

Гипоксическое состояние разных видов животных

Гипометаболическое состояние особенно остро проявляется при гипоксическом состоянии организма. Этому вопросу посвящены многочисленные исследования, так они очень тесно стыкуются со многими практическими аспектами, ожидающими своего неотложного решения. Данной проблеме посвящено большое количество исследований, направленных на выяснение механизма гипоксического воздействия на физиологические и метаболические процессы.

Гипоксическое состояние сопряжено в той или иной степени с ограниченным поступлением кислорода в ткани или организм в целом, следствием чего может быть принудительное снижение потребления тканями кислорода в организм путем усиления; например, вентиляционного процесса. Для нас особый интерес представляет состояние сниженного метаболизма при гипоксии, так как известно, что гипоксические состояния приводят к гипометаболическим явлениям в организме, граничащим с выживанием в этих условиях. Это представляет интерес рассмотреть проблему гипометаболизма с точки зрения возможностей повышения толерантности к гипоксии.

В этом плане очень привлекательной является проблема естественной спячки, которая фактически является не только гипометаболическим состоянием, но и состоянием с повышенной жизнеустойчивостью организма. В настоящее время таких процессов достаточно при гипобии, обусловленным состоянием спячки. В частности, накоплено достаточно сведений об особенностях тканевой энергетики, включая механизмы преобразования энергии на митохондриальном уровне.

В связи с этим особое внимание привлекает вопрос о соотношении активности энергетического обмена и окислительных процессов на организменном, тканевом, клеточном и митохондриальном уровнях.

Наиболее важными метаболическими признаками гибернации является снижение общего уровня обмена веществ в организме. Надо полагать, что использование природой таких механизмов при гибернации не является случайным. Они, несомненно, играют определенную роль в повышении жизнеустойчивости организма, а могут быть использованы при других гипометаболических ситуациях, в частности, при гипоксии.

Животные организмы приспособлены к жизни в среде с определенной концентрацией кислорода. Тем не менее, им всем свойственно выдерживать некоторое повышение или снижение кислородной насыщенности окружающей среды. Однако для многих наземных позвоночных и особенно человека понижение кислорода в среде является стрессовой ситуацией и сопровождается физиологическими изменениями в организме. Показано, что снижение содержания кислорода до 100% очень сильно отражается на состоянии организма и вызывает резкое подавление функции центральной нервной системы и последующую гибель животного. При меньшем сдвиге концентрации кислорода возможна большая продолжительность жизни животных, однако при этом у них через некоторое время наступают различные физиологические отклонения, в частности, в гемодинамике, репродукции и другие.

При гипоксии происходит падение напряжения кислорода в крови венозной части капилляров до 19 мм. ртутного столба. Согласно расчетам в ткани, в этих условиях напряжение кислорода может составить около 4-5 мм ртутного столба. Для митохондрий «критическое» напряжение кислорода составляет около 8 мм ртутного столба. Следовательно, при снижении кислорода ниже 20 мм. ртутного столба. в венозной части капилляров аккумуляция энергии в тканях резко затормозится. Снижение содержания кислорода подавляет активность аминоксидаз, что ведет к накоплению биогенных аминов, которые *in vitro* снижают дыхание участников ткани мозга и дыхание митохондрий.

В условиях *in vivo* выявлено, что уровень АТФ в ткани мозга слабо снижается даже при глубоких формах гипоксии. Такие исследования выполнялись достаточно давно, однако их результаты воспроизводились и впоследствии, причем механизмы сохранения такого

уровня АТФ остаются не выясненными до настоящего времени. В частности, Samson et al., (1959) показали, что при глубокой гипоксии обычно электрокортикограмма, уже не записывалась, но однако уровень АТФ продолжал оставаться почти на исходном уровне. Sander et al. (1965) при использовании дыхательной смеси из азота с 5% кислорода на белых крысах показали, что у этих животных примерно через 60-100 минут экспозиции содержание АТФ в мозгу снижалось лишь на 20%. Таких примеров в литературе довольно много.

Указанные результаты являются одним из парадоксов гипоксии. Одним из вариантов объяснения этого предлагается усиление гликолиза в тканях при гипоксии. Однако надо сказать, что при попытке приписать гликолизу роль компенсаторной системы не учитываются простые количественные соотношения. Так, при недостатке кислорода гликолиз усиливается лишь в 4-7 раз (Zimmerman, 1964). Чтобы в достаточной мере компенсировать выработку энергии при гипоксии, гликолиз должен активироваться в 13-18 раз. Поэтому только активацией гликолиза трудно объяснить причину поддержания высокого уровня АТФ в ткани мозга животных. На наш взгляд, этот вопрос рано или поздно должен быть рассмотрен исследователями и под ним, возможно, кроется один из важных регуляторных факторов сохранения жизнеспособности организма в условиях гипоксии. Возможно, что клетки в период гипоксии задействуют определенные гипометаболические системы, которые тормозят как выработку АТФ, так и ее использование.

В этом плане также интересны данные о том, что в тканях организма даже в нормальных условиях в восстановленном состоянии находится около 20% флавопротеидов (или отношение НАДР/НАД), тогда как цитохромоксидаза полностью окислена. При гипоксии сначала происходит восстановление флавопротеидных систем, тогда как цитохромоксидаза включается в этот процесс значительно позже.

Таким образом, при гипоксии поведение разных звеньев дыхательной цепи митохондрий является неравным, что также является одним из мало понятных гипоксии, ждущих своего решения. Можно полагать, что это явление может определяться важными регуляторными механизмами, экспрессирующимися при гипоксических условиях, в частности образованием гипометаболических факторов, подавляющих флавопротеид – зависимые ферменты для сохранения жизнедеятельности клеток в этих условиях.

Одним из интересных фактов в области гипоксии является то, что разные животные реагируют на гипоксическую по-разному. Оказалось, что мелкие животные отвечают немедленным подавлением газообмена на действие гипоксии. У собаки или у человека такая реакция начинается лишь при глубокой гипоксии, а при низкой гипоксии у них даже отмечается повышение газообмена. Следовательно, у мелких животных с исходно высоким уровнем метаболизма отмечается более высокая чувствительность к недостатку кислородного снабжения. Существует несколько предположений на этот счет. Такое снижение газообмена возможно обусловлено отключением нервных центров, контролирующих химическую терморегуляцию, а также накоплением гипометаболических биорегуляторов в тканях. В результате исследования этих вопросов выяснился очень интересный феномен: чем ниже температура тела животного, тем большей мере снижалась интенсивность обмена веществ в организме животного. В этой связи возникает вопрос об основном обмене и принципах его определения. Полученные данные в области гипоксии могут в корне поменять существующие представления об основном обмене. Такое отношение к основному обмену возникло достаточно давно. В частности Djaja (1953) пришел к выводу. Что кислородное голодание довольно быстро снижает обмен до уровня основного обмена. Сам по себе основной обмен падает только при очень тяжелом кислородном голодании, которое угрожает организму быстрой гибелью. В этой связи следует сказать, что понятие «основной обмен» довольно искусственное. На основании имеющихся сведений получается так, что основной обмен достаточно расплывчатое понятие, так его величина не постоянная и изменяется в различных кислородных и температурных условиях. Это значит, что энергетическое поддержание жизнедеятельности организма является величиной переменной и, следовательно, она может осуществляться при разных уровнях энергетических затрат.

Данный вывод является одним из главных парадоксов биологии, так как энергетическая цена жизнедеятельности разная и зависит от условий среды. До настоящего времени все еще нет достаточно обоснованного ответа этому вопросу.

Объяснение этому возможно состоять в том, что в организме достаточно запасов энергии отведено на поддержании эндотермии. Организм может легко изменять этот режим без ущерба для процессов жизнедеятельности организма. Следовательно, проблема изменчивости основного обмена является одной из главных в современной биологии, а также современной гипоксологии.

Исследование на тканевом уровне показали, что изолированный миокард при 50% содержании кислорода резко снижает свою функциональную активность за счет нарушения электронно-транспортной системы на митохондриальном уровне.

Следует отметить, что в условиях целого организма гипоксические повреждения могут наступать в результате нарушения устойчивого. В этой связи, можно сказать, что в основе генеза гипоксических- гипометаболических состояний лежат, по крайней мере, два важных фактора: 1. Нарушение доставки кислорода в клетку; 2. Нарушение метаболизма приводящие к потере способности клетки утилизировать кислород. Это в конечном счете отражается на нормальном протекании окислительной реакции в системе энергообеспечения.

Учитывая все это, ряд исследователей считают, что поиск антигипоксантов должен быть направлен преимущественно на устранение первого фактора. При этом антигипоксанты обязательно должны обладать способностью усиливать кровообращение. Другое направление исследований в этом аспекте акцентирует внимание на необходимости поиска возможностей прямого влияния на метаболизм клеток, включая и энергетический обмен. Причем считается добиться снижения энергетических запросов ткани в фазе гипоксического состояния. Конечно этот путь пассивный для системы энергопродукции, т.е. не направлен на мобилизацию энергетических резервов ткани. Поэтому позиция данного подхода не лишена недостатков. Тем не менее, мы считаем, что второй аспект может быть более перспективным, чем первый.

Когда говорится о поиске путей снижения энергообмена при гипоксии, то необходимо конкретизировать группу энергетических реакций, для которых необходимо найти эффекторы или модификаторы, снижающие их активности. Надо полагать, что для снижения энергообмена прежде всего необходимо выделить реакции, подавление которых в определенной мере позволило бы сохранить или продлить жизнеспособность гипоксических тканей. В первую очередь в разряд этих реакций должны быть отнесены все энергозависимые синтетические процессы и, кроме того, энергозависимые виды транспорта аминокислот, жиров, углеводов. Конечно, очень важно было бы затормозить терморегуляторные и эндотермные окислительные процессы. По данным Ахмерова (1989) на эти процессы могут расходоваться 70 – 90 % от общих энергозатрат организма. Это важный момент. Так как, умея управлять этими процессами, можно фактически решить очень существенный аспект повышения жизнеустойчивости организма к экстремальным и гипоксическим условиям.

Подбор энергетических реакций должен быть, конечно, ограничен. Нельзя остановить все процессы. Так, например, процессы ионного гомеостаза не должны быть затронуты, ибо это приведет к нарушению ионного равновесия и снижению мембранного потенциала клеток.

Уместно упомянуть, что при естественной спячке, при которой энергопродукция подавляется в десятки и сотни раз, не найдено нарушения ионного баланса. Этот факт очень интересен. Каким образом клетки спящих животных смогли «законсервировать» - затормозить нарушение ионного баланса? Пока на данный вопрос нет четкого ответа и для этого необходимо специальное исследование. В определенной степени это явление может иметь место и при гипоксии, но этот вопрос еще недостаточно исследован.

Согласно работам Brand, существует также процесс утечки протонов, который приводит к неопределенным затратам энергетических ресурсов. Очень важными звеньями энергетики клеток являются циклоспорин чувствительные поры в мембранах митохондрий, которые можно регулировать с помощью добавок циклоспорина, но этот вопрос еще не изучен.

Как видно из вышеуказанного, реакции или процессы, которые могут быть объектом регулирования в гипоксических условиях, в настоящее время можно перечислить с большой

определенностью. Конечно, наши высказывания могут оказаться слабо обусловленными, однако, необходимость решения вопроса повышения жизнеустойчивости организма при гипоксии, требует рассмотрения и конкретизации путей достижения этой цели.

Литература

1. Иванов Н.И. 1978г. Механизм образования гипоксического состояния.
2. Короблев С.М., Лукшенко В.Р. 1976г. Антигипоксанты и антиоксиданты
3. Ахмеров Р.Н. 1989г. Механизм энергетического обмена в гипоксических условиях.
4. Попова А.Л, Замула С. 1989г. Нарушение электро-транспортной системы на митохондриальном уровне.
5. Аламурастов Ш. 1999г. Гипометаболизм и гипоксанты.