

В.І. Портніченко, А.Г. Портніченко, А.М. Сидоренко

Глікемія як визначальний фактор шляхів перебудови метаболізму і системи дихання при гіпоксії

¹Міжнародний центр астрономічних та медико-екологічних досліджень НАН України, м. Київ,²Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ**Ключові слова:** гостра гіпоксія, глікемія, гіпометаболізм, система дихання.

Щурів-самців лінії Вістар досліджували протягом 2-тижневого періоду відновлення після гострої гіпобаричної гіпоксії (5600 м, 1 год). Виявлено 2 типи реакції на гіпоксію, що визначають різні адаптивні механізми метаболізму і системи дихання. Гіперглікемічна реакція з нормотермією в гострому періоді після сеансу супроводжувалась швидшим відновленням і адаптацією вентиляторної функції. Натомість, швидка гіпоглікемічна і гіпотермічна реакція на гіпоксію асоціювались з тривалішим гіпометаболічним станом і пригніченням вентиляції у періоді відновлення.

Гликемия как определяющий фактор путей перестройки метаболизма и системы дыхания при гипоксии

В.И. Портниченко, А.Г. Портниченко, А.М. Сидоренко

Крысы-самцов линии Вистар исследовали в течение 2-недельного периода восстановления после острой гипобарической гипоксии (5600 м, 1 ч). Выявлены 2 типа реакции на гипоксию, которые определяют различные адаптивные механизмы метаболизма и системы дыхания. Гипергликемическая реакция с нормотермией в остром периоде после сеанса сопровождалась более быстрым восстановлением и адаптацией вентиляторной функции. В отличие от этого, быстрая гипогликемическая и гипотермическая реакция на гипоксию ассоциировалась с более длительным гипометаболическим состоянием и угнетением вентиляции в периоде восстановления.

Ключевые слова: острая гипоксия, гликемия, гипометаболизм, система дыхания.**Патология.** – 2011. – Т.8, №2. – С. 52–55

Glycaemia as a determinant of the ways for rebuilding of metabolism and respiratory system under hypoxia

V.I. Portnichenko, A.G. Portnychenko, A.M. Sydorenko

Male Wistar rats were investigated during 2-week recovery period after acute hypobaric hypoxia (5600 m, 1 h). Two types of response to hypoxia have been identified that defined different adaptive mechanisms of metabolic and respiratory system. Hyperglycemic response and normothermia in acute period after the séance was accompanied by a more rapid recovery and adaptation of ventilatory function. In contrast, rapid hypoglycemic and hypothermic response to hypoxia was associated with longer hypometabolic state and depression of ventilation in the recovery period.

Key words: acute hypoxia, blood glucose, hypometabolism, respiration.**Pathologia.** 2011; 8(2): 52–55

Порушення метаболізму при гострій гіпоксії добре відомі [1,2]. Показано, що після гострого гіпоксичного впливу виникає гіпометаболічний стан [3,4], який характеризується зменшенням рівня метаболізму, зниженням температури тіла у дрібних лабораторних тварин. Ці зміни зумовлені значним ушкодженням, що виникає при впливі гіпоксії на організм тварини [5]. Після закінчення гіпоксичного впливу розпочинається період відновлення. В цей період організм, з одного боку, відновлює пошкоджені органи і тканини, а з іншого здійснює перебудову метаболізму так, щоб при повторній дії гіпоксії максимально протистояти її впливу. Однак зміни метаболізму, в тому числі обміну вуглеводів, у періоді відновлення після гіпоксії вивчено тільки фрагментарно [3,6].

Мета роботи

Вивчити динаміку змін аеробної частини енергетичного метаболізму в періоді відновлення після гострої гіпоксії та їх зв'язок з паттерном дихання.

Матеріали і методи дослідження

Досліджували 6-місячних самців щурів Вістар до і протягом 2 тижнів після 1-годинного підйому в барока-

мері на «висоту» 6000 м при температурі навколишнього середовища 25°C. Паттерн дихання і газообміну реєстрували за допомогою автоматизованої установки [7] у ненаркотизованих тварин, які дихали в спеціальній масці з об'ємом підмаскового простору не більше 0,3 мл. Розраховували хвилиний об'єм дихання (ХОД), співвідношення альвеолярна вентиляція/хвилиний об'єм дихання (АВ/ХОД), вентиляційний еквівалент кисню (ВЕ). Показники об'ємів приводили до системи ВТРС, показники газообміну – до системи STPD. Споживання кисню (SpO₂) визначали шляхом інтегрування концентрації O₂ у видихуваному повітрі. Розраховували швидкість доставки O₂ в альвеоли і процент екстракції O₂ з альвеол [4]. Вміст глюкози в крові визначали за допомогою глюкометра, ректальну температуру тіла (Тт) – за допомогою електротермометра. Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакету SPSS із застосуванням ANOVA і критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

При дослідженні вмісту глюкози в крові щурів виявлено різноспрямовані зміни у відповідь на гіпоксію. У 56% тварин після сеансу розвивалась гіперглікемічна реакція, інші щури демонстрували зниження рівня глюкози в

крові. Відповідно до типу реакції, експериментальних тварин розподілено на дві групи: 1) з гіперглікемічним типом реакції на гіпоксію; 2) з гіпоглікемічним типом реакції (рис. 1А). Через добу спостерігали відновлення показників в обох групах, а в подальшому вміст глюкози в крові був переважно зниженим відносно вихідних значень, за винятком підйому на 5 добу.

С_рО₂ вірогідно знижувалось після гіпоксичного сеансу при обох типах реакції, причому в 1 групі воно було меншим, ніж у другій (рис. 1Б). Однак у тварин з 2 типом С_рО₂ залишалось стало зниженим до 7 доби, після чого відновлювалось лише частково. Тт залишалась сталою у 1 групі в гострому періоді відновлення і вірогідно знижувалась у 2 групі (рис. 1В). Показники відновлювались на 5 добу, а в подальшому спостерігалась гіпотермічна реакція в обох групах тварин.

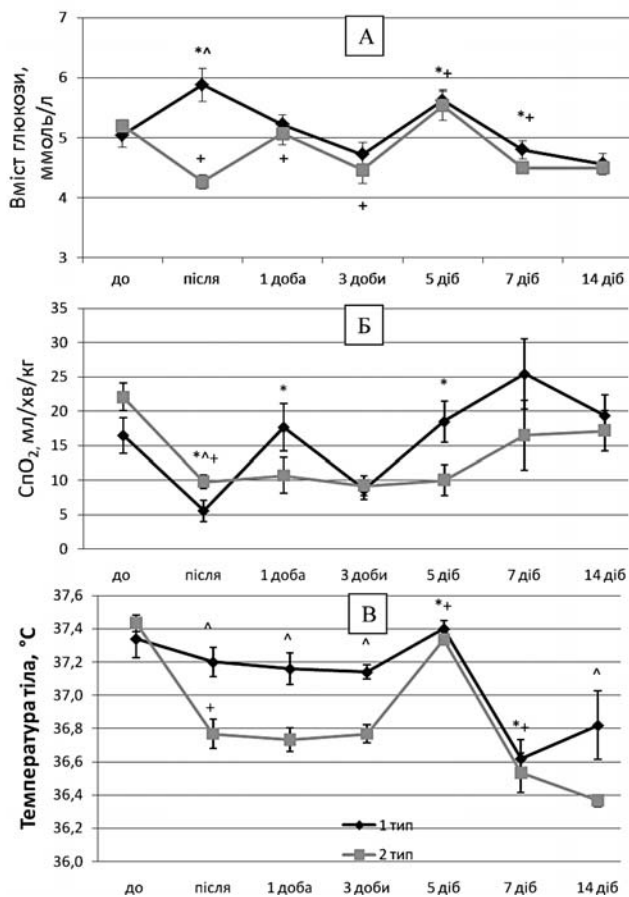


Рис. 1. Вміст глюкози в крові (А), споживання кисню (Б) і температура тіла (В) у щурів, у динаміці після 1-годинного впливу гіпоксії.

* – $P < 0,05$ у порівнянні з попередніми показниками для 1 типу, + – те ж для 2 типу; ^ – $P < 0,05$ між показниками 1 і 2 типів.

Після сеансу гіпоксії ХОД знижувався у 1 групі, надалі відновлювався і зростав з максимумом на 7 добу дослідження (рис. 2А). Натомість у щурів з 2 типом реакції зміни після сеансу не спостережено, а через добу показники зростали. Показник АВ/ХОД вірогідно знижувався у щурів 1 типу відразу після сеансу (рис. 2Б),

що свідчить про порушення вентиляції альвеол легень і зростання функціонального мертвого дихального простору. Через добу він зростав до рівня показників у 2 групі і залишався сталим до 7 доби з нормалізацією в кінці дослідження. У щурів 2 типу не відбувалося різкого гіпоксичного падіння АВ/ХОД, проте показники поступово знижувались.

ВЕ вірогідно підвищувався після сеансу в обох групах (рис. 2В), що вказує на зменшення ефективності дихання. При цьому ефективність дихання і до, і після сеансу була значно кращою в 2 групі щурів. У подальшому відмінності між групами тварин значно зменшувались, однак ВЕ у щурів 1 типу мав тенденцію до нормалізації, знижуючись як на 1 добу, так і в кінці періоду спостереження. У щурів 2 типу через добу показники не знижувались і надалі мали тенденцію до зростання.

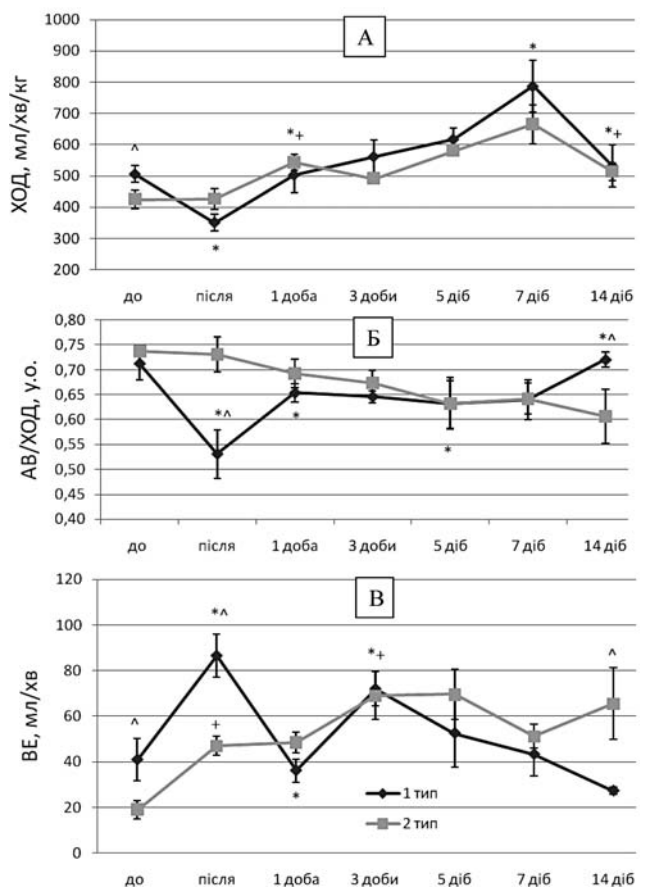


Рис. 2. Хвилиний об'єм дихання (А), співвідношення альвеолярна вентиляція/хвилиний об'єм дихання (Б) та вентиляційний еквівалент кисню (В) у щурів, у динаміці після 1-годинного впливу гіпоксії.

* – $P < 0,05$ у порівнянні з попередніми показниками для 1 типу, + – те ж для 2 типу; ^ – $P < 0,05$ між показниками 1 і 2 типів.

Особливості роботи дихання та газообміну характеризують показники доставки кисню до газообмінної поверхні легень. Доставка кисню в легені вірогідно знижувалась після сеансу у щурів 1 типу, через добу вона нормалізувалась (рис. 3А). Ці зміни не спостережено в 2 групі щурів. З третьої доби доставка кисню в легені

зростала з максимумом на 7 день дослідження, а на 14 добу нормалізувалася в обох групах.

Відповідність дихання і метаболізму характеризує показник проценту екстракції кисню з альвеол легень. Вихідний рівень екстракції був у 1,6 рази вищий у щурів 2 типу (рис. 3Б), після сеансу він вірогідно знизився в обох групах. У подальшому екстракція кисню у щурів 1 групи переважно відповідала вихідному рівню, за винятком 3 доби. У щурів 2 групи екстракція залишалася стало зниженою і частково відновлювалася лише з 7 доби.

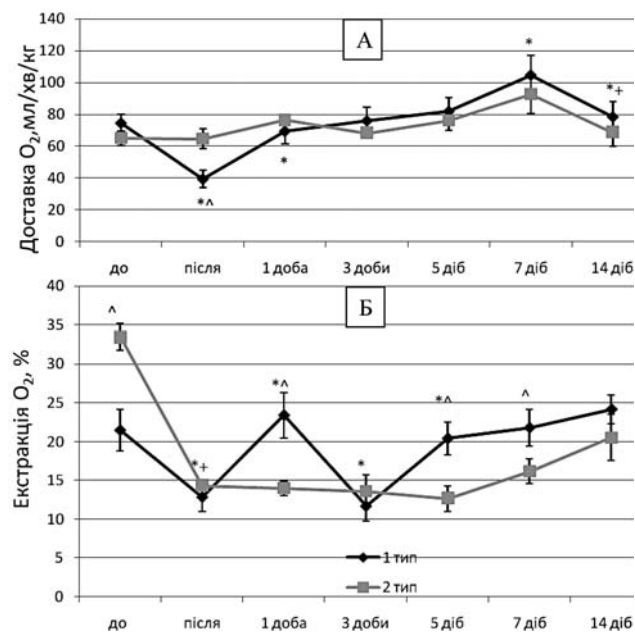


Рис. 3. Швидкість доставки кисню в альвеоли легень (А) і процент екстракції кисню з легень (Б) у щурів, у динаміці після 1-годинного впливу гіпоксії.

* – $P < 0,05$ у порівнянні з попередніми показниками для 1 типу, + – те ж для 2 типу; ^ – $P < 0,05$ між показниками 1 і 2 типів.

Отже, виявлено 2 типи реакції метаболізму та функції дихання на гостру гіпоксію. Перший тип відрізняється гіперглікемічною реакцією та відносною сталістю температури тіла в гострому періоді після гіпоксичного сеансу. Водночас ХОД стає більш економічним, а дихання менш ефективним за показником ВЕ. Через добу показники вентиляції практично відновлюються, а в подальшому періоді зазнають адаптивних перетворень.

Другий тип характеризується швидкою гіпоглікемічною та гіпотермічною реакцією на гостру гіпоксію. Показники вентиляції змінюються меншою мірою, ніж у першого типу, а ХОД та ВЕ зростають. Через добу не відбувається відновлення показників, а процент екстракції кисню з альвеол і SpO_2 тривалий час залишаються зниженими.

Привертає увагу факт, що і вихідні фізіологічні показники у тварин з цих груп мали вірогідні відмінності. Так, у тварин першої групи спостерігали вищий ХОД, ВЕ і значно менший процент екстракції кисню з легень, а також чітку тенденцію до меншого споживання кисню,

ніж у щурів другої групи. З огляду на це, можна встановити певні фізіологічні паралелі з двома типами реакції на гіпоксію, описаними раніше, при бронхіальній астмі у дітей як гіпоергічний і гіперергічний типи [8].

Підсумовуючи ці дані, можна визначити такі особливості зазначених типів. Перший тип (гіпоергічний) характеризується повільним і невисоким метаболізмом, споживає менше кисню. Відповідно до цього, організм не потребує високої екстракції кисню з легень, а ХОД та ВЕ нееконотні. В умовах гіпоксії на перший план виходить необхідність компенсації недостатньої ефективності дихання. Оскільки вихідний рівень ХОД високий, резерви для зростання вентиляції недостатні. Для забезпечення роботи дихальних м'язів і серця розвивається стресорна гіперглікемічна реакція. Надлишок глюкози, в свою чергу, підтримує утворення АТФ в мітохондріях і термогенез. У віддаленому періоді завдяки стимуляції вентиляторної відповіді швидше відновлюється функція дихання та покращується його ефективність, що є адаптивною реакцією. Водночас розвивається гіпометаболічний стан з гіпоглікемічною та гіпотермічною реакцією, що також є пристосувальними.

Другий тип (гіперергічний) відрізняється швидким і високим метаболізмом, що потребує багато кисню. В організмі встановлюється високоефективний тип дихання, висока екстракція кисню з альвеол, ХОД і ВЕ є більш економічними. За цих передумов при гіпоксії визначальною стає неможливість забезпечити звичний рівень метаболізму за рахунок мобілізації вентиляції і перфузії, тому негайно розвивається редукція метаболізму, що супроводжується гіпоглікемією та гіпотермією. Отже, зберігаються ресурси для поступового відновлення пошкоджених гіпоксією тканин, і лише через 1–2 тижні починається відновлення функції дихання.

Висновки

Виявлено 2 типи реакції на вплив гострої гіпоксії у щурів, що розрізняються спрямованістю змін вуглеводного обміну, вихідними параметрами функції дихання та їх змінами у періоді відновлення після гіпоксії, а також характером компенсаторних і пристосувальних механізмів.

Перспективи подальших досліджень спрямовуються на встановлення молекулярних механізмів адаптивних змін при дії гіпоксії при різних типах метаболізму у людини і тварин.

Література

1. Mortola J.P. Implications of hypoxic hypometabolism during mammalian ontogenesis / J.P. Mortola // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2004. – №3. – P. 345–356.
2. Withers P.C. Metabolic depression: a historical perspective / Withers P.C., Cooper C.E. // *Prog. Mol. Subcell. Biol.* – 2010. – №49. – P. 1–23.
3. Gautier H. Ventilatory and metabolic responses to ambient hypoxia or hypercapnia in rats exposed to CO hypoxia / Gautier H., Murariu C., Bonora M. // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – №1. – P. 253–261.

4. *Barros R.C.* Hypoxic metabolic response of the golden-mantled ground squirrel / Barros R.C., Zimmer M.E., Branco L.G., Milsom W.K. // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – №2. – P. 603–612.
5. *Портніченко В.І.* Морфологічні передумови розвитку гіпометаболічного стану після дії гострої гіпоксії / Портніченко В.І., Павлович С.І., Портніченко А.Г., Маньковська І.М. // *Здобутки клініч. і експерим. медицини.* – 2007. – №2. – С. 131–134.
6. *Moore K.* Diabetes and extreme altitude mountaineering / Moore, C. Thompson, R. Hayes // *Br. J. Sports Med.* – 2001. – №35. – P. 83.
7. *Пожаров В.П.* Автоматизированная установка для измерения объемно-временных параметров внешнего дыхания и газообмена у мелких лабораторных животных / В.П. Пожаров // *Физиол. журн.* – 1989. – №35. – С. 119–121.
8. *Середенко М.М.* О двух типах нарушения газообмена при бронхиальной астме у детей / М.М. Середенко, В.И. Портніченко, О.И. Ласица, К.В. Меллина // *Фізіол. журн.* – 1991. – №5. – С. 74–77.

Відомості про авторів:

Портніченко В.І., к. мед. н., ст. науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи МЦ АМЕД НАН України.
Портніченко А.Г., к. мед. н., ст. науковий співробітник, зав. лабораторії молекулярної біології МЦ АМЕД НАН України.
Сидоренко А.М., провідний інженер лабораторії молекулярної біології МЦ АМЕД НАН України.

Адреса для листування:

Портніченко Володимир Ілліч. 03680, м. Київ, вул. ак. Заболотного, 27, МЦ АМЕД НАН України.
Тел.: (044) 256 22 86.

УДК 576.314:612.398.121

В.О. Горбань, Г.П. Горбань

Проникність біологічних бар'єрів тимуса для гетерогенних сироваткових білків

Київський медичний університет УАНМ

Ключові слова: тимус, гетерогенні сироваткові білки.

Мета роботи: визначення проникності біологічних бар'єрів тимуса.

Для визначення проникності біологічних бар'єрів тимуса у гвінейських свинок тваринам внутрішньовенно вводили сироватку коня, мічену ізотіоціанатом флуоресцеїну (ФІТЦ) по 1 мл на 100 г ваги тіла. Тварин вбивали під ефірним наркозом, готували зрізи вилочкової залози в кріостаті, фіксували в охолодженому етиловому алкоголі й досліджували в люмінесцентному мікроскопі.

Через годину після внутрішньовенного введення сироваткових білків коня мічені ФІТЦ визначаються в частині судин капсули, кіркової і мозкової речовини тимуса. Ні в кірковій, ні в мозковій речовині ксеногенні сироваткові

білки не виявляються поза судинами в тканині тимуса. Введені білки відсутні в області тілець Гассала. Гетерогенні сироваткові білки добре проникають у волокна капсули тимуса і по них поширюються до контакту з поверхневими тімоцитами кори часточок тимуса, але не проникають в тканину залози.

Через 10 годин після внутрішньовенного введення білки сироватки коня розподілялись так само в тканині тимуса, як і через 1 год.

Висновок: у тимусі є бар'єр для гетерогенних сироваткових білків у корковій частині між капсулою і тканиною залози, вздовж судин і на межі з мозковою частиною.