

І.М. Маньковська, Є.В. Моїсеєнко, М.П. Демченко,  
В.Є. Досенко, С.Т. Зубкова, С.Я. Варгатий, Т.І. Музиченко

## Особливості перебудов функціональної системи дихання людини після тривалого перебування в умовах Антарктики

*Проведено обстеження 15 зимовиків (мужчини в віці від 27 до 51 року), які повернулися після тривалої роботи в Антарктиці (впродовж року). Припускається, що після тривалого перебування людини в умовах прибережної Антарктики в організмі можуть виникати сховані форми гіпоксії, які супроводжуються перебудовами кисневих режимів і визначаються індивідуальними особливостями генотипу.*

### ВСТУП

Специфіка тривалої діяльності людини на антарктичній станції пов'язана з впливом численних надзвичайних факторів, одні з яких постійні (інверсія сезонів, особливості фотоперіодики, зсув часових поясів), інші періодичні (відкриття озонової дірки, гіподинамія, сенсорна ізоляція) й аперіодичні (активація метео- та геліофізичних явищ), що супроводжується певним напруженням функціональних систем організму [2, 5–7, 9, 13, 14, 16]. При адаптації до умов Антарктики можливі модифікації механізмів транспорту респіраторних газів в організмі та реакцій функціональної системи дихання при виникненні гіпоксичних станів. Ефективність реадaptaції після перебування людини на антарктичній станції багато в чому залежить від особливостей перебування кисневих режимів організму та ефективності їх регуляторних механізмів при компенсації, наприклад гіпоксії навантаження [7–9]. Відомо, що якість життя та працездатність людини, особливо після перебування у надзвичайних умовах, прямо залежать від здатності організму протистоя-

ти виникненню гіпоксії, що в свою чергу може мати генетичну зумовленість [7, 17].

Мета роботи – визначення особливостей стану систем дихання, кровообігу, крові та газообміну людини та їх реакції на гіпоксію навантаження після тривалого перебування в Антарктиці з урахуванням індивідуальних генетичних особливостей.

### МЕТОДИКА

Обстежено 15 чоловіків-зимівників (віком 27–51 рік), які протягом року перебування на станції “Академік Вернадський” знаходилися під медико-біологічним контролем. Кожного місяця лікар антарктичної станції виконував психофізіологічні тестування за комп'ютеризованою програмою типу „Прогноз”), спірометрію та реєстрацію електрокардіограми (електрокардіограф “Biosset-3500”), щодобово вимірював частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск (автоматичний вимірювач “Omron-711”), щоквартально визначав вміст гемоглобіну крові (“Reflotron”, Німеччина), консервував сечу для визначення вмісту катехоламінів.

Повне обстеження зимівників здійснювали у перші дні після повернення із антарктичної експедиції з використанням велоергометрії (фізичне навантаження до 75 % від належного максимального споживання кисню). Велоергометричну пробу проводили у режимі дозованого поетапного підвищення потужності навантаження (по 2 хв на кожні додаткові 25 Вт) до досягнення 75% від індивідуально розрахованого належного максимального споживання кисню. При проведенні велоергометрії синхронно реєстрували дихальний, хвилинний об'єми легень і частоту дихання (ЧД) за допомогою спірометричного методу, частоту серцевих скорочень (ЧСС), електрокардіограму у стандартних і грудних відведеннях, ударний та хвилинний об'єми крові (УОК, ХОК) методом трансторакальної реоплетизмографії. До і після велоергометрії виконували мікрогазоаналіз артеріалізованої крові з визначенням напруження кисню у крові та рН ("Radekis", Угорщина). Активність супероксиддисмутази (СОД) та вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали у сироватці крові за загально визначеними методиками [1]. Показники газообміну та

кисневих режимів організму розраховували з використанням математичного моделювання за методом Колчинської [4]. Як контроль були використані нормативні показники та попередньо напрацьовані дані відділу з вивчення гіпоксичних станів. Проведено генотипування 15 зимівників з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції та наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів в агарозному гелі [12].

Застосовано програмний метод математичної обробки результатів з розрахунками індивідуальних оціночних критеріїв кисневих режимів організму зимівників [3].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Комплексні обстеження зимівників, які повернулись із експедиції, у першу чергу були спрямовані на виявлення ознак розвитку гіпоксії у стані спокою, особливостей її генезу (враховуючи, що суттєве зниження парціального тиску кисню у повітрі на станції "Академік Вернадський", можливо, відсутнє), ступеня гіпоксії, а також ролі легеневої та альвеолярної вентиляції, системного та органного кровотоку, дихальної

Таблиця 1. Зміни рН і напруження кисню у крові зимівників при фізичному навантаженні (75 % від належного максимального споживання кисню)

Зимівники	рН	Напруження кисню у крові, мм рт.ст.	рН	Напруження кисню у крові, мм рт.ст.
	У стані спокою		Після фізичного навантаження	
1	7,36	81,6	-	-
2	7,42	85,5	-	-
3	7,40	72,0	7,37	62,1
4	7,42	76,0	7,36	67,0
5	7,41	88,4	-	-
6	7,43	84,0	7,36	62,0
7	7,41	77,7	7,32	64,0
8	7,41	78,8	7,35	64,3
9	7,40	88,8	7,37	63,3
10	7,38	77,7	7,27	61,7
11	7,41	78,0	7,38	64,4
12	7,44	75,0	7,38	61,4
13	7,38	83,9	7,25	56,5
14	7,37	87,4	7,30	63,5
15	7,37	82,6	-	-

функції крові у компенсації тканинної гіпоксії. Раніше було показано, що у дорослих практично здорових чоловіків напруження кисню в артеріалізованій крові ( $P_{aO_2}$ ) має індивідуальні коливання у межах 79–100 мм рт.ст.) [3]. У зимівників, які тільки-но повернулись із Антарктики, значення  $P_{aO_2}$  становили ( $81,2 \pm 2,1$ ) мм рт.ст. (табл. 1).

Таким чином, у крові зимівників було виявлено зниження  $P_{aO_2}$  на 9 %. При цьому у більшій частині обстежуваних, навіть без виражених компенсаторних реакцій з боку зовнішнього дихання та кровообігу, ознаки тканинної гіпоксії, яка оцінювалася за показниками кислотно-лужного стану, вмістом лактату, співвідношенням швидкості транспорту кисню артеріальною кров'ю і його споживання тканинами, практично були відсутні. У декількох зимівників виявлялись ознаки активації компенсаторних механізмів системи доставки кисню (рисунок). Про це свідчило збільшення хвилинного об'єму дихання (на 20 %) та хвилинного об'єму крові (на 6–8 %), кількості циркулюючих в крові еритроцитів (на 300–700 тис.) та гемоглобіну (на 10–15 г/л). Завдяки діяльності таких механізмів, швидкість

доставки кисню кров'ю до тканин не знижується, тканинна гіпоксія не розвивається, а швидкість споживання кисню навіть дещо збільшується, оскільки частина його витрачається на підсилення роботи вентиляції та кровотоку.

Таким чином, було виявлено, що в організмі зимівників у стані спокою є ознаки як прихованої (латентної), так і компенсованої респіраторної гіпоксії. Складніше було визначити її генез. Проте за даними біохімічних аналізів сироватки крові учасників експедиції було виявлено, що вміст МДА перевищував контрольні значення, а активність СОД у сироватці крові була зниженою (табл. 2).

Отже, результати дослідження прооксидантно-антиоксидантного статусу організму зимівників дали можливість говорити про наявність у більшості обстежених так званого оксидативного стресу (підвищення вмісту у крові МДА, зниження активності СОД). Його розвиток може бути зумовлений тривалим впливом комплексу надзвичайних факторів за умов перебування на станції (регіональні геліогеофізичні та метеорологічні впливи, сенсорна депривація та біоритмологічна десинхронізація тощо), які можуть відігравати домінуючу роль у формуванні ознак хронічного стресу та виникненні дезадаптивних порушень внаслідок перебудови кисневих режимів організму зимівників [7, 15, 16].

Нашими попередніми дослідженнями було експериментально доведено, що стан хронічного стресу призводить до розвитку порушень функції зовнішнього дихання та виникнення артеріальної гіпоксемії, що пояснюється дискоординацією легеневого кровотоку та альвеолярної вентиляції, підвищенням функції шунтування крові на рівні легень, зниженням дифузійної здатності легень [8]. Така послідовність порушень можлива і у людини, яка тривалий час перебувала під впливом надзвичайних антарктичних умов. Проте ці припущення потребують застосування сучасних інфор-

**Таблиця 2. Показники прооксидантно-антиоксидантного статусу крові зимівників у стані спокою**

Зимівники	Малоновий діальдегід, ммоль/л	Супероксид-дисмутаза, ум.од.
1	665,6	47,06
2	460,8	112,5
3	512,0	98,17
4	448,0	108,4
5	640,0	56,25
6	614,4	78,57
7	691,2	66,72
8	588,8	92,31
9	678,4	64,16
10	473,6	127,3
11	793,6	52,86
12	524,8	92,31
13	652,8	91,14
14	614,4	59,89
15	537,6	112,5

мативних біогазоаналітичних методів та апаратури для поглибленого дослідження кардіореспіраторної системи на антарктичній станції.

Дослідження системи дихання організму зимівників під час дозованого фізичного навантаження дозволило оцінити індивідуальні особливості реакцій респіраторних, гемодинамічних і гемічних механізмів регуляції кисневих режимів організму на гіпоксію навантаження у порівнянні з нормативними показниками відповідної вікової категорії чоловіків. Результати досліджень свідчили про адекватність реакцій киснетранспортних систем організму зимівників на стандартизоване фізичне навантаження з характерними віковими зрушеннями. Попередній аналіз результатів свідчить про те, що у переважній більшості зимівників з ознаками підсилення вільно-радикальних процесів спостерігається підвищений ступінь гіпоксії навантаження, який характеризується артеріальною та венозною гіпоксемією, а також розвитком метаболічного ацидозу (див. табл. 1). Можливо, зниження стійкості до гіпоксії зумовлено і індивідуальними генетичними факторами. З метою вивчення цього питання проведено генотипування зимівників.

Як відомо, фактор, індукований гіпоксією (hypoxia-inducible factor – HIF), є ключовим транскрипційним фактором, який забезпечує регуляцію експресії генів-мішеней при гіпоксичних станах. Під контролем HIF знаходиться експресія низки генів, що контролюють синтез еритропоетину, фактора росту судинного ендотелію, ферментів гліколізу, церулоплазміну, нітрооксидсинтази тощо [10, 12]. Всі перераховані білки забезпечують адаптацію організму не тільки до гіпоксії, а і до розмаїття екстремальних впливів. Нещодавно описано алельний поліморфізм киснезалежного домену HIF-1 $\alpha$ , який полягає у заміні цитозину (C) на тимін (T) у 1744 положенні гена HIF-1 $\alpha$ . Ця мутація призводить до

заміни пролину на серин у білку HIF-1 $\alpha$ . Патогенетичне значення цього поліморфізму досі не вивчене. В результаті досліджень було показано, що 12 генотипованих зимівників мали нормальні гомозиготи (C/C-генотип) і троє – гетерозиготи за поліморфним локусом гена HIF-1 $\alpha$  (C/T-генотип).

Порівняння показників кисневих режимів організму учасників експедиції з нормальними гомозиготами та з гетерозиготним генотипом (за поліморфізмом HIF-1 $\alpha$ ) у стані спокою та при гіпоксії навантаження (75 % від належного максимально споживання кисню) свідчило про їх наявні відмінності (див. рисунок).

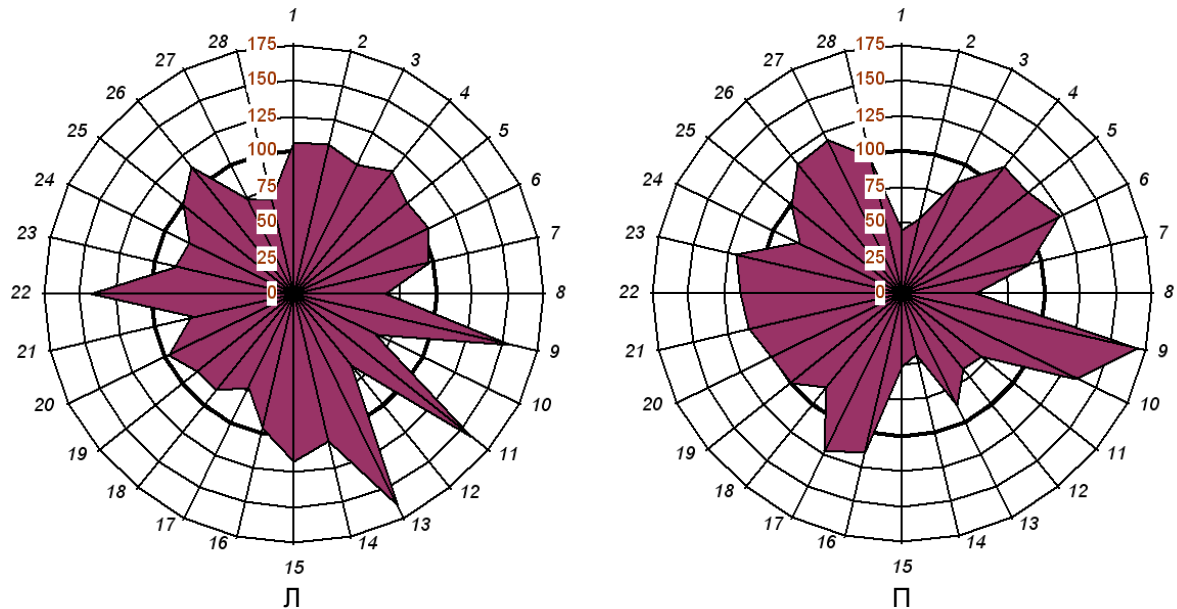
Після перебування в Антарктиці у зимівника з нормальним гомозиготним генотипом значення хвилинного і дихального об'ємів, ЧД, хвилинного і ударного об'ємів крові, ЧСС знаходились у межах норми або були підвищені. Такі характеристики зовнішнього дихання та кровообігу забезпечували належну швидкість надходження кисню до легень і альвеол, а також швидкість транспорту кисню артеріальною кров'ю. Проте вміст кисню у артеріальній і змішаній венозній крові, його напруження у артеріальній і змішаній венозній крові, а також швидкість транспорту кисню змішаною венозною кров'ю були дещо нижчими від нормативних значень. Зменшення значення останнього можливо було наслідком підвищеного споживання кисню. Зростання кисневого ефекту дихального циклу і кисневого ефекту серцевого циклу при зниженні вентиляційного і гемодинамічного еквівалентів свідчило про падіння економічності кисневих режимів організму. При розвитку гіпоксії навантаження було визначено підвищення хвилинного об'єму крові (понад нормативні величини) при значеннях дихального об'єму та ЧСС, які не досягали норми. В результаті  $P_{aO_2}$  було зменшеним, що свідчило про неповну компенсацію гіпоксемії.

У зимівника з гетерозиготним генотипом (на відміну від зимівника з нормаль-

ними гомозиготами) вентиляторні показники у стані спокою були знижені при збільшенні гемодинамічних параметрів. Недостатність вентиляторних характеристик не забезпечувала нормативних значень швидкості надходження  $O_2$  до легень і альвеол. Вміст, напруження та швидкість транспорту кисню в артеріальній і змішаній венозній крові підтримувались у межах норми завдяки збільшенню навантаження на систему кровообігу. Ефективність кисневих режимів організму на вентиляторному (кисневий ефект дихального циклу та вентиляційний еквівалент) і гемодинамічному (серцевий цикл і гемодинамічний еквівалент) рівнях була зниженою. Компенсація гіпоксії навантаження була забезпечена збіль-

шеною реакцією з боку зовнішнього дихання та кровообігу, але без повного відновлення  $P_{aO_2}$  до норми. Таким чином, залежно від генотипу кисневі режими організму зимівників після повернення з Антарктиди мають певні особливості, а реакції на гіпоксію навантаження – суттєві відмінності, що надає додаткове підтвердження ролі у цьому процесі генного поліморфізму. Одержані вперше результати спонукають до подальших досліджень для встановлення фізіологічного значення поліморфізму гена HIF-1 $\alpha$  в адаптації організму до гіпоксії та інших екстремальних факторів.

Визначені генетично зумовлені особливості кисневих режимів організму людей, які брали участь у антарктичній експедиції,



Приклад експертної оцінки функціональної системи дихання зимівника з гомозиготним С/С-генотипом (Л) і зимівника з гетерозиготним С/Т-генотипом (П) за поліморфним локусом гена HIF-1 $\alpha$ :

1 – хвилиний об'єм дихання, л/хв, 2 – частота дихання, хв<sup>-1</sup>, 3 – дихальний об'єм, л, 4 – співвідношення альвеолярної вентиляції до дихального об'єму, ум. од., 5 – хвилиний об'єм крові, л/хв, 6 – частота скорочень серця, хв<sup>-1</sup>, 7 – ударний об'єм, мл, 8 – вентиляційний еквівалент, ум.од., 9 – кисневий ефект дихального циклу, мл, 10 – гемодинамічний еквівалент, ум.од., 11 – кисневий пульс, мл, 12 – гемоглобін, г%, 13 – споживання кисню, мл/хв, 14 – швидкість надходження кисню до легень, мл/хв, 15 – швидкість надходження кисню до альвеол, мл/хв, 16 – швидкість транспорт. кисню артеріальною кров'ю, мл/хв, 17 – швидкість транспорту кисню змішаною венозною кров'ю, мл/хв, 18 – напруження кисню артеріальної крові, мм рт.ст., 19 – напруження кисню змішаної венозної крові, мм рт.ст., 20 – вміст кисню в артеріальній крові, об.%, 21 – вміст кисню в змішаній венозній крові, об.%, 22 – малоновий діальдегід, ммоль/л, 23 – супероксиддисмутаза, ум.од., 24 – напруження кисню артеріальної крові при фізичному навантаженні, мм рт.ст., 25 – рН крові при фізичному навантаженні, 26 – хвилиний об'єм дихання при фізичному навантаженні, л/хв, 27 – дихальний об'єм при фізичному навантаженні, л/хв, 28 – частота скорочень серця при фізичному навантаженні, хв<sup>-1</sup>

можливо дадуть певні пояснення індивідуальній динаміці функції систем дихання, кровообігу та крові протягом зимівлі. Використання методу оцінки газообміну організму за аналізом реакцій киснетранспортних систем при функціональних навантаженнях, а також при тривалому впливові надзвичайних чинників Антарктики з урахуванням генного поліморфізму може бути ефективним засобом оцінки синдромальних і десинхронозних порушень, а також критеріями відбору кандидатів для участі у роботі на станції “Академік Вернадський”.

## ВИСНОВКИ

1. Після тривалого перебування на антарктичній науковій станції “Академік Вернадський” у переважній більшості зимівників виявляються ознаки як прихованої (латентної), так і компенсованої респіраторної гіпоксії навіть у стані спокою.

2. Після повернення екіпажу станції “Академік Вернадський” із антарктичної експедиції адекватне забезпечення організму людини киснем при виконанні дозованої фізичної роботи зберігається внаслідок підвищеного напруження киснетранспортних систем.

3. Вперше виявлено алельний поліморфізм гена HIF-1 $\alpha$  та встановлено особливості регулювання кисневих режимів організму, розвитку гіпоксичних станів, реакцій киснетранспортних систем на гіпоксію навантаження у зимівників з нормальним гомозиготним генотипом і з гетерозиготним, що відкриває перспективи вивчення нових механізмів стійкості та адаптації організму людини до надзвичайних умов.

4. Застосовано метод експертної системи оцінки кисневих режимів організму зимівників, які можуть бути додатковими критеріями стану функціональної системи дихання при медичному професійному відборі, перебуванні в Антарктиці, проведенні реабілітаційних заходів після повернення із експедиції.

**I.M. Mankovska, E.V. Moiseenko, M.P. Demchenko, V.E. Dosenko, S.T. Zubkova, S.Y. Vargatiy, T.I. Muzichenko**

## PECULIARITIES OF THE HUMAN OXYGEN-TRANSPORT SYSTEM FUNCTIONING AFTER A LONG STAY IN ANTARCTIC

Fifteen participants of the Antarctic expedition (men, 27-51 years old) have been investigated after their return from a one-year stay there. All subjects have signs of latent hypoxia. Compensation of hypoxic reactions depended on the initial state of organism oxygen regimen as well as on the features of a genotype. It was supposed that, after a long stay by a person in the coastal Antarctic conditions, the latent form of hypoxia could develop. The latter was accompanied by reorganizations of oxygen regimen and determined by specific features of a genotype.

*A.A. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. – К.: Наук. думка, 1991. – 256 с.
2. Деряпа Н. Р., Давиденко В. И. Теоретические и прикладные аспекты проблемы адаптации человека в Антарктиде // Антарктика (Москва). – 1988. – № 27. – С. 203–218.
3. Колчинская А.З. Кислородные режимы организма ребенка и подростка. – К.: Наук. думка, 1973. – 320 с.
4. Колчинская А.З., Циганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. – М.: Медицина, 2003. – 408 с.
5. Ластовченко В.Б., Моїсеєнко Є.В., Пишнов Г.Ю. Психофізіологічні показники як критерії розвитку втоми при фаховій діяльності людини в Антарктиці // Сб. тр. Ін-та медицини труда (к 75-летию). – 2004. – 2, №34. – С. 621–633.
6. Матуров А. Л. Адаптация человека в условиях полярных экспедиций. – В кн.: Климат и здоровье человека: Тез. докл. междунар. симпоз. ВМО/ВОЗ/ЮНЕП, Ленинград, 22–26 сент., 1986. – Л.: Гидрометеоздат, 1986. – С. 15–17.
7. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука, 1981. – 277 с.
8. Моїсеєнко Е.В., Середенко М.М., Качалин И.Г., Ляшук А.И. Функциональное состояние кислород-транспортных систем организма при влиянии экстремальных факторов окружающей среды. – В кн.: Автоматизированный анализ гипоксических состояний. – Нальчик–Москва, 2003. – С. 176–180.
9. Aidaraliev A.A., Maksimov A.L., Chernook T.B. Adaptation capabilities of polar explorers in Antarctic mountains // Kosm. Biol. Aviakosm. Med. Nov. – Dec. 1987. – 21, №6. – P. 62.

10. Cheng-Jun Hu, Li-Yi Wang, Lewis A. et al. Differential Roles of Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and HIF-2 $\alpha$  in Hypoxic Gene Regulation // *Mol. and Cel. Biology.* – 2003. – **23**, № 24. – P. 9361–9374.
11. J-Won Lee, Seong-Hui Bae, Joo-Won Jeong et al. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)  $\alpha$ : its protein stability and biological functions // *Exp. and molec. med.* – 2004. – **36**, № 1. – P. 1–12.
12. Melanie J. Percy, Sharon M. Mooney, Mary Frances McMullin et al. A common polymorphism in the oxygen-dependent degradation (ODD) domain of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) does not impair Pro-564 hydroxylation // *Mol. Cancer.* – 2003. – **31**, №2. – P. 13–19.
13. Moiseyenko Y., Madiar S. Polychromatic spectrum modification on the psychic-physical human status in Antarctica // Abstracts volume XXVIII SCAR Open Science Conference Antarctica and the Southern Ocean in the Global System, June 25–31, 2004. – Bremen, Germany, 2004. – P.198.
14. Moiseenko E.V. Medical and Biological Researches of Ukraine. In Antarctic // In: “ASTROECO-2002: Current Status and Prospects of International Research in Observational Astronomy and Extreme Physiology in the Elbrus Region”. August 12–16, 2002, Terskol, Russia, Abstracts. Hypoxia. Ecology. – Kyiv, 2002. – P. 151.
15. Moiseenko E.V., Stezhka V.A., Lastovchenko V.V. et al. Human Psychophysiology in Extremal Environment // *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Lublin-Polonia.* Vol. LVIII, SUPPL. XIII 162, SECTION D “MEDICINA”. – Lublin, 2003. – P. 316–321.
16. Palinkas L. A., Reed H. L., Do N. Association between the polar T3-syndrome and the winter – over syndrome in Antarctica // *Antarct. J. US.*-1997. – **32**, № 5. – P. 112–114.
17. Rushkovsky S.R., Afanasieva E.S., Bezrukov V.E., Moiseenko E.V. The impact of the Antarctic environment on human genome stability // Abstracts volume XXVIII SCAR Open Science Conference Antarctica and the Southern Ocean in the Global System, June 25–31, 2004. – Bremen, Germany, 2004. – P. 203.

*Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України,  
Київ*

*Матеріал надійшов  
до редакції 24.01.2005*