

УДК 577.15.041

ФИЗИОЛОГИЯ

Ф. З. МЕЕРСОН, С. М. МИРРАХИМОВ, А. А. АЙДАРАЛИЕВ, М. Д. ДЖУМУШЕВ
**ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ТРЕНИРОВКИ НА НАПРЯЖЕНИЕ
КИСЛОРОДА В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ВЫСОТНОЙ ГИПОКСИИ**

(Представлено академиком В. В. Париным 25 IX 1969)

Известно, что адаптация к прерывистому действию высотной гипоксии существенно увеличивает резистентность головного мозга к недостатку кислорода (¹⁻³). Этот факт обычно объясняют тем, что при равном содержании кислорода в окружающей среде окислительное и гликолитическое фосфорилирование в клетках мозга адаптированных людей и животных обеспечивает образование АТФ в количестве, достаточном для энергетического обеспечения функций, а у неадаптированных — образование АТФ, напротив, недостаточно и функция коры нарушена. Такой эффект тренировки, по современным представлениям, может определяться координированными между собой механизмами, действующими на двух различных уровнях.

Во-первых, это механизмы, обеспечивающие увеличение транспорта кислорода к мозгу за счет гипервентиляции, гипергемоглобинемии, перераспределения крови в сторону преимущественно кровоснабжения мозга и повышения васкуляризации мозга посредством роста новых капилляров (⁴).

Во-вторых, это клеточные механизмы, обеспечивающие увеличение образования АТФ на единицу кислорода, доставляемого к клеткам мозга, или более эффективное использование образовавшейся АТФ. Теоретически это может происходить за счет увеличения количества митохондрий и мобилизации гликолиза (⁵), а также посредством увеличения степени сопряжения окисления с фосфолированием и, быть может, благодаря использованию АТФ исключительно на функциональные цели при одновременном угнетении синтеза нуклеиновых кислот и белков.

Для того чтобы приблизиться к выяснению соотношений транспортного и клеточного факторов в адаптации мозга к гипоксии, необходимо прежде всего количественно оценить то увеличение мощности механизмов транспорта кислорода к мозгу, которое может быть достигнуто в результате длительной систематической тренировки к высотной гипоксии. Наиболее просто это может быть сделано путем сопоставления динамики падения напряжения кислорода в коре головного мозга у тренированных и нетренированных животных при ступенчатом снижении содержания кислорода в окружающей среде до очень низких величин.

В соответствии с этим в данной работе методом полярографии определяли динамику напряжения кислорода в коре головного мозга тренированных и нетренированных крыс при ступенчатом «подъеме» их в барокамере.

Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах весом 140—160 г. Напряжение кислорода измеряли хроноамперометрически на остеклованном платиновом электроде диаметром 100 мк при помощи стереотаксического аппарата. Электрод погружали в мозг на глубину 500 мк. До и после каждого эксперимента электрод калибровали в растворах с известным содержанием кислорода (⁶, ⁷). Измерение диффузионного тока осу-

щественности микроампермилливольтметром Ф-116 при подаче на электроды постоянного напряжения 0,6 в. Трепанацию черепа производили на 1 мм латеральнее и на 1 мм каудальнее пересечения коронарного и сагиттального швов. Стабилизация диффузионного тока обычно происходила на протяжении 2—3 мин. от включения поляризующего напряжения.

В большинстве экспериментов величины напряжения кислорода составляли для высоты 1000 м 28—31 мм рт. ст., в нескольких экспериментах были получены завышенные показатели напряжения кислорода 57—67 мм рт. ст., — по-видимому, это происходило за счет того, что электрод находился в непосредственной близости от капилляра. Завышенные показатели такого рода не принимали во внимание во всех сериях опытов.

В целом, учитывая возможности использованного метода полирографии при анализе результатов, главное значение придавали не абсолютным величинам напряжения кислорода в коре, а динамике изменения этих величин, которую выражали в процентах от исходного уровня.

Было осуществлено 4 серии экспериментов, по 11—12 животных в каждой серии. В I серии опыты проводились на нетренированных крысах, а во II, III и IV — на крысах, тренированных к действию высотной гипоксии, соответственно, в течение 10; 20 и 40 суток.

Тренировка к высотной гипоксии состояла в том, что животных ежедневно в течение 6 час. содержали в барокамере. При этом в 1-е сутки напряжение кислорода в барокамере соответствовало высоте 1000 м, во 2-е 2000 м, в 3-й 3000 м, в 4-е 4000 м, 5—6-е 5000 м, 6—7-е 6000 м и, наконец, в течение всего последующего курса тренировки 7000 м. После завершения тренировки нетренированных и тренированных (10; 20 и 40 суток) животных поодиночке помещали в барокамеру и после введения в кору мозга электрода «поднимали» ступенчато с высоты 1000 м до высоты 12 000 м. Каждая ступенька «подъема» составляла 1000 м, и животное находилось на данной высоте 5 мин. Измерение напряжения кислорода в коре головного мозга производилось на 3—4-й мин. пребывания животного на высоте.

Таблица 1

Влияние предварительной тренировки к высотной гипоксии на напряжение кислорода в коре головного мозга во время «подъема» на большую высоту (напряжение кислорода, $M \pm m$, мм рт. ст.)

Высота подъема, м	I серия — нетрениро- ванные животные (n = 12)	II серия — 10 дней тренировки (n = 10)	III серия — 20 дней тренировки (n = 8)	IV серия — 40 дней тренировки (n = 15)	P		
					I — II	I — III	I — IV
1000	29,7 ± 0,7	28,8 ± 1,9	33,7 ± 1,7	31,5 ± 1,9			
2000	28,8 ± 0,9	27 ± 1,6	32,2 ± 2,2	30,2 ± 2			
3000	24,2 ± 0,8	22,2 ± 1,4	29,6 ± 2,3	27,4 ± 1,5	>0,1	>0,02	>0,1
4000	20,5 ± 0,9	17 ± 1,6	24,1 ± 2,2	21,8 ± 2,1			
5000	16,6 ± 1,1	13,5 ± 1,1	20,9 ± 2	20,3 ± 1,7	>0,1	>0,1	>0,1
6000	11 ± 1,5	11,5 ± 1,38	16,6 ± 2,1	16,6 ± 1,5			
7000	8,2 ± 1,3	7,6 ± 0,9	13,6 ± 2,3	12,8 ± 1,1	>0,1	>0,1	>0,02
8000	3 ± 0,8	5,2 ± 1	9,1 ± 2,1	8,9 ± 0,8			
9000	0,4 ± 0,06	2,6 ± 0,6	6,1 ± 1,4	6,2 ± 0,6	<0,001	<0,001	<0,001
10000		0,3 ± 0,3	2,8 ± 1,1	3,4 ± 0,6			
11000			0,2 ± 0,14	1,9 ± 0,5			

При сопоставлении состояния тренированных и нетренированных животных в процессе «подъема» на большую высоту выяснилось, что по двигательной активности и выживаемости тренированные животные значительно резистентнее к недостатку кислорода. На высоте 9000 м из 12 контрольных животных погибло 9, а из 23 крыс, тренированных в течение 20—40 суток, не погибло ни одно животное. К моменту подъема на высо-

ту 11 000 м из 12 контрольных погибло 12, т. е. 100%, а из 23 тренированных 20—40 суток погибло лишь 13 животных, т. е. немногим более половины.

Такому повышению резистентности тренированных животных к гипоксии соответствовали определенные изменения в динамике напряжения кислорода в коре головного мозга при ступенчатом «подъеме» на высоту. Табл. 1 отражает основной результат работы и позволяет сопоставить динамику падения напряжения кислорода в коре головного мозга у нетренированных и тренированных в течение различных сроков крыс. Из материала таблицы следует, что до высоты 4000 м падение напряжения кислорода в коре головного мозга происходит в основном одинаково у тренированных и нетренированных животных. Различия впервые обнаруживаются лишь при «подъеме» на высоту 5000 м.

Если принять исходное напряжение кислорода в коре за 100%, то оказывается, что на высоте 5000 м у нетренированных животных оно снижается до 56%, а у животных, тренированных в течение 20 и 40 суток, — до 64—63%; разница, таким образом, составляет 7—8%. По мере дальнейшего подъема она возрастает и на высоте 9000 м составляет для тех же серий экспериментов 16—18%. Значение этого различия именно для больших степеней высотной гипоксии нетрудно оценить, если в этом случае воспользоваться теми приближительными величинами напряжения кислорода, которые представлены в табл. 1.

Можно отметить, например, что для высоты 9000 м напряжение кислорода в коре головного мозга тренировавшихся 20 и 40 суток животных составляет приблизительно 6,1—6,2 мм рт. ст., а в коре нетренированных животных только 0,4 мм рт. ст., т. е. в 15 раз меньше. В связи с этим понятно, что на данной высоте большинство нетренированных животных погибло, а все тренированные остались живы. Это дает основание полагать, что тренировка к прерывистому действию высотной гипоксии в течение 20 и 40 суток определенно повышает мощность механизмов, ответственных за снабжение мозга кислородом.

Для животных, тренировавшихся в течение 10 суток, отличия от нетренированных на всех ступенях «подъема» оказались недостоверными. Этот срок тренировки, видимо, недостаточен для того, чтобы повысить мощность систем, обеспечивающих снабжение мозга кислородом.

В целом результаты дают основания подчеркнуть важную роль повышения мощности механизмов, ответственных за транспорт кислорода к мозгу в адаптации организма к высотной гипоксии. Вместе с тем они не позволяют объяснить высокое совершенство адаптации мозга к гипоксии только деятельностью «транспортных» механизмов. При анализе величин, представленных в табл. 1, обращает на себя внимание тот факт, что даже у животных, тренировавшихся в течение 40 суток, «подъем» на такие высоты, как 6000 и 7000 м, приводит к падению напряжения кислорода в коре 2—2,5 раза. Едва ли при таком падении напряжения кислорода интенсивность окисления и окислительного фосфорилирования может сохраняться на нормальном уровне. Между тем, известно, что у высокотренированных животных и людей подъем на данную высоту не нарушает в первое время сохранение значительного совершенства функционирования коры (⁶, ¹⁰). Можно думать поэтому, что наряду с увеличением мощности систем, ответственных за транспорт кислорода в адаптации мозга к гипоксии, играют роль факторы, реализующиеся на клеточном уровне. При этом, кроме интенсификации гликолиза и изменений степени сопряжения окисления и фосфорилирования, существенное значение может иметь выявленный недавно процесс активации синтеза нуклеиновых кислот и белков, развивающийся в коре и других отделах головного мозга при тренировке к прерывистой гипоксии.

Ранее было показано, что при нашем режиме тренировки эта активация пропорциональна резистентности животных к высотной гипоксии.

После 10 суток тренировки она незначительна, но зато через 20 и 40 суток проявляется увеличением интенсивности синтеза белка в коре на 60—80% и увеличением концентрации РНК в коре на 30—50%. Выяснилось далее, что активация синтеза РНК и белка развивается не во время самих сеансов гипоксии, которая подавляет синтез и вызывает повреждение клеточных структур. Эта активация реализуется в межгипоксические периоды, является по своему значению репаративной и, вероятно, обеспечивает создание в клетках мозга резерва функционально важных РНК и белков⁽¹¹⁾. Возможно, что в условиях значительной гипоксии, когда окислительный ресинтез АТФ подавлен, наличие такого структурного резерва создает возможность использования АТФ исключительно на функциональные цели и тем самым способствует совершенному функционированию коры головного мозга в условиях глубоко измененной внешней среды. Предположения о существовании такого рода резерва хорошо согласуются с наблюдением, что при подъеме на высоту порядка 6—7 тыс. м. высокотренированные альпинисты в первое время могут обладать весьма совершенной адаптацией, но в последующем на той же высоте внезапно у них может наступить глубокое нарушение функций мозга, затем других систем, возникающее предположительно вследствие того, что созданный тренировкой резерв исчерпан⁽¹²⁾.

Институт нормальной и патологической физиологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
25 IX 1969

Киргизский государственный медицинский институт
Фрунзе

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Дж. С. Холден, Дж. Г. Пристли, Дыхание, М.—Л., 1937. ² Дж. Баркрофт, Основные черты архитектуры физиологических функций, М.—Л., 1937. ³ Н. Н. Сиротинин, В сборн. Физиология и патология дыхания, гипоксия и оксигенотерапия, Киев, 1958, стр. 82. ⁴ А. В. Лифшиц, Физиол. журн. СССР, 35, 1, 3 (1949). ⁵ Е. Н. Домантович, В сборн. Физиология и патология дыхания, гипоксия и оксигенотерапия, Киев, 1958, стр. 67. ⁶ A. Hurtado, The Physiological Effects of Altitude, 1964, p. 1. ⁷ З. И. Барбашова, Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы, Изд. АН СССР, 1960. ⁸ В. А. Березовский, В сборн. Газообмен в условиях высокогорья. Симпозиум, г. Фрунзе, 1967, стр. 47. ⁹ В. А. Березовский, Физиол. журн. АН УРСР, 12, 3, 415 (1966). ¹⁰ В. Б. Малкин, Г. Д. Юхновский, С. С. Маркарян, В сборн. Проблемы космической биологии. Адаптация к гипоксии и устойчивость организма, 8, «Наука», 1968, стр. 57. ¹¹ Ф. З. Меерсон, М. Я. Майзелис и др., ДАН, 187, № 3, 697 (1969). ¹² J. S. Milledge, In: Intern. Symp. on Problems of High Altitude, 1962, p. 126.