

Физиологическое обоснование метода повышения неспецифической резистентности организма путем адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии

Для фізіологічного стану тканин матки та внутрішньоутробного плоду щурів, морських свинок та собак типовим є імпульсний біоритм циклічної зміни напруги кисню (pO_2). Ми розглядаємо цей феномен як еволюційно закріплений механізм підвищення неспецифічної резистентності плоду. Відтворення цього явища шляхом адаптації дорослого організму до уривчастої нормобаричної гіпоксії в імпульсному режимі дозволяє більш істотно підвищити рівень його неспецифічної резистентності, ніж використання гіпоксичного впливу в постійному режимі.

С момента зарождения новой жизни до ее финала гипоксия является одним из самых частых спутников человека. Внутриутробное развитие, рождение ребенка совершаются в условиях достаточно выраженного кислородного голодания; многие физиологические процессы и, конечно же, любые патологические состояния в течение жизни, прямо или опосредованно связаны с гипоксией; старость, сама по себе, особенно протекающая на фоне артериосклероза и гипертонии, характеризуется нарушением кислородного бюджета организма; и наконец, при умирании всегда отмечается резкий дефицит кислородного обеспечения клеток. Практически во все времена, и даже в последние годы, большинство врачей рассматривают гипоксию как грозное проявление, требующее применения в борьбе с ней арсенала современной терапии. И все же трудно себе представить, что природа, избрав гипоксический стимул основным фактором повышения неспецифической резистентности организма в период его внутриутробного развития, могла допустить ошибку. По современным представлениям о начальных этапах эволюции жизни, основные внутриклеточные структуры и звенья метаболизма клетки формируются в так называемой доактуалистической, или первичной, атмосфере, фактически лишенной кислорода. Поэтому метаболической базой внутриклеточных процессов образования энергии являются реакции, которые могут протекать при минимуме свободного кислорода в среде. Низкое pO_2 первичной среды не препятствует формированию эмбриона. Напротив, оно является генотипически необходимым условием, филогенетически обусловленным этапом развития, соответствующего тем ранним стадиям эволюции жизни, когда происходило формирование клеток в первичной атмосфере Земли, фактически не содержащей кислорода [9]. Все внутриутробное развитие организма до момента родов протекает при низком pO_2 , которое соответствует высоте 5 000—6 000 м над уровнем моря [6]. Гипоксические условия в период внутриутробного развития плода требуют от него формирования совершенных механизмов защиты в борьбе за кислород. Внутриутробная адаптация плода к гипоксии, несомненно, является положительным фактором, направленным на повышение его неспецифической резистентности, поскольку при родах весьма вероятно развитие острой гипоксии (кровотечение, обвитие пуповины, узкие родовые пути и т.д.), которая может стоить ребенку жизни. После рождения ребенок оказывается во внешней газовой среде (современной нормальной атмосфере), которую характеризуют высокое pO_2 , колебания температуры, конвективный перенос тепла, газ в свободном виде, а не растворенный в жидкостях. Эту газовую среду обозначают как вторичную, так как она оказывается второй по порядку для каждого живого организма [9]. По данным Сайкса и соавт. [4], концентрация кислорода в нашей атмосфере при нормобарических условиях в 4 раза превышает необходимую для утилизации в покое. Поэтому новорожденный ребенок теряет

высокий уровень неспецифической резистентности, который формировался в период внутриутробного развития в борьбе за кислород, так как эти механизмы после рождения, в условиях высоких концентраций кислорода (по отношению к внутриутробным условиям), уже не нужны. В практическом плане большой интерес представляет вопрос о возможности повышения устойчивости организма к экстремальным факторам в различные периоды жизни. В этом отношении может быть перспективным закрепление у новорожденных (или стимуляция у взрослых особей) приспособительных механизмов, обеспечивающих повышение устойчивости к кислородному голоданию, которые функционируют во внутриутробный и ранний постнатальный периоды развития организма млекопитающих. Известно, что у плодов крыс и кроликов перед родами или у новорожденных животных время переживания в условиях полного отсутствия кислорода в 7—10 раз превышает этот показатель у половозрелых особей, помещенных в аналогичные условия [5, 7]. Высокую выживаемость плода и новорожденного в условиях аноксии одни авторы объясняют особенностями их энергетического обмена за счет большого удельного веса анаэробного гликолиза [10], обеспечиваемого гликогеном, количество которого в сердце и печени в 10 раз выше, чем у взрослого организма [1]; другие считают, что ткани плода и новорожденного характеризуются низким уровнем метаболизма в целом [3]. В то же время никто из исследователей не объясняет, с помощью какого механизма стимулируются реакции, перестраивающие метаболизм плода с целью поддержания его деятельности в условиях дефицита кислорода.

Для выявления механизмов адаптации организма к гипоксии необходимы динамические исследования кислородного снабжения на субклеточном и клеточном уровнях, интегральным показателем которого может служить тканевое напряжение кислорода. При исследовании pO_2 в тканях матки на фоне спонтанной сократительной активности миометрия у небеременных животных полярографически зарегистрировано периодическое снижение значения этого показателя у крыс в среднем на 48,2 % ($P < 0,001$), у морских свинок — на 45,8 % ($P < 0,001$), у кроликов — на 48 % ($P < 0,001$), у собак — на 58,2 % ($P < 0,001$) с последующим его восстановлением до первоначального значения (таблица). Обнаруженные цик-

Кислородный режим в тканях матки различных животных и в тканях плода крыс ($M \pm m$)

Объект исследования	Число животных	Напряжение кислорода до начала гипоксического цикла, мм рт.ст. (кПа)	Напряжение кислорода на выходе гипоксического цикла, мм рт.ст. (кПа)	Продолжительность гипоксического цикла, мин	Частота гипоксических циклов, мин ⁻¹
Миометрий					
крыс	52	44,8 ± 1,7 (5,96)	23,2 ± 1,3* (3,08)	0,76 ± 0,04	0,63 ± 0,07
морских свинок	13	42,8 ± 0,15 (5,69)	23,2 ± 0,4* (3,08)	1,45 ± 0,01	0,43 ± 0,01
кроликов	20	42,6 ± 1,1 (5,67)	20,5 ± 0,7* (2,73)	1,39 ± 0,05	0,41 ± 0,03
беспородных собак	10	32,3 ± 1,8 (4,29)	13,5 ± 1,4* (1,80)	3,10 ± 0,23	0,23 ± 0,03
крыс при беременности 3—5 сут	16	56,7 ± 2,9 (7,54)	24,9 ± 2,2* (3,31)	0,47 ± 0,02	1,47 ± 0,14
Плод крысы					
11—14 сут беременности	18	45,1 ± 2,7 (6,01)	24,1 ± 3,9* (3,21)	0,33 ± 0,02	1,98 ± 0,30
20—21 сут беременности	12	32,0 ± 2,9 (4,26)	17,7 ± 0,8* (2,36)	1,53 ± 0,18	0,75 ± 0,11

* $P < 0,001$ по отношению к pO_2 до начала гипоксического цикла.

лы условно названы гипоксическими. Выявлено, что исходные и максимальные значения pO_2 гипоксического цикла в миометрии крыс достоверно ($P < 0,001$) выше, чем у собак (на 37,2 и 71,1 % соответственно). Выявлено также, что

наибольшая продолжительность и наименьшая частота гипоксических циклов наблюдаются у более крупных животных — собак, а самые короткие и более частые гипоксические циклы — у крыс.

При определении pO_2 в тканях матки крыс в ранние сроки беременности (3—5 сут) обнаружено, что максимальное значение pO_2 в беременной матке выше на 27,8 % ($P < 0,001$), а частота гипоксических циклов почти в 2,5 раза больше ($P < 0,001$), чем в миометрии небеременных животных. Необходимо отметить, что несмотря на большее значение pO_2 беременной матки, мера снижения pO_2 на максимуме гипоксического цикла практически не отличалась от таковой небеременной матки.

Циклическое изменение pO_2 выявлено также в тканях плода крыс при беременности (11—14 и 20—21 сут). Гипоксические циклы в тканях 11—14-суточных плодов отмечались в 1,3 раза чаще ($P > 0,05$), а в тканях 20—21-суточных — практически в 2 раза реже ($P < 0,001$), чем в миометрии крыс при сроке беременности 3—5 сут.

Продолжительность гипоксических циклов в тканях 20—21-суточного плода в 4,6 раза больше ($P < 0,001$), чем в тканях 11—14-суточного. Максимальное значение pO_2 в тканях последнего снижалось на 46,8 % ($P < 0,001$), а в тканях 20—21-суточного плода — на 44,7 % ($P < 0,001$). Следует отметить более низкие исходные значения и на высоте гипоксического цикла в тканях плода при беременности сроком 20—21 сут по сравнению с таковыми в тканях 3—5- и 11—14-суточных плодов. Последнее может быть обусловлено повышенным тоническим напряжением матки, предшествующим началу родовой деятельности.

С целью выяснения специфичности обнаруженного биоритма pO_2 кислородный режим матки и плода изучали в сравнительном аспекте с pO_2 ткани гладкомышечных органов, проявляющих непроизвольную сократительную активность (кишечник). Обнаружено, что в стенке тонкого кишечника pO_2 оставалось стабильным на протяжении всего исследования (30 мин) и составляло 40,9 мм рт. ст. $\pm 1,7$ мм рт. ст. (5,45 кПа). Показано также, что на фоне гипоксических циклов максимум снижения pO_2 в миометрии и тканях внутриутробного плода крыс, за исключением периода накануне родов, совпадает со значением pO_2 в тканях кишечника экспериментальных животных при вдыхании ими газовой гипоксической смеси, содержащей 10 % O_2 — ГГС-10.

При синхронном определении pO_2 и сократительной активности матки небеременных крыс в ряде случаев выявлена корреляция между продолжительностью и частотой гипоксических циклов и продолжительностью и частотой сокращений миометрия. У некоторых животных такой корреляции не обнаружено. Частота гипоксических циклов была большей, чем частота сокращений миометрия. По-видимому, природа гипоксических циклов связана еще с каким-то механизмом, возможно, спонтанным периодическим сокращением мышечной стенки маточных сосудов.

С целью выявления водителя обнаруженного биоритма pO_2 проведено биомикроскопическое исследование микроциркуляций ткани широкой связки матки у крыс линии Вистар. Обнаружены ритмичные констрикторные реакции мелких артерий и артериол, сопровождавшиеся замедлением и кратковременной полной остановкой кровотока в них. Ритм и продолжительность наблюдаемых тонических реакций резистивных сосудов совпадают с продолжительностью и частотой гипоксических циклов в тканях матки и плода, что позволяет считать эти явления взаимосвязанными. Обнаруженные гипоксические циклы могут являться своеобразной тренировкой к гипоксии (спонтанный гипоксический тренинг). С физиологической точки зрения основой положительного эффекта такой тренировки является адаптация клеток к недостатку кислорода, которая обеспечивает перестройку регуляции различных систем организма к измененным условиям. По-видимому, обнаруженный биоритм циклического снижения pO_2 в матке и тканях плода, вызывающий периодическую кратковременную гипоксию, является одним из эволюционно закрепленных физиологических механизмов, действующих вне и во время беременности и направленных на повышение неспецифической устойчивости плода. Представляется, что короткие минутные импульсы даже жесткого гипоксического воздействия, а не постоянно действующие менее жесткие гипокси-

ческие условия, являются более целесообразным фактором воздействия на функциональные системы организма, поскольку в период реоксигенации (восстановление исходных значений pO_2) могут включаться механизмы суперкомпенсации. Иначе говоря, раскачка метаболизма импульсным режимом гипоксического воздействия приводит к увеличению его потенциала, а постоянно действующий жесткий гипоксический фактор может его истощать.

Прекращение циклической гипоксической стимуляции с момента рождения плода приводит к постоянной утрате высокой резистентности новорожденного — время переживания одномесячных крыс при аноксии не отличается от такового половозрелых особей [8]. Однако применение экзогенной нормобарической гипоксической стимуляции, имитирующей естественный биоритм pO_2 в период внутриутробного развития (гипоксическое воздействие циклично по 5 мин в течение 30—120 мин), позволяет повысить уровень неспецифической резистентности в любой возрастной период более значимо, чем использование продолжительного постоянного (30—120 мин) гипоксического воздействия [2].

Интересно отметить, что в ряде наблюдений, в частности при исследовании pO_2 у крыс линии Вистар в опухолевой ткани (РС-I, Уокер) и в ткани головного мозга, регистрировался биоритм pO_2 , по структуре сходный с таковым у внутриутробно развивающегося плода крыс. Отличием биоритма pO_2 в опухоли от биоритма pO_2 у плода были более низкие значения pO_2 в опухоли (14—0 мм рт. ст.), более резкое снижение pO_2 на высоте гипоксического цикла, вплоть до нулевых значений, и наличие его только в определенных переходных зонах, которые представляли собой границу между зонами с pO_2 11—14 мм рт. ст. и pO_2 4—0 мм рт. ст. Можно предположить, что при росте опухоли и переходе опухолевых клеток из зоны с менее выраженной гипоксией в зону с резкой гипоксией и аноксией включаются механизмы адаптации, функционировавшие в период эмбрионального развития и сохранившиеся в генетической памяти клеток.

Таким образом, обоснование метода повышения неспецифической резистентности организма путем адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии может служить наличие выработанного природой механизма гипоксической тренировки внутриутробно развивающегося плода млекопитающих в импульсном режиме. Имитация этого механизма позволяет как бы напомнить организму условия, существовавшие в период внутриутробного развития, и тем самым включить комплекс физиологических реакций, направленных на повышение неспецифической резистентности.

A. Ya. Chizhov

PHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF THE METHOD TO INCREASE NONSPECIFIC RESISTANCE OF THE ORGANISM BY ADAPTATION TO INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIA

Impulse biorhythm of cyclic pO_2 change in the uterus tissues and interauterine fetus of rats, guinea pigs and dogs is regarded as evolution-fixed, physiological mechanism aimed at increasing nonspecific resistance of the fetus. Modeling of this mechanism by adaptation to intermittent normobaric hypoxia under impulse conditions permits more significantly increasing nonspecific resistance of the organism than application of hypoxic effect under constant conditions.

Centre of Preventive Hypoxia, Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Введение в перинатальную медицину. — М.: Медицина, 1978. — 296 с.
2. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. — Там же, 1988. — 352 с.
3. Лауэр Н.В. Опыт воздействия на деятельность дыхательного центра новорожденных при остром кислородном голодании. Кислородная терапия и кислородная недостаточность: Сб. тр. — К.: Изд-во АН УССР, 1952. — С. 39—46.
4. Сайкс М.К., МакНикол М.У., Кэмпбелл Э.Дж.М. Дыхательная недостаточность/Пер. с англ. — М.: Медицина, 1974 — 239 с.
5. Филимонов В.Г., Акиньшина В.С. Особенности патогенеза гипоксии и гипотермии у беременных животных и их плодов // Акушерство и гинекология. — 1982. — №1. — С. 24—27.

6. Чижов А.Я., Филимонов В.Г., Караш Ю.М., Стрелков Р.Б. О биоритме напряжения кислорода в тканях матки и плода // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1981. — №10. — С. 392—393.
7. Чижов А.Я., Обухова Е.Б., Караш Ю.М., Стрелков Р.Б. Повышение резистентности организма беременных животных. Повреждение и регуляторные процессы организма: Тез. докл. III Всесоюз. съезда патофизиологов. — М., 1982. — С. 223.
8. Чижов А.Я., Егорова Е.Б., Караш Ю.М., Филимонов В.Г. Экспериментальная оценка возможности модифицирования неспецифической резистентности организма матери, плода и новорожденного к экстремальным факторам // Акушерство и гинекология. — 1986. — №3. — С. 26—29.
9. Ruten M.G. The origin of life by natural causes. — Amsterdam: Pergamon press, 1971. — 360 p.
10. Shelly H.B. Glucose metabolism in the foetus in physiological and pathological circumstances // Physiology and pathology in the perinatal period / Ed. Gevers K.H., Ruys J.H. — New York, 1971. — P. 13—27.

Центр профілакт. гіпоксії
М-ва здравоохранения Российской
Федерации, Москва

Матеріал поступил
в редакцію 15.05.92

УДК 616. 073. 97:612. 82:616. 001.8

А. М. Літвинова, І. І. Шелест

Вплив оротерапії на динаміку електроенцефалографічних і реоенцефалографічних показників у хворих на вегетосудинну дистонію та з патологією органів дихання

Исследована динамика электро-и реоэнцефалографических (ЭЭГ и РЭГ соответственно) у больных с синдромом вегетососудистой дистонии и хроническими неспецифическими заболеваниями легких, прошедших курс оротерапии в камере «Оротрон», созданной коллективом ученых АН Украины. Результаты ЭЭГ- и РЭГ-исследований больных после терапии искусственным горным климатом отражают общую тенденцию к улучшению показателей биоэлектрической активности головного мозга и церебральной гемодинамики. На исходно активированных ЭЭГ выявлено достоверное увеличение индекса альфа-ритма, на ЭЭГ с тенденцией к гиперсинхронизации — снижение амплитуды альфа-ритма и приближение ее к границам нормы. Отмечены усиление выраженности зональных различий, уменьшение или исчезновение межполушарной асимметрии и пароксизмальных проявлений, а также улучшение со стороны показателей функционального состояния головного мозга. РЭГ-показатели, характеризующие кровенаполнение и тонус сосудов головного мозга, приближались к границам нормы.

Вступ

Помірну гіпоксію розглядають як фактор, що сприяє активній реалізації захисних сил організму [1, 4, 11]. Позитивний вплив факторів гірського клімату, доведений в експерименті і клініці [2, 3, 6, 7, 11, 16], розширив показання для застосування оротерапії, в тому числі за рахунок створення спеціалізованих технічних пристроїв, які дозволяють відтворювати комплекс фізіологічно значимих факторів гірського клімату (парціальний тиск O_2 , температура, вологість, концентрація легких негативних аеріонів) в будь-якій місцевості на рівні моря.

Метою нашої роботи було вивчення динаміки електро- і реоенцефалографічних показників у хворих на деякі форми судинних цефалгій (вегетосудинна дистонія — ВСД), а також на хронічні неспецифічні захворювання легень під впливом проведення оротерапії в камері «Оротрон», створеної колективом вчених АН України.