

І.М. Маньковська, К.Г. Лябах

## Транспорт кисню в скелетному м'язі при роботі з максимальним його споживанням за умов гіпоксемії

*Методом математического моделирования исследовано влияние скорости мышечного кровотока, рН крови и межкапиллярных расстояний в мышечном волокне на максимальное потребление кислорода (МПК) скелетной мышцей при артериальной гипоксемии разной степени ( $35 \leq p_{aO_2} \leq 100$  мм рт.ст.). Показано, что с уменьшением  $p_{aO_2}$  уменьшается и МПК, и напряжение кислорода в венозной крови. Кровоток, рН крови и межкапиллярное расстояние оказывают существенное влияние на МПК, но это влияние ослабевает по мере уменьшения  $p_{aO_2}$ .*

### ВСТУП

Відомо, що при роботі людини за умов високогір'я зменшується максимальне споживання кисню (МСК) [1,10,16,18,21]. Це було підтверджено і в дослідженнях, проведених у барокамері [4,7,13,20]. Немає жодного сумніву, що високогірна гіпоксія відіграє ключову роль у модифікації МСК, а також є лімітуючим фактором транспорту кисню до працюючих скелетних м'язів [12]. Однак залишається мало вивченим питання, які саме лімітуючі фактори, що діють на респіраторній і циркуляторній ділянках транспорту кисню до працюючого м'яза, є найбільш впливовими за умов гострої та хронічної артеріальної гіпоксемії [4,12,14]. Крім того, дуже мало відомостей про зміни швидкості м'язового кровотоку, капіляризації та кисневих дифузійних градієнтів у м'язовому волокні при роботі з МСК за умов зниження  $p_{O_2}$  у повітрі, яке вдихається, та артеріальній крові. У цьому зв'язку дослідження, що ґрунтуються на математичному моделюванні транспорту кисню у м'язі, можуть бути вельми інформативними [5,6,15].

Мета нашої роботи – прогнозувати за допомогою комп'ютерної технології, як впливають зміни показників транспорту кисню кров'ю та дифузії кисню на МСК окремим м'язовим волокном при різних ступенях артеріальної гіпоксемії.

### МЕТОДИКА

У дослідженнях використовували інформаційну технологію визначення МСК м'язовим волокном. Основу технології становить математична модель транспорту й утилізації ( $V_{O_2}$ ) у м'язі [8], що характеризує сталий режим капілярного транспорту  $O_2$  і його тримірної дифузії у мікроциркуляторній одиниці (МЦО), а також дозволяє одержати розрахункові значення розподілу  $p_{O_2}$  і  $V_{O_2}$  у МЦО. До моделі вводили такі морфологічні та фізичні величини: міжкапілярна відстань 30 – 60 мкм та довжина капіляра 900 мкм [9], розчинність  $O_2$  у крові та тканині  $2,8 \cdot 10^{-5}$  мм рт.ст.<sup>-1</sup>, коефіцієнт дифузії  $O_2$  у тканині  $1,3 \cdot 10^{-5}$  см<sup>2</sup> с<sup>-1</sup> [3], удавана константа Міхаеліса  $K_m=3$  мм рт.ст.[1], киснева ємність крові  $S_{max}O_2=200$  мл/л. Зміни значень  $p_{O_2}$  і рН артеріальної крові,

швидкості кровотоку  $F$  розглядалися у режимі гострої гіпоксичної гіпоксії: від 100 до 35 мм рт.ст., від 7,0 до 7,6 і від 80 до 120 мл/(хв·100г) відповідно [2,4,7,13]. Наш підхід до встановлення значення МСК передбачав те, що швидкість поглинання кисню збільшується лінійно з підвищенням інтенсивності роботи, але при досягненні певного рівня  $V_{O_2}$  починає відставати від кисневого запиту  $q_{O_2}$ . У результаті  $V_{O_2}$  ( $q_{O_2}$ ) виходить на плато, і  $V_{O_2}$  фактично сягає максимального рівня. Формально МСК визначали як швидкість, при якій виконується умова  $dV_{O_2}/dq_{O_2} = 0,1$ . Користуючись нею, інформаційна технологія дає змогу автоматично відшукувати МСК м'яза ( $V_{O_2max}$ ). Таким чином у цій роботі ми не пов'язували МСК ні з яким непрямим індикатором, а саме – з появою значення  $p_{O_2}=0$  у “мертвому куті” МЦО [17], різким збільшенням вмісту лактату в крові чи падінням  $Pv_{O_2}$  нижче від 15 мм рт.ст. [22].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розрахункові значення  $V_{O_{2max}}$  (МСК) як функції  $p_{aO_2}$  при змінах величини м'язового кровотоку  $F$  від 80 до 120 мл/(хв100г) наведено на рис.1. Показано, що меншою стає швидкість м'язового кровотоку і нижчим  $p_{aO_2}$ , тим меншим є значення МСК. При падінні  $p_{aO_2}$  нижче від 70 мм рт.ст. вплив  $F$  на МСК послаблюється. Ми можемо погодитись з даними роботи Wagner [19], в якій показано, що з підвищенням висоти над рівнем моря послаблюється ефект впливу хвилинного об'єму крові на МСК.

Подальші розрахунки передбачили, що мінімальне значення  $p_{aO_2}$  у м'язовому волокні при МСК буде меншим, ніж 2 мм рт.ст. (1,13 – 1,60 мм рт.ст.). Середні рівні тканинного  $p_{aO_2}$  ( $p_{T_{O_2}}$ ) при цьому будуть знаходитись у діапазоні 5 – 9 мм рт.ст. Ці значення  $p_{T_{O_2}}$  дуже наближені до тих, що отримано експериментально для працюючого з МСК м'яза людини [11].

У роботі було встановлено існування своєрідного впливу змін рН артеріальної крові на значення МСК при різних ступенях артеріальної гіпоксемії. Показано (рис. 2), що коли  $p_{aO_2}$  дорівнює, або стає менше, ніж 80 мм рт.ст, зрушення рН у діапазоні від 7,0 до 7,6 (що супроводжують помірну гіпоксичну гіпоксію) менше впливають на МСК, ніж аналогічні зміни рН за умов нормоксії. Виходячи з тенденції залежності МСК від  $p_{aO_2}$  і рН крові, можна прогнозувати подальше послаблення впливу рН на МСК зі збільшенням ступеня артеріальної гіпоксемії. При роботі людини в горах ( $p_{aO_2} < 50$  мм рт.ст.) можна спостерігати цей феномен.

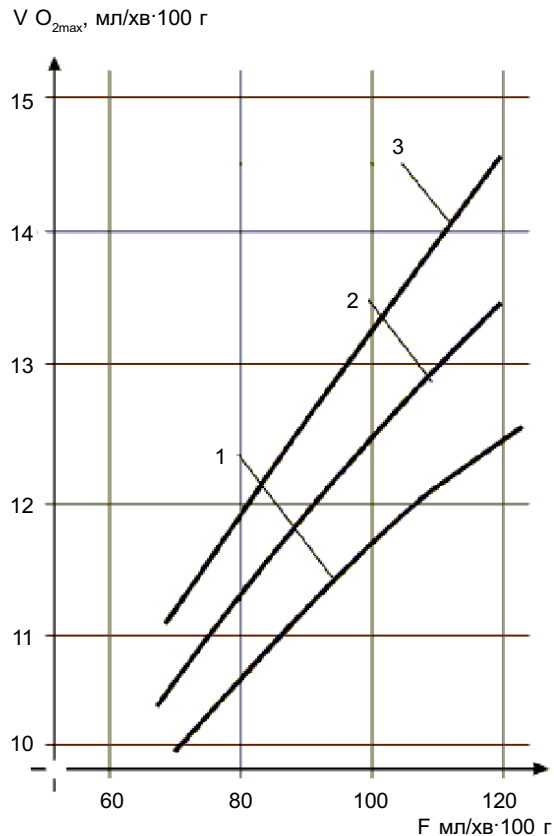


Рис.1. Вплив швидкості м'язового кровотоку ( $F$ ) на максимальне споживання кисню м'язом ( $V_{O_{2max}}$ ) при різних ступенях артеріальної гіпоксемії: 1 –  $p_{aO_2}=70$  мм рт.ст., 2 –  $p_{aO_2}=80$  мм рт.ст., 3 –  $p_{aO_2}=100$  мм рт.ст.

Як відомо, важливим показником кисневого режиму м'яза, що працює з МСК, є  $p_{VO_2}$ . Ми встановили, що при зростаючому ступені артеріальної гіпоксемії зниження МСК відбувається паралельно зі зниженням  $p_{VO_2}$  (рис.3). Очевидно, що  $p_{VO_2}$  при артеріальній гіпоксемії буде нижчим, ніж за умов артеріальної нормоксемії, при одному й тому ж рівні м'язового кровотоку ( $F=120\text{мл}/(\text{хв}\cdot 100\text{г})$ , див. рис.3). Ці розрахунки підтвердили та пояснили експериментальні дані Wagner і співавт.[20] відносно того, що  $p_{O_2}$  у змішаній венозній крові людини, що працює з МСК, буде нижчою на висоті 4 600 – 5 000 м над рівнем моря, ніж на рівнині, незважаючи на зниження МСК і працездатності людини на цій висоті. Цей факт був нещодавно обговорений і в огляді Reeves [12].

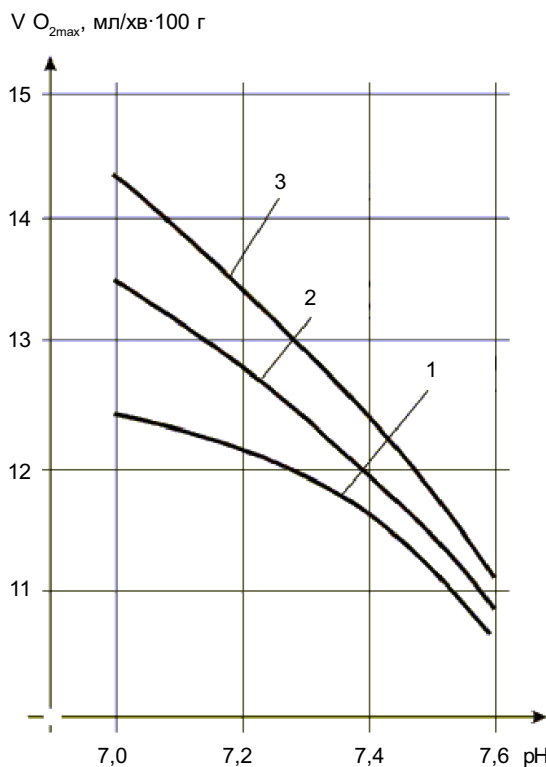


Рис.2. Вплив pH артеріальної крові на  $V_{O_{2max}}$  при різних ступенях артеріальної гіпоксемії: 1 –  $p_{aO_2}=70$  мм рт.ст., 2 –  $p_{aO_2}=80$  мм рт.ст., 3 –  $p_{aO_2}=100$  мм рт.ст..  $F=120$  мл/(хв100г),  $d=34$  мкм .

Оскільки показники дифузії кисню від крові капілярів до мітохондрій м'язових клітин є дуже важливими факторами, які можуть лімітувати швидкість споживання кисню в останніх при гіпоксії, ми дослідили за допомогою обчислення на математичній моделі кількісний вплив міжкапілярної відстані  $d$  у м'язі на МСК при  $P_{aO_2}=75, 42$  і  $35$  мм рт.ст. (рис.4). Було показано, що при одному і тому ж  $F$  ( $120$  мл/хв·100г) зменшення величини  $d$  значно збільшує МСК, проте цей вплив послаблюється зі збільшенням ступеня артеріальної гіпоксемії.

Таким чином, наші розрахунки підтвердили припущення, що швидкість м'язового кровотоку, від якої залежить кількість транспортованого до м'яза кисню, є дій-

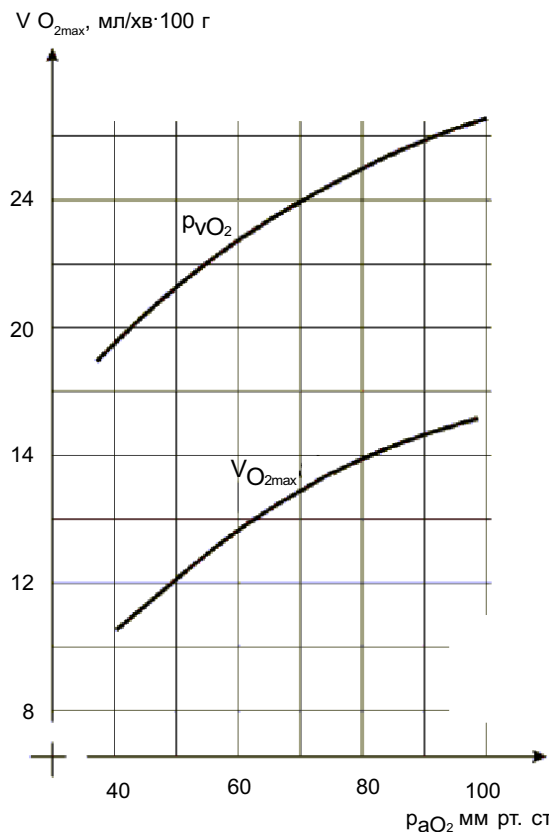


Рис.3. Вплив  $p_{aO_2}$  на  $V_{O_{2max}}$  і напруження кисню у венозній крові  $p_{VO_2}$ .  $F=120$  мл/(хв100г),  $d=34$  мкм,  $pH=7,0$ .

сно критичним фактором, що лімітує МСК м'язами при артеріальній гіпоксемії. Факторами, що модифікують вплив  $F$  на МСК, виявилися ступень артеріальної гіпоксемії, рН крові та рівень капіляризації м'язової тканини. Але з нашої точки зору, найцікавішим є те, що ми показали можливу роль дифузії кисню з крові капілярів до мітохондрій м'язових клітин як фактора, що лімітує МСК при гіпоксії.

Різні варіанти розрахунків свідчать про те, що при однаковій доставці кисню до м'язів можна одержати різні значення МСК, близькі значення  $p_{VO_2}$  і абсолютно різні градієнти  $p_{O_2}$ - і  $V_{O_2}$ -полів МЦО (таблиця). Це означає, що МСК залежить від умов дифузії кисню в тканині: так,  $p_{aO_2} = 100$  мм рт.ст. створює значно більші дифузійні градієнти між капіляром і тканиною, ніж  $p_{aO_2} = 35$  мм рт.ст., при цьому у першому випадку  $V_{O_{2max}}$  на 30% перевищує  $V_{O_{2max}}$  у другому випадку. Таким чином, коли оцінюється вплив м'язового кровотоку на МСК при артеріальній гіпоксемії, треба брати до уваги лімітуючу роль дифузійних градієнтів  $p_{O_2}$  у м'язі.

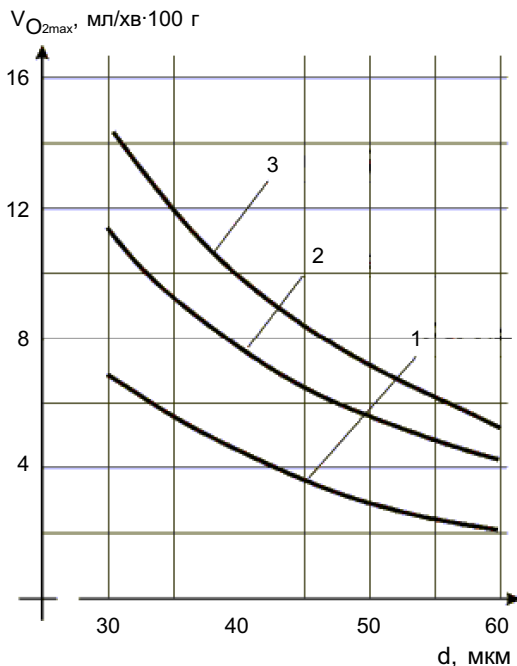


Рис.4. Вплив міжкапілярної відстані  $d$  на  $V_{O_{2max}}$  при різних ступенях артеріальної гіпоксемії: 1-  $p_{aO_2} = 35$  мм рт.ст., 2-  $p_{aO_2} = 42$  мм рт.ст., 3-  $p_{aO_2} = 75$  мм рт.ст.. рН=7,0,  $F = 120$  мл/(хв·100г).

#### Варіанти розрахунків показників кисневого режиму та максимального споживання кисню при однаковому рівні доставки кисню та різних швидкостях кровотоку ( $F$ ) і концентрації кисню в артеріальній крові ( $C_{aO_2}$ )

Показник	Варіант 1	Варіант 2
$F$ , мл/(хв·100г)	59	117
$C_{aO_2}$ , мл/л	187	94
$P_{aO_2}$ , мм рт.ст.	100	35
$P_{VO_2}$ , мм рт.ст.	18,90	19,67
$P_{TO_2}$ , мм рт.ст.	9,20	4,70
$V_{O_{2max}}$ , мл/(хв·100г)	9,04	6,27
$q_{O_2}$ , мл/(хв·100г)	15,00	11,00
Доставка $O_2$ кров'ю		
$F \cdot C_{aO_2}$ , мл/(хв·100г)	11,0	11,0

току на МСК при артеріальній гіпоксемії, треба брати до уваги лімітуючу роль дифузійних градієнтів  $p_{O_2}$  у м'язі.

Як загальний підсумок, слід зазначити характерну рису транспорту кисню у скелетному м'язі при МСК за умов гіпоксемії: зі збільшенням ступеня артеріальної гіпоксемії вплив досліджених факторів (кровотоку, капіляризації м'яза та рН крові) на МСК скелетного м'яза зменшується.

I.N.Mankovska, K.G.Lyabakh

#### OXYGEN TRANSPORT IN SKELETAL MUSCLE WORKING AT $VO_{2max}$ UNDER ARTERIAL HYPOXEMIA

The influence of acute hypoxia ( $35 \leq p_{aO_2} \leq 100$  mm Hg) on the values of  $V_{O_{2max}}$  and parameters of oxygen transport in muscle working at  $V_{O_{2max}}$  was studied under different values of muscle blood flow  $F$  ( $80 \leq F \leq 120$  ml/(min·100g), blood pH (7.0-7.6), and different diffusion conditions. Investigations were performed on a computer model of  $O_2$  delivery to and  $O_2$  consumption in the working muscle.  $V_{O_{2max}}$ ,  $p_{VO_2}$ ,  $p_{O_2}$ - and  $V_{O_2}$ - fields in the muscular fiber were calculated. It was shown that the greater the degree of arterial hypoxemia, the lower the muscle  $V_{O_{2max}}$  and  $p_{VO_2}$  values. The greater the blood flow through muscle, the greater the  $V_{O_{2max}}$ . The diffusion conditions produced a powerful influence on the  $V_{O_{2max}}$  value. However, with an increasing degree of arterial hypoxemia, the effect of  $F$ , intercapillary distances, and blood pH on the value of  $V_{O_{2max}}$  is weakened.

A.A.Bogomoletz Institute of Physiology National Academy, Kiev;  
V.M. Glushkov Institute of Cybernetics NAS of Ukraine, Kiev

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Багдасарова Т.А., Хаскин В.В. Влияние адаптации к гипоксии на зависимость тканевого дыхания от температуры и напряжения кислорода in vitro // Физиол. журн. СССР. – 1977. – **63**, №10. – С.1598 – 1609.
2. Филиппов М.М. Процесс массопереноса респираторных газов при мышечной деятельности. – В кн. Вторичная тканевая гипоксия / Под ред. А.З.Колчинской. – К.: Наук. думка, 1983. – С.197 – 216.
3. Clark D., Erdmann W., Halsey J., Strang E. Oxygen diffusion conducting and solubility coefficient in the microarea of the brain // Adv. Exper. Med. Biol. – 1978. – **3**. – P. 697 – 704.
4. Cymerman A., Reeves J., Sutton J. et al. Operation Everest II: maximal oxygen uptake at extreme altitude // J. Appl. Physiol. – 1978. – **66**. – P. 2446 – 2453.
5. Groebe K. An easy-to-use model for O<sub>2</sub> supply to red muscle. Validity of assumptions, sensitivity to errors in data // Biophys. J. – 1995. – **68**. – P. 1248 – 1265.
6. Hoofd L. Updating the Krogh model: assumptions and extensions. In: Oxygen transport in biological systems/ Eds. Egginton S., Ross H. – Cambridge: Cambridge University Press, 1992. – P.197 – 229.
7. Houston C., Sutton J., Cymerman A., Reeves J. Operation Everest II: man at extreme altitude// J. Appl. Physiol. – 1987. – **63**. – P. 877 – 882.
8. Lyabakh K. Mathematical modeling of oxygen transport in skeletal muscle during exercise: hypoxia and V<sub>O<sub>2</sub>max</sub>. // Adv. Exper. Med. Biol. – 1999. – **471**. – P. 585 – 593.
9. Mankovskaya I., Lyabakh K. Oxygen transport to muscular tissue under adaptation to hypoxic hypoxia // Ibid. – P. 295 – 306.
10. Pugh L. Cardiac output in muscular exercise at 5800m (19,000ft.) // J. Appl. Physiol. – 1964. – **19**. – P. 441 – 447.
11. Richardson R., Leigh J., Wagner P., Noyszewski E. Cellular Po<sub>2</sub> as a determinant of maximal mitochondrial O<sub>2</sub> consumption in trained human skeletal muscle // Ibid. – 1999. – **87**. – P.325 – 331.
12. Reeves J. Why does the exercise cardiac output fall during altitude residence and is it important? // Adv. Exper. Med. Biol. – 1999. – **474**. – P.335 – 350.
13. Richalet J., Robach P., Jarrot S. et al. Operation Everest III. Effects of prolonged and progressive hypoxia on humans during a simulated ascent to 8,848 m in a hypobaric chamber // Ibid. – P. 297 – 317.
14. Rowell L. Neural control of muscle blood flow: importance during dynamic exercise// Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1997. – **24**. – P.117 – 125.
15. Roy T., Popel A. Theoretical predictions of end-capillary P<sub>O<sub>2</sub></sub> in muscles of athletic and nonathletic animals at VO<sub>2max</sub> // Amer. J. Physiol. – 1996. – **271**. – P. H721 – H737.
16. Serebrovskaya T., Ivashkevich A. Effects of a 1-year stay at altitude on ventilation, metabolism, and work capacity // J. Appl. Physiol. – 1992. – **73**. – P.1749 – 1755.
17. Severinghaus J. Exercise O<sub>2</sub> transport model assuming zero cytochrome p<sub>O<sub>2</sub></sub> at VO<sub>2max</sub> // Ibid. – 1994. – **77**. – P. 671 – 678.
18. Sutton J., Reeves J., Wagner P. et al. Operation Everest II: Oxygen transport during exercise at extreme altitude // Ibid. – 1988. – **64**. – P. 1309 – 1321.
19. Wagner P. A theoretical analysis of factors determining VO<sub>2max</sub> at sea level and altitude // Respir. Physiol. – 1996. – **196**. – P. 329 – 343.
20. Wagner P., Gale G., Moon R. et al. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude // J. Appl. Physiol. – 1986. – **61**. – P. 260 – 270.
21. West J. Climbing Mt Everest without oxygen: an analysis of maximal exercise during extreme hypoxia // Respir. Physiol. – 1982. – **52**. – P.265 – 279.
22. West J., Wagner P. Predicted gas exchange on the summit of Mt Everest. Ibid.- 1980. – **42**. – P.1 – 6.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ;  
Ин-т кібернетики ім. В.М.Глушкова НАН України, Київ*