнографич. определ. кислор. в биол. объектах, К., «Наукова думка», 1968, 98.
3. Березовский В. А.— Напряж. кислор. в тканях при адаптации к гипоксии. Автореф. дисс., К., 1971.
4. Вагнер Р., Митчел Г.— Генетика и обмен веществ, М., ИЛ, 1958.
5. Ван Лир — Гипоксия, М., ИЛ, 1967.
6. Гершанович В. Н.— Биохимия и генетич. основы переноса углеводов в бактер. клетку, М., «Медицина», 1973.
7. Колпаков Е. В., Шумицька Н. М.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1966, 12, 2, 232.
8. Назаренко А. И.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1962, 1, 48.
9. Сиротинин М. М.— Медицинский журнал АН УРСР, 1936, 6, 1, 37.
10. Сиротинин М. М.— Життя на висотах і хвороба висоти, К., 1939.
11. Уильямс Р.— Биохимическая индивидуальность, М., ИЛ, 1960.

Надійшла до редакції
2.XII 1974 р.

INDIVIDUAL FEATURES IN RESPONSE TO HYPOXIA

V. A. Berezovsky

*Department of Physiology of Respiration, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

In individual study of 220 albino rats under the vacuum bell with rarefaction equivalent to an altitude of 12 000 m survival time (ST) of the individuals varies within a more than 10-fold limit.

By means of the repeated tests with month interval animals were selected which manifest a high stability to hypoxia (HSH). It is shown that the relation of ST to time of restitution for the HSH animals is 1.2-1.5, whereas for those low stable to hypoxia (LSH) it does not exceed 0.5. Under conditions of growing hypoxic hypoxia the HSH and LSH animals manifest different changes in external respiration and rhythm of heart beating. Oxygen tension in the cerebral cortex of the HSH animals under these conditions is preserved at a relatively higher level. An assumption is advanced that the reason of the changed sensitivity of certain individuals to hypoxia may be a phenomenon of a partial genetic blockage which determines peculiarities in proceeding of the energetic processes in cells at low partial pressure of oxygen.