

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

На правах рукопису

ПОРТНІЧЕНКО ВОЛОДИМИР ІЛІЧ

УДК 612.014.4:612.17.062 + 577.25:616.127-005.8/-007.61

**МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГІПОМЕТАБОЛІЧНОГО
СТАНУ ПРИ ГІПОКСІЇ ТА НОВІ ПІДХОДИ ДО
ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ГІПОКСИЧНИХ І
МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант:
доктор медичних наук, професор
Маньковська Ірина Микитівна

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

ПОРТНІЧЕНКО В.І. Механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії та нові підходи до патогенетичної корекції гіпоксичних і метаболічних порушень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, 2021.

Дисертацію присвячено дослідженню основних механізмів впливу різних видів гіпоксії на енергетичний обмін та визначенню нових підходів до патогенетичної корекції метаболічних порушень. Дослідження проведено на щурах лінії Вістар при впливі гострої, періодичної, хронічної гіпоксії, моделюванні первинної, респіраторної гіпоксії та іммобілізаційного стресу; охарактеризовано статеві та онтогенетичні відмінності. Клінічні дослідження проведено на добровольцях середнього та похилого віку, а також хворих з метаболічним синдромом, предіабетом, діабетом 1 і 2 типу, мешканцях рівнини та середньогір'я, при впливі гострої, хронічної, переривчастої інтервальної гіпоксії.

Одержані результати свідчать, що основною реакцією на вплив різних видів гіпоксії є розвиток гіпометаболічного стану, пов'язаного з порушенням синтезу АТФ в клітинах. Встановлено, що ключову роль у його розвитку відіграє стабілізація факторів транскрипції HIF-1 α і HIF-3 α , які стимулюють активацію захисних і адаптивних генів, в тому числі, iNOS, MnSOD, кавеоліну-3, Akt, GLUT-1 і -4. Активуються стійкі до гіпоксії білки аеробної частини енергетичного обміну і гліколіз. Також внаслідок дії гіпоксії спостерігається мітохондріальна дисфункція, порушення роботи комплексу I, зниження окиснення НАД-залежних і домінування окиснення ФАД- залежних субстратів, розвиток окисного стресу та гіперглікемічної реакції. Комплексні зміни метаболічних параметрів вказують на спільні риси стрес-реактивних механізмів та відповіді на гіпоксію різного генезу.

Встановлено фазовий характер змін метаболізму у відповідь на гіпоксію різного генезу та стрес. Гіпометаболічна фаза триває 5-9 діб в залежності від

глибини і тривалості гіпоксичного стимулу. Після нетривалої перехідної фази розвивається гіперметаболична фаза, яка характеризується значним зростанням енергетичного метаболізму і HIF-залежним обмеженням функції HIF-1. В мітохондріях зростає спряження окиснення з фосфорилуванням, відновлення функціонування комплексу 1 електронтранспортного ланцюга, домінування окиснення НАД-залежних субстратів над ФАД-залежними, зростання продукції АТФ, знижується теплопродукція. Відповідно до підвищення споживання кисню зростає функція зовнішнього дихання. Зростає експресія інсулінових рецепторів та транспортерів глюкози, розвивається гіпоглікемія, а при метаболічних порушеннях спостерігається покращення вуглеводного і ліпідного метаболізму. Через 16-18 днів розвивається адаптивна фаза, нормалізуються функціональні показники організму і встановлюється новий стан енергетичного обміну організму, при якому реакція на гіпоксичний або стресорний стимул зменшується або відсутня. Важливим результатом є встановлення факту, що на зміну фаз не впливає рівень готовності кисеньтранспортної системи до підвищення метаболічних потреб тканин, що є фактором ризику.

Розроблені методи корекції та теоретичні висновки дозволяють рекомендувати призначення глюкокортикоїдних гормонів як складових патогенетичної терапії, що дозволяє відтермінувати настання гіперметаболичної фази, а також лікування наночастинками церію для корекції порушень у гіпометаболичній фазі.

Ключові слова: гіпоксія, адаптація, паттерн дихання, газообмін, мітохондріальне дихання, гіпоксичні тренування, високогірна гіпоксія, гіпоглікемія, цукровий діабет, HIF-1 α , HIF-3 α , оксид азоту, калієві канали, кінази, транспорт глюкози.

SUMMARY

PORTNICHENKO V.I. Mechanisms of hypometabolic condition development in hypoxia, and new approaches to pathogenetic correction of hypoxic and metabolic disorders. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts..

Thesis for the Doctor of Medical Sciences degree, specialty 14.03.04 - Pathological Physiology. – Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the research of the main mechanisms of influence of different types of hypoxia on energy metabolism, and to create new approaches to pathogenetic correction of metabolic disorders. The study was performed in Wistar rats under the influence of acute, periodic, chronic hypoxia, simulation of primary, respiratory hypoxia and immobilization stress; gender and ontogenetic differences are characterized. Clinical trials have been performed in healthy middle-aged and elderly volunteers, as well as patients with metabolic syndrome, prediabetes, type 1 and 2 diabetes, plain and mid-mountain residents, under the influence of acute, chronic, intermittent interval hypoxia.

The results showed that the main reaction to the influence of various types of hypoxia is the development of a hypometabolic state associated with impaired ATP synthesis in cells. Transcription factors HIF-1 α and HIF-3 α were identified as key molecules in this response, which stimulate the activation of protective and adaptive genes, including iNOS, MnSOD, caveolin-3, Akt, GLUT-1 and -4. Hypoxia-resistant proteins of the aerobic part of energy metabolism and glycolysis, and KATP channels are activated. Also, mitochondrial dysfunction, especially of complex I, decreased oxidation of NAD-dependent and the prevalence oxidation of FAD-dependent substrates, the development of oxidative stress and hyperglycemic reaction were found due to hypoxia. Complex changes in metabolic parameters indicate common features of stress-reactive mechanisms, and responses to hypoxia of different genesis.

The phase nature of metabolic changes in response to hypoxia of various genesis and stress has been established. The hypometabolic phase lasts 5-9 days depending on the depth and duration of the hypoxic stimulus. After a short transition phase, a hypermetabolic phase develops, which is characterized by a significant increase in energy metabolism and HIF-3-dependent limitation of HIF-1 function. In mitochondria, the coupling of oxidation and phosphorylation increases, the functioning of complex 1 of the electron transport chain resumes, the oxidation of NAD-dependent

substrates dominates over FAD-dependent ones, the ATP production rises, and heat production decreases. According to the increase in oxygen consumption, the respiration rises. The expression of insulin receptors and glucose transporters increases, hypoglycemia develops; in patients with metabolic disorders there is an improvement in carbohydrate and lipid metabolism. After 16-18 days, the adaptive phase develops, the functional parameters of the body are normalized, and a new state of energy metabolism of the body is established, in which the reaction to a hypoxic or stressful stimulus is reduced or absent. An important result is the establishment of the fact that the change of phases is not affected by the level of readiness of the oxygen transport system to increase the metabolic needs of tissues, which is a risk factor. The developed methods of correction and theoretical conclusions allow to recommend the appointment of glucocorticoid hormones as components of pathogenetic therapy, which allows to delay the onset of the hypermetabolic phase, as well as treatment with cerium nanoparticles to correct disorders in the hypometabolic phase.

Key words: hypoxia, adaptation, pattern of breathing, gas exchange, mitochondrial respiration, hypoxic training, high-altitude hypoxia, hypoglycemia, diabetes, HIF-1 α , HIF-3 α , nitric oxide, potassium channels, kinases, glucose transport.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Механізми фенотипової перебудови міокарда при хронічній гіпоксії та гіпоксичному прекодиціюванні / Портниченко А.Г., Василенко М.І., Древицька Т.І., **Портніченко В.І.** // Прекодиціювання міокарда: нові підходи та молекулярні механізми: монографія / За ред. А.Г. Портниченко. Київ, «Знання України», 2019. С.175-204. *(Здобувач брав участь у проведенні експериментів, аналізі отриманих результатів та написанні розділу).*

2. Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia / Kurhaluk N., Lukash O., Nosar V., Portnychenko A., **Portnichenko V.**, Wszedybyl-Winklewska M., Winklewski P. // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2019. Vol. 97, No 5. P. 392-399. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, аналізі отриманих результатів та написанні статті)* IF 2,210 Q2
3. Effects of Intermittent Hypoxia Training on Leukocyte Pyruvate Dehydrogenase Kinase 1 (PDK-1) mRNA Expression and Blood Insulin Level in Prediabetes Patients / Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., **Portnichenko V.I.**, Xi L., Egorov E., Antoniuk-Shcheglova I., Naskalova S., Shatylo V.B. European Journal of Applied Physiology. 2019. Vol.119, No 3. P.813-823. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)* IF 3.02, Q1
4. Intermittent hypoxia/hyperoxia versus intermittent hypoxia/normoxia: Comparative study in prediabetes / Serebrovska T.V., Grib O.N., **Portnichenko V.I.**, Serebrovska Z.O., Egorov E., Shatylo V.B. // High Altitude Medicine and Biology. 2019. Vol. 20, No 4. P.383-391. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, статистичній обробці даних, аналізі отриманих результатів та написанні статті)* IF 1,43, Q2
5. Effects of medium-height mountain training on the functional abilities and physical fitness of mid-distance runners / Sosnovsky V.V., Pastukhova V.A., **Portnichenko V.I.**, Filippov M.M., Ilyin V.M. // Journal of Physical Education and Sport. 2019. Vol.19, No 4. P. 2379 - 2383. *(Здобувач брав участь у аналізі отриманих результатів та написанні статті)* IF 1,53, Q3
6. Effects of herbal multicomponent dietary supplement in experimental pneumonia / Serebrovska Z., Swanson R., **Portnichenko V.**, Shysh A., Tumanovska L., Dorovskych A., Dosenko V. // Фізіологічний журнал. 2018. Т. 64, № 3. С. 18-29. *(Здобувач брав участь у плануванні та проведенні*

експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)

7. IGF-1-залежні протекторні механізми при гіпоксії та експериментальному діабеті / Портниченко А.Г., Василенко М.І., Лапікова-Бригінська Т.Ю., Бабічева В.В., Портніченко Г.В., Колчева М.Г., **Портніченко В.І.** // Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т.3, №7. С.243-246. *(Здобувач брав участь у проведенні експерименту, статистичній обробці даних, аналізі отриманих результатів та написанні статті)*
8. Anti-inflammatory and antioxidant effect of cerium dioxide nanoparticles immobilized on the surface of silica nanoparticles in rat experimental pneumonia / Serebrovska Z., Swanson R.J., **Portnichenko V.**, Shysh A., Pavlovich S., Tumanovska L., Dorovskych A., Lysenko V., Tertykh V., Bolbukh Y., Dosenko V. // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2017. Vol. 92. P. 69-77. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експериментальної роботи, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів та написанні статті)* IF 4.55, Q1
9. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression / Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Drevytska T.I., **Portnichenko V.I.**, Xi L., Egorov E., Gavalko A.V., Naskalova S., Chizhova V., Shatylo V.B. // Experimental Biology and Medicine 2017. Vol. 242, No 15. P.1542-1552. doi: 10.1177/1535370217723578. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)* IF 2,688, Q1.
10. Нові механізми ступінчастої адаптації до гіпоксії / Портниченко А.Г., Василенко М.І., Лапікова-Бригінська Т.Ю., Носар В.І., Колчева М.Г., Бабічева В.В., **Портніченко В.І.** // Патологія, реабілітація, адаптація. 2017. Т.15, №1. С.33-40. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, аналізі отриманих результатів та написанні статті)*

11. Гипоксическая тренировка в системе подготовки спортсменов / Ильин В.Н., Филиппов М.М., Пастухова В.А., **Портниченко В.И.**, Сосновский В.В. // Патология, реабилитация, адаптация. 2017. Т.15, №2. С. 58-72. *(Здобувач брав участь у плануванні дослідження, аналізі отриманих результатів та написанні статті)*
12. Зміни патерну дихання і кисеньзалежної частини енергетичного метаболізму при моделюванні первинної гіпоксії / **Портніченко В.І.**, Колеснікова Є.Є., Носар В.І., Колчева М.Г., Маньковська І.М., Портниченко А.Г. // Патология, реабилитация, адаптация. 2017. Т.15, №3. С. 131-139. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів та написанні статті)*
13. Интервальная гипоксия как метод лечения предиабета: роль кислородзависимых транскрипционных факторов / Серебровская Т.В., Шатило В.Б., Портниченко А.Г., Древицкая Т.И., Егоров Е., **Портниченко В.И.** // Кислород и свободные радикалы: Сб. матер. Междунар. науч.-практ. конф. / отв. ред. В. В. Зинчук. Гродно: ГрГМУ, 2016. С.152-156. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, статистичній обробці даних, аналізі отриманих результатів та написанні статті)*
14. Game Models for the Control of the Main Body Functional Systems and their Analysis. I / Galchyna N.I., Onopchuk Iu.N., **Portnichenko V.I.**, Siemchuk T.A. // Cybernetics and Systems Analysis. 2014. Vol. 50, N 1. P. 68-80. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)* IF 0,853, Q2.
15. Game Models for the Control of the Main Body Functional Systems and their Analysis. II / Galchyna N.I., Onopchuk Iu.N., **Portnichenko V.I.**, Siemchuk T.A. // Cybernetics and Systems Analysis. 2014. Vol. 50, N 2. P. 239-247. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту,*

статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті) IF 0,853, Q2.

16. Фазові зміни енергетичного обміну при адаптації до хронічного стресу / **Портніченко В.І.**, Носар В.І., Гончар О.О., Опанасенко Г.В., Маньковська І.М. // Фізіологічний журнал. 2014. Т. 60, №5. С. 23-32. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)* Q4
17. Участие транскрипционного фактора HIF-1 в нейрональных механизмах адаптации к психоэмоциональному и гипоксическому стрессу / Рыбникова Е.А., Баранова К.А., Глущенко Т.С., Ветровой О.В., Сидорова М.В., **Портниченко В.И.** // Фізіологічний журнал. 2013. Т.59, №6. С. 88-97. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)* Q4
18. Влияние различных режимов умеренной гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1альфа в неокортексе крыс / Сидорова М.В., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В., **Портниченко В.И.**, Самойлов М.О. // Фізіологічний журнал. 2013. Т.59, №6. С.111-115. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)* Q4
19. Фазовые изменения энергетического метаболизма при периодической гипоксии / **Портниченко В.И.**, Носарь В.И., Портниченко А.Г., Древицкая Т.И., Сидоренко А.М., Маньковская И.Н. // Фізіологічний журнал. 2012. Т. 58, №4. С. 3-12. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)* Q4
20. Тривала адаптація щурів до гіпобаричної гіпоксії попереджує стресорну гіперглікемію та оптимізує функціональний стан мітохондрій при гострій гіпоксії / **Портниченко В.И.**, Носарь В.И., Портниченко А.Г., Сидоренко А.М., Маньковская И.Н. // Фізіологічний журнал. 2012. Т. 58, №5. С56-64.

(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті) Q4

21. Зміни ліпідного обміну та експресії регуляторних білків в умовах середньогір'я / Портніченко Г.В., **Портніченко В.І.**, Бічекуєва Ф.Х., Бакуновський О.М., Василенко М.І., Портниченко А.Г. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2011. №2. С. 101-103. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні досліджень, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
22. **Портніченко В.І.**, Портниченко А.Г., Сидоренко А.М. Глікемія як визначальний фактор шляхів перебудови метаболізму і системи дихання при гіпоксії // Патологія. 2011. Т. 8, №2. С. 52-55. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні досліджень, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
23. Експресія HIF-1 α і HIF-3 α в легенях та метаболічні зміни при періодичній гіпоксії у щурів різного віку / **Портніченко В.І.**, Портниченко А.Г., Досенко В.Є., Сидоренко А.М. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2010. №2. С. 3-8. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
24. Грабова Н.І., Онопчук Ю.М., **Портніченко В.І.** Математические модели гипометаболизма как механизма стабилизации функционального состояния организма человека // Кибернетика и системный анализ. 2009. №2. С.120-129. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
25. **Портніченко В.І.**, Портниченко А.Г., Сурова О.В. Гіпоглікемія та індукція генів у міокарді і легенях щурів при гіпобаричній гіпоксії // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2009. №2. С. 65-68. *(Здобувач*

брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)

26. Expression of HIF-1 α and HIF-3 α differentially changed in rat heart ventricles after hypoxic preconditioning / Portnychenko A.G., Dosenko V.E., **Portnichenko V.I.**, Moybenko O.O. // Proc. of XXVIII European Section Meeting of the ISHR. Medimond Intern. Proc., 2008. P.61-64. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
27. **Портніченко В.І.**, Портниченко А.Г. Гіпоглікемічна реакція при адаптації та деадаптації до високогір'я // Патологія. 2008. Т.5, №3. С.59-60. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
28. Морфологічні передумови розвитку гіпометаболічного стану після дії гострої гіпоксії / **Портніченко В.І.**, Павлович С.І., Портниченко А.Г., Маньковська І.М. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2007. №2. С.131-134. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
29. Патерн дихання та експресія iNOS в легенях і правому серці в онтогенезі при дії гострої гіпоксії / **Портніченко В.І.**, Портниченко А.Г., Василенко М.І., Сидоренко А.М. // Архів клінічної та експериментальної медицини. 2007. Т.16, № 2. С. 190-193. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
30. **Портніченко В.І.** Два типи енергетичного метаболізму у щурів і їх реакція на гостру гіпоксію при активації калієвих каналів // Клінічна та експериментальна патологія. 2004. Т.ІІІ, №2. С. 86-88. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*

- 31.Портниченко А.Г., **Портніченко В.І.**, Василенко М.І. Спосіб гіпоксичної індукції протекторних білків. Патент на корисну модель № 142852. Заявка u202001314 від 27.02.2020. Патент опубліковано 25.06.2020, бюл. № 12/2020. (Здобувач брав участь у розробці та написанні заявки)
- 32.Портниченко А.Г., **Портніченко В.І.** Спосіб немедикаментозної корекції метаболічних порушень. Патент на корисну модель № 144126. Заявка u201912247 від 26.12.2019. Патент опубліковано 10.09.2020, бюл. № 17/2020. (Здобувач брав участь у розробці та написанні заявки)

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Портніченко В.І.**, Цапенко П.К., Носар В.І., Завгородній М.О., Сидоренко А.М., Портниченко А.Г. Вплив різних режимів періодичної гіпоксії на дихання і метаболізм у щурів при моделюванні діабету її типу. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII Нац. конгр. патофізіологів України з міжнар. участю (13-15 травня 2020 р.). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2020. Т.1. С. 164-165.
2. Цапенко П.К., **Портніченко В.І.**, Василенко М.І., Носар В.І., Гончар О.О., Розова К.В., Сидоренко А.М., Завгородній М.О., Бабічева В.В., Алієв Р.Б., Портниченко А.Г. Порушення зовнішнього дихання та енергетичного обміну при ЛПС-індукованому запаленні у щурів // Матер. XX-го з'їзду Укр. фізіол. товариства ім. П.Г. Костюка з міжнар. участю, присв. 95-річчю з дня нар. акад. П.Г. Костюка. – Київ, 27-30 травня 2019 р. – Фізіол. журн. – 2019. – 65, №3 (дод). – С. 106.
3. **Портніченко В.І.**, Носар В.І., Маньковська І.М., Портниченко А.Г. Фазові зміни мітохондріального дихання в міокарді при впливі різних режимів гіпоксії // Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики. Матер. VII Пленуму Укр. наук. товариства патофізіологів та наук.-практ. конф., присв. 110-річчю з дня нар. М.Н. Зайка. – Полтава, 11-12 жовтня 2018 р. - С. 70-71.

4. Portnychenko A, Vasylenko M, Babicheva V, Lapikova-Bryhinska T, Kolcheva M, Nosar V, **Portnichenko V.** P526 Signal ways of hypoxia-induced cardioprotection in diabetic heart. *Frontiers in CardioVascular Biology* 2018, Vienna, Austria, 20-22 Apr 2018. *Cardiovascular Research*. 114(suppl_1):S128, APR 2018 DOI: 10.1093/cvr/cvy060.383. IF 6,29, Q1
5. **Портніченко В.І.**, Носар В.І., Гончар О.О, Маньковська І.М., Портніченко А.Г. Роль кортикостероїдів у формуванні фазових змін енергетичного обміну при адаптації щурів до хронічного стресу // *Всеукр.наук.-практ. конф з міжнар. участю «Фізіологія і патологія нейроімуноендокринної регуляції»*, присв. 105-р. з дня нар. проф. Я.Д. Кіршенבלата, Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р. - *Клін. та експ. патол.* 2017; 16(3, ч.2):71.
6. Portnychenko A., Vasylenko M., Lapikova-Bryhinska T., Kolcheva M., Portnichenko H., Babicheva V., Ponomaryova I., **Portnichenko V.** P1593 Hypoxic preconditioning and metabolic rebuilding in heart ventricles of diabetic rats. ESC Congress 2017, 26-30 Aug 2017, Barcelona, Spain. *European Heart Journal*, 2017. 38(suppl_1). ehx502.P1593. IF 20.21, Q1
7. Portnychenko A., **Portnichenko V.**, Lapikova-Bryhinska T., Nosar V., Vasylenko M., Portnichenko H.. Rebuilding of carbohydrate and lipid metabolism under hypoxia: regularities and therapeutic possibilities // *Abstr. VI Chronic Hypoxia Symposium, Oct 10 - 16 , 2016, La Paz, Bolivia. – Wilderness and Environmental Medicine, March 2017, V 28, Issue 1, P. e3.*
8. **Portnichenko V.**, Nosar V., Portnychenko A., Drevytska T., Mankovska I. Phase changes in myocardial mitochondrial respiration caused by hypoxic preconditioning or periodic hypoxic training. *Frontiers in CardioVascular Biology* 2016. *Cardiovascular Research* 111 (suppl 1), S111. IF 5,465, Q1
9. **Portnichenko V.**, Portnychenko A., Nosar V., Vasylenko M., Lapikova-Bryhinska T. Carbohydrate and lipid metabolism rebuilding under hypoxia: mechanisms and therapeutic potential // *Abstr. International Conference “Advances in Pneumology”*. Warsaw, Poland, October 7-8, 2016, a b43.

10. **Portnichenko V.I.**, Portnychenko A.G., Nosar V.I., Drevitskaya T.I., Mankovska I.N. Dynamics of energy metabolism in the recovery period after acute hypoxia and during periodic hypoxia // International Conference “Advances in Pneumology”. Kassel, Germany, October 25-26, 2013 http://www.pneumology.pl/pdf/ab119_1.pdf
11. **Портниченко В.И.**, Носарь В.И., Портниченко А.Г., Маньковская И.Н. Фазовые изменения дыхания и энергетического метаболизма при различных видах гипоксии // VI Нац. конгрес патофізіологів України з міжнар. участю, Сімферополь-Місхор, 3-5 жовтня 2012 р. – Таврійський мед.-біол. вісник, 2012. – Т.15, №3, ч.2. – С. 370.
12. **Портниченко В.И.**, Носарь В.И., Портниченко А.Г., Маньковская И.Н. Общие закономерности перестройки дыхания и энергетического метаболизма при различных видах гипоксического воздействия // VIII Всерос. конф. с междунар. участием, посв. 220-л. со дня рожд. ак. К.М. Бэра, С.-Петербург, Россия, 25-28 сент. 2012 г. Тезисы докл. – СПб., 2012. – С. 187.
13. **Портниченко В.И.**, Носарь В.И., Портниченко А.Г., Сидоренко А.М., Маньковская И.Н. Фазовые изменения дыхания и энергетического метаболизма в периоде восстановления после острой гипоксии // 2 Міжнар. наук. конф. «Високогірна гіпоксія і геном», Терскол, Росія, 14-17 серпня 2012. Тези доп. – Фізіол. журн., 2012.- 58, №4.- С. 77.
14. **Портниченко В.И.**, Портниченко А.Г., Носарь В.И., Древицкая Т.И., Сидоренко А.М. Активация жирового обмена при длительной адаптации к среднегорью модулирует реакцию на острую гипоксию у крыс // VI Российская конф. с междунар. участием «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция», Москва, Россия, 11-13 октября 2011 г. – Патогенез. – 2011. – 9, №3. – С. 52.
15. **Portnichenko V.I.**, Portnychenko A.G., Vasylenko M.I., Drevytska T.I. Three-phase respiratory response and hyperglycemia in recovery period after acute hypoxia. International Conference “Advances in Pneumology”, Bonn, Germany,

17-18 June 2011. <http://www.pneumology.uni.opole.pl/media/doc/a083.pdf>

16. **Портниченко В.И.**, Портниченко А.Г., Носарь В.И., Древицкая Т.И., Суровая О.В. Глюкозоопосредованные механизмы адаптации к высокогорной гипоксии и гипоксического прекондиционирования // XXI Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова, Калуга, Россия, 19-25 сентября 2010 г. Тезисы докл. – М.-Калуга, Типография ООО «БЭСТ-Принт», 2010. – 760 с.- С.498.
17. **Портниченко В.И.**, Носарь В.И., Павлович С.И., Портниченко А.Г., Маньковская И.Н. Периодическая гипоксия: фазовые изменения дыхания и энергетического метаболизма // Матер. V Пленуму наук. товариства патолофізіологів України, присв. 110-річчю з дня нар. М.М.Горєва, Луганськ, 9-10 вересня 2010 р. – Загальна патологія та патологічна фізіологія, 2010, Т.5, №2. – С.34-35.
18. **Портніченко В.І.**, Носар В.І. Гіпоглікемія та зміни у жировому обміні у щурів на різних етапах адаптації до середньогір'я // Матер. 18 з'їзду Українського фізіологічного товариства з міжнар. участю, Одеса, 20-22 травня 2010 р. – Фізіол.журн., 2010, 56, №2.- С. 167-168.
19. **Portnichenko V.I.**, Nosar V.I., Surova O.V., Portnychenko A.G. Modulation of carbohydrate and lipid metabolism in rats during adaptation to high altitude hypoxia. International Conference “Advances in Pneumology”, Warsaw, Poland, 27-29 May 2010. <http://www.pneumology.uni.opole.pl/media/doc/a043.pdf>
20. **Portnichenko V.I.**, Portnychenko A.G., Dosenko V.Ye., Sydorenko A.M. Expression of HIF-1 α and HIF-3 α in lungs, and metabolic changes in rats of different age under periodic hypoxia influence // VI Annual Ukrainian-Polish Conference “Current aspects of lung diseases: Pathophysiology, diagnostics, treatment”, Ternopil, Ukraine, 24-25 September 2009.- Тернопіль, «Укрмедкнига», 2009.- С.103-104.
21. **Портниченко В.И.**, Суровая О.В., Досенко В.Е., Портниченко А.Г.. Экспрессия транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 в тканях крыс при

- адаптации к условиям среднегорья и действию гипобарической гипоксии // VII Всерос. конф. з міжн. участю, присв. 160-р. з дня нар. І.П.Павлова «Механизмы функционирования висцеральных систем», С.-Петербург, Росія, 29 вересня - 2 жовтня 2009 р. – Тези доп.- СПб, 2009. – С. 355.
22. Portnychenko A.G., Dosenko V.E., **Portnichenko V.I.**, Moybenko O.O. Expression of HIF-1 α and HIF-3 α differentially changed in rat heart ventricles after hypoxic preconditioning // XXVIII European Section Meeting of the ISHR, Athens, Greece, May 28-31, 2008. Abstracts. - J. Molec. Cell. Cardiology, 44 (4), 2008. – P.724. IF 4,133, Q1
23. **Портніченко В.І.**, Портниченко А.Г. Гіпоглікемічна реакція при адаптації та деадаптації людини до високогірних умов // Наук. конф. з міжн. участю «Високогірна гіпоксія і геном», Терскол, Росія, 14-17 серпня 2008. Тези доп. – Фізіол. журн., 2008.- 54, №4.- С. 84-85.
24. Онопчук Ю. Н., **Портниченко В. И.** Гипометаболизм тканей как механизм адаптации организма к гипоксии высокогорья // Там само. – С. 45.
25. **Портниченко В. И.**, Ильин В. Н., Онопчук Ю. Н. Гипометаболическое состояние как механизм адаптации организма к гипоксии нагрузки // Там само. – С.46.
26. Носар В.І., **Портніченко В.І.**, Гавенаускас Б.Л., Сидоренко А.М. Активация жирового обміну при гіпометаболічному стані під час високогірної гіпоксії у адаптованих щурів // Там само.- С. 81.
27. **Портниченко В.И.**, Носарь В.И., Dosenko V.E., Павлович С.И., Портниченко А.Г., Маньковская И.Н. Молекулярно-генетические механизмы развития гипометаболического состояния при высокогорной гипоксии // V Всерос. конф. з міжн. участю, присв. 100-р. з дня нар. В.М.Черниговського, С.-Петербург, Росія, 16-19 жовтня 2007 р. – Тези доп.- СПб, 2007. – С. 254-255.
28. **Портніченко В.І.**, Павлович С.І., Портниченко А.Г., Маньковська І.М. Морфологічні передумови розвитку гіпометаболічного стану після дії

гострої гіпоксії // Матер. наук.-практ. конф. «Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів», Тернопіль, 24-25 травня 2007. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 117.

29. **Portnichenko V.I.**, Nosar V.I., Portnychenko A.G., Rozova K.V., Mankovskaya I.N. Changes in breathing and mitochondrial respiration in rats living in high altitude during intermittent hypoxia training // VIII World Congress of International Society for Adaptive Medicine. Moscow, Russia, June 21-24, 2006. Abstracts. П-10.06. P. 162.
30. **Портниченко В.И.**, Портниченко А.Г., Белошицкий П.В., Полушина Н.Д. Особенности развития гипометаболического состояния у крыс в среднегорье // Матер. 4-й Всеросс. конф. (с междунар. участием) «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция», Москва, Россия, 12-14 окт 2005. - М., 2005.- С. 93.
31. **Портниченко В.И.**, Белошицкий П.В., Полушина Н.Д., Ильин В.Н., Портниченко Г.В., Евтушенко А.Л., Кравченко Ю.В. Влияние периодической гипоксической тренировки на адаптацию системы дыхания и терморегуляцию у крыс в среднегорье // IV Всеросс. конф. с междунар. участием «Механизмы функционирования висцеральных систем», посв. 80-л. Ин-та физиологии им. И.П.Павлова РАН, С.-Петербург, Россия, 4-6 окт 2005. Тез. докл. – СПб, 2005.- С.196-197.
32. **Portnichenko V.**, Rozova K., Beloshytsky P., Polushyna N., Lyashev K. Pattern of breathing lung ultrastructure and metabolic rate after intermittent hypoxic training of rats in high altitude stay. Abstr. VI World Congr. Mountain & High Altitude Physiol. // High Altitude Med. & Biol. - 2004. - V. 5, N 2. - P. 253. IF 1,43, Q2
33. **Портніченко В.І.**, Середенко М.М. Дія фторвмісних активаторів калієвих каналів на кисеньтранспортну систему при моделюванні гострої важкої гіпоксичної гіпоксії у щурів / Матер. XVI з'їзду Укр. фізіол. т-ва, Вінниця, 28-30 травня 2002 р. - Фізіол. журн. - 2002. - т.48, № 2. - С. 90.

ЗМІСТ

ВСТУП

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

1. ВІДОМОСТІ ПРО РОЗВИТОК ГІПОМЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ ПРИ ГІПОКСІЇ	31
2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	67
3. РОЗДІЛ 3. РОЗВИТОК ГМС ПРИ ГОСТРІЙ ГІПОКСІЇ	78
3.1. Зміни патерну дихання, газообміну, альвеолярної вентиляції, температури тіла і глікемії при дії гострої гіпобаричної гіпоксії різної тривалості.	
3.1.1. Зміни газообміну після гострої гіпоксії і в динаміці періоду відновлення.	
3.1.2. Динаміка змін концентрації глюкози в крові в періоді відновлення після гострої гіпоксії	
3.1.3. Зміни температури тіла у періоді відновлення після гострої гіпоксії різної тривалості	
3.1.4. Зміни об'ємно-часових показників дихання у періоді відновлення після гострої гіпоксії	

3.1.5. Динаміка змін газообміну альвеолярної концентрації респіраторних газів і ефективності альвеолярної вентиляції легень в періоді відновлення після гострої гіпоксії

3.2. Морфологічні зміни в кардіореспіраторній системі у експериментальних тварин після впливу гострої важкої гіпоксії, як передумова виникнення гіпометаболічного стану.

3.3. Вікові особливості реакції патерну дихання, альвеолярної вентиляції і газообміну на гостру гіпоксію у експериментальних тварин: роль NO.

3.4. Зміни мітохондріального дихання в періоді відновлення після дії гострої гіпобаричної гіпоксії

3.5. Динаміка змін NIF опосередкованих молекулярних механізмів в різних фазах періоду відновлення після гострої гіпоксії. (Апелін тощо) Можна сюди додати дані які я доповідав в Італії

3.6. Вплив на розвиток ГМС при гіпоксії за умов активації К-АТФ залежних каналів.

3.7. Вплив блокаторів АПФ на розвиток гіпометаболічного стану при гострій важкій гіпоксії.

3.7.1. Вплив попереднього введення препарату Енап на перебіг гострої важкої гіпоксії у щурів.

3.7.2. Вплив блокатора АПФ на патерн дихання і швидкість газообміну при його введенні щурам після гострої гіпоксичної гіпоксії.

3.7.3. Дія важкої гострої гіпоксичної гіпоксії на паттерн дихання і швидкість газообміну у щурів на фоні подовженого введення препарату Енап.

РОЗДІЛ 4. РОЗВИТОК ГІПОМЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ ПРИ ПЕРІОДИЧНІЙ ГІПОКСІЇ

145

4.1. Основні закономірності фазових змін енергетичного метаболізму при періодичній гіпоксії

4.1.1. Зміни газообміну у самців і самиць щурів при періодичній гіпобаричній гіпоксії в умовах рівнини

4.1.2. Про глюкозу ДОДАТИ!

4.1.3. Зміни температури тіла у самців і самиць щурів при періодичній гіпобаричній гіпоксії в умовах рівнини

4.1.4. Зміни зовнішнього дихання у самців і самиць щурів при періодичній гіпобаричній гіпоксії в умовах рівнини

4.1.5. Зміни об'ємно-часових показників дихання у самців і самиць щурів при періодичній гіпобаричній гіпоксії

4.2. Мітохондріальне дихання в динаміці періодичної гіпобаричної гіпоксії у щурів

4.3. Експресія факторів транскрипції HIF-1 α і HIF-3 α в різні фази періодичної гіпобаричної гіпоксії

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН У СЕРЕДНЬОГІР'І

180

5.1. Вплив викогір'я на організм експериментальних тварин вперше привезених у середньогір'я

5.1.1. Вплив різних режимів адаптації до середньогір'я на патерн дихання та газообмін у експериментальних тварин.

5.1.2. Вплив тривалої адаптації до середньогір'я на організм експериментальних тварин

5.1.2.1. Тривала адаптація щурів до гіпобаричної гіпоксії попереджує стресорну гіперглікемію та оптимізує мітохондріальне енергозабезпечення при гострій гіпоксії у середньогір'ї

5.1.2.2. Вплив гострої гіпобаричної гіпоксії на індукцію генів IGF-1, GLUT-1, GLUT-4 у міокарді і легенях при гострій гіпобаричній гіпоксії у середньогір'ї у щурів адаптованих до середньогір'я.

5.1.2.3. Морфологічні передумови розвитку гіпометаболічного стану після дії гіпоксії

5.2. Вплив середньогір'я на адаптацію людини.

5.2.1. Динаміка змін фізіологічних показників при адаптації добровольців до умов середньогір'я

5.2.2. Зміни мозкового кровотоку і його взаємозв'язок з нейродинамічними процесами при адаптації до середньогір'я

5.2.3. Особливості змін легеневої вазоконстрикції і її вплив на розвиток гіпометаболічного стану у висококваліфікованих спортсменів в умовах середньо- і високогір'я

РОЗДІЛ 6. РОЗВИТОК ГІПОМЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ ПРИ СТРЕСІ 209

6.1. Особливості розвитку гіпометаболічного стану при гострому стресі

6.1.1. Вплив гострого стресу на патерн дихання, альвеолярну вентиляцію та газообмін у експериментальних тварин.

6.1.2. Вплив активаторів АТФ-залежних калієвих каналів на стан патерну дихання, альвеолярної вентиляції і газообміну

6.1.3. Профілактика гострого важкого стресу ІГТ тренуваннями у експериментальних тварин.

6.1.4. Зміни мітохондріального дихання пародонту після дії гострого стресу

6.2. Особливості розвитку ГМС при хронічному стресі.

6.2.1. Динаміка змін газообміну, ректальної температури тіла і концентрації глюкози у крові при моделюванні хронічного іммобілізаційного стресу.

6.2.2. Динаміка змін паттерну дихання при моделюванні хронічного іммобілізаційного стресу

6.2.3. Динаміка біомеханічних змін у легенях під час моделювання хронічного стресу

6.2.4. Динаміка ефективності газообміну під час моделювання хронічного стресу.

6.2.5. Динаміка змін дихання мітохондрій при моделюванні хронічного стресу.

6.2.6. Зміни стану показників антиоксидантно - прооксидантного гомеостазу при моделюванні хронічного стресу

6.2.7. Зміни рівня глюкокортикоїдних гормонів в динаміці хронічного стресу

РОЗДІЛ 7. ГІПОМЕТАБОЛІЧНИЙ СТАН ПРИ ІНШИХ ВИДАХ ГІПОКСІЇ 233

7.1. Особливості розвитку гіпометаболічного стану при респіраторній гіпоксії та можливості його фармакологічної корекції.

7.1.1. Розвиток гіпометаболічного стану при моделюванні гострої превмонії та його корекція діоксидом церію.

7.1.2. Корекція гіпометаболічного стану при респіраторній гіпоксії за допомогою препарату вітофіл.

7.2. Зміни патерну дихання і кисеньзалежної частини енергетичного метаболізму при моделюванні первинної гіпоксії.

РОЗДІЛ 8. РОЗВИТОК ГІПОМЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ ПРИ ГІПОКСІЇ І ЙОГО ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ДІАБЕТУ 257

9.1. МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМ ДИХАННЯ ТА КРОВООБІГУ 292

9.1. Математична модель функціональних систем дихання та кровообігу

9.2. Гіпометаболізм – необхідна умова стабілізації кисневих режимів організму при гіпоксії

9.3. Математичні моделі оцінки рівня глікемії при тестовому підйомі глюкози у крові.

9.3.1. Базова математична модель системи регулювання рівня цукру в крові.

9.3.2. Методика визначення коефіцієнтів за допомогою номограми

9.3.3. Обговорення можливостей моделі

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 311

.

ВИСНОВКИ 346

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ 348

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

eNOS	–ендотеліальна синтаза оксиду азоту
GLUT, SLC2	– транспортери глюкози
HIF	– гіпоксія-індуцибельний фактор
IGF-1	– інсуліноподібний фактор росту-1
iNOS	– індуцибельна синтаза оксиду азоту
KCNJ8	– субодиниця АТФ-залежних калієвих каналів
MnSOD	– Mn-вмісна супероксиддисмутаза
T_T	– температура тіла
f	– частота дихання
T_I	– час вдиху
T_E	– час видиху
$d\dot{V}_I/dt$	– питома прискорення дихального струменя на вдиху
$d\dot{V}_E/dt$	– питома прискорення дихального струменя на видиху
P_{AO_2}	– парціальний тиск кисню в альвеолах
P_{ACO_2}	– парціальний тиск діоксиду вуглецю в альвеолах
\dot{V}_{O_2}	– споживання кисню
\dot{V}_{CO_2}	– вивільнення діоксиду вуглецю
RQ	– дихальний коефіцієнт
\dot{V}_E	– хвилинний об'єм дихання
VE	– вентиляційний еквівалент
$V_{T, DO}$	– дихальний об'єм
\dot{V}_A/\dot{V}_E	– співвідношення альвеолярна вентиляція/хвилинний об'єм дихання
\dot{V}_A	– альвеолярна вентиляція
V_D	– функціональний мертвий дихальний простір
V_A	– функціональний альвеолярний об'єм

T_I/T_E	співвідношення часу вдиху до часу видиху
T_I/T_{tot}	частка вдиху в дихальному циклі
T_E/T_{tot}	частка видиху в дихальному циклі
\dot{V}_{O_2RC}	кисневий ефект дихального циклу
\dot{V}_{Ipic}	швидкість вдиху
\dot{V}_{Epic}	швидкість видиху
\bar{V}_I	середня швидкість вдиху
\bar{V}_E	середня швидкість видиху
V_3/V_4 –	дихальний контроль за Чансом
АДФ/О –	коефіцієнт ефективності фосфорилування
АКК –	активатори АТФ-залежних калієвих каналів
ГГ –	гостра гіпоксія
Гл –	глутамат і малат
ЕТЛ МХ –	електронтранспортний ланцюг мітохондрій
ІГТ –	інтервальне гіпоксичне тренування переривчастою гіпоксією
ІС –	імобілізаційний стрес
КАТФ-канали –	АТФ-залежні калієві канали
КГ –	каротидний гломус
ЛПВЩ –	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ –	ліпопротеїди низької щільності
ЛПС –	ліпополісахарид <i>E. coli</i>
НАД –	нікотинамідаденіндинуклеотид
ПГ –	періодична гіпоксія
Пм –	пальмітоїл-1-карнітин і малат
ПТГ –	первинна тканинна гіпоксія
РДК –	резерв дихального контролю
Ск –	сукцинат
Тт –	температура тіла
ТТГ –	тест толерантності до глюкози
ФАД –	флавінаденіндинуклеотид

ХГ –	хронічна гіпоксія
ЦІА –	центральна імпульсна активність

Актуальність теми. Перебіг метаболічних змін при гіпоксії різного генезу та механізми їх розвитку залишаються недостатньо вивченими. Особливо загострився інтерес до проблеми в останній рік внаслідок епідемії коронавірусної інфекції COVID-19, ускладненням якої є розвиток пневмонії з важкою респіраторною гіпоксією, що призводить до значної смертності. Проте досі немає чіткого уявлення про головні закономірності змін в організмі людини і експериментальних тварин, які виникають після гострого та хронічного впливу гіпоксії, а відомі механізми охарактеризовані фрагментарно.

В основі пристосувальних процесів до дії гіпоксії лежить зменшення швидкості енергетичного метаболізму [Шик Л.С. 1954, Hill, 1959]. Основною дійовою особою розвитку цього стану є клітина, оскільки при гіпоксії знижується здатність мітохондрій виробляти АТФ в процесі окисного фосфорилування та спостерігається зниження її концентрації в клітинах. Внаслідок цього, як писав Ночашка [1999], у клітини є «два виходи з цього стану – або загинути, або знизити споживання кисню». Як відомо [Lehninger, 2009], головним біоенергетичним центром клітини є мітохондрії, і зниження доставки кисню впливає саме на їх стан. Виникає каскад клітинних реакцій, пов'язаний зі стабілізацією індукованого гіпоксією фактора (HIF-1), який запускає транскрипцію великого комплексу генів, в тому числі, мітохондріальних [Semenza, 2012]; та активує інші сигнальні шляхи, в тому числі, продукування NO, що залежить від концентрації кисню в тканинах [Rangasamy, Johnes, 1991, 1996]. В той же час, подібні зміни енергетичного метаболізму різного генезу описані як гіпометаболічний стан [Gautier, 2004; Mortola, 2004, 2005].

Незважаючи на велику кількість досліджень механізмів гіпоксії і присудження Нобелівської премії у 2019 р., не досить зрозумілі місце і прояви гіпометаболічного стану при гіпоксії, особливості функціонування клітин,

тканин і систем організму і, зокрема, системи транспорту кисню в цей період. Також не охарактеризовані тривалість цього стану, його наслідки, механізми його розвитку і виходу з нього при гіпоксії, відмінності при дії різних гіпоксичних режимів. Окремо стоїть питання, як можна використати одержані знання для розробки патофізіологічної корекції різноманітних захворювань. Зокрема, відомо, що гіпоксія може впливати на вуглеводний обмін і стан глікемії при адаптації до високогір'я [Woolcott, 2015]. Оскільки головним метаболічним субстратом мітохондрій є глюкоза, це вказує на можливий зв'язок компенсаторних механізмів при гіпоксії і метаболічних розладах та можливості розробки на цій основі методів корекції цих порушень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконання роботи проводилося в рамках наукових програм відділу гіпоксії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України: «Механізми змін функціонального стану і структурної організації мітохондрій при оксидативному стресі різного генезу» (№ 0112U008232, 2013-2016 рр.) «Механізми розвитку та компенсації гіпоксичних та оксидативних тканинних пошкоджень при нейродегенеративних і метаболічних розладах» (№ 0116U004474, 2017-2019 рр.); наукових програм Міжнародного центру астрономічних та медико-екологічних досліджень (МЦ АМЕД) НАН України: «Механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії» (№ 0105U007938, 2006-2008 рр.), «Глюкозоопосередковані механізми розвитку та редукції гіпометаболічного стану різного генезу» (№ 0108U011158, 2009-2012 рр.); «Молекулярно-генетичні механізми метаболічної адаптації та деадаптації до впливу гіпоксії» (№0112U008196, 2013-2016 рр.), «Механізми розвитку гіпометаболічного стану різного генезу» (№ 0112U008197, 2013-2016 рр.), «Фазові зміни енергетичного метаболізму на різних етапах тривалої адаптації до гіпоксичного середовища» (№ 0117U004054, 2017-2020 рр.); спільної договірної тематики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, МЦ АМЕД НАНУ та ДУ „Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України” „Проведення наукових досліджень з вивчення механізмів реакції організму людини на гіпоксичні впливи та клінічного застосування інтервальних

нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей з гіпертонічною хворобою, метаболічним синдромом та порушеннями толерантності до глюкози” (2014-2016); цільової комплексної міждисциплінарної програми наукових досліджень НАНУ “Фундаментальні основи молекулярних та клітинних біотехнологій”: “Дослідження молекулярно-генетичних механізмів модуляції вуглеводного і ліпідного обміну та попередження метаболічного синдрому при впливі високогірної гіпоксії” (№ 0110U004714, 2010-2014 рр.); проекту ДФФД «Механізми цитопротективних ефектів помірної гіпобаричної гіпоксії в центральній нервовій системі та міокарді: роль гіпоксія-індуцибельного транскрипційного фактора (HIFalpha)» (№ Ф53.4/038, 2013-2014 рр.).

Мета роботи: встановити закономірності і механізми розвитку гіпометаболічного стану в умовах гіпоксії різного генезу та розробити підходи до патогенетичної корекції гіпоксичних та метаболічних порушень.

Завдання роботи:

1. На основі визначення параметрів зовнішнього та мітохондріального дихання, газообміну, терморегуляції виявити основні закономірності розвитку гіпометаболічного стану при гострій гіпоксії.
2. Встановити особливості розвитку гіпометаболічного стану при періодичній, хронічній, первинній, респіраторній гіпоксії та іммобілізаційному стресі; охарактеризувати статеві та онтогенетичні відмінності.
3. Встановити участь генетичних і молекулярних механізмів у формуванні гіпометаболічного стану і фазових змін метаболізму у періоді відновлення після дії гострої гіпоксії, хронічної гіпоксії, стресу.
4. Охарактеризувати роль глікемії як фактора метаболічної регуляції при адаптації до гіпоксичних впливів. Встановити особливості розвитку та механізмів виникнення гіпометаболічного стану при цукровому діабеті.
5. Розробити математичну модель гіпометаболічного стану.
6. Розробити концепцію гіпометаболічного стану як частини загального механізму пристосування організму до несприятливих умов існування.

7. На основі встановлених закономірностей розробити підходи до лікування респіраторної гіпоксії та цукрового діабету.

Об'єкт дослідження – перебудова енергетичного метаболізму при гіпоксичних впливах різного генезу.

Предмет дослідження – системні, клітинні і молекулярно-генетичні механізми розвитку гіпометаболічного стану при гіпоксії та патогенетична корекція гіпоксичних і метаболічних порушень.

Методи дослідження – фізіологічні, патофізіологічні, біохімічні, молекулярно-біологічні, морфологічні, математичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше показано, що внаслідок впливу різних видів гіпоксії зміни газообміну мають фазовий характер, що послідовно проявляється як гіпометаболічна, перехідна, гіперметаболічна, адаптивна фази. Фазові зміни енергетичного обміну при різних видах гіпоксії мають особливості, пов'язані з важкістю і тривалістю гіпометаболічної та гіперметаболічної фаз. Вперше охарактеризовано особливості і механізми регуляції патерну дихання, альвеолярної вентиляції, газообміну, мітохондріального дихання у різних фазах змін енергетичного обміну. Вперше встановлено, що гіпометаболічна фаза характеризується переважним окисненням мітохондріями ФАД-залежних субстратів, а гіперметаболічна – переходом на окиснення НАД-залежних субстратів, в тому числі, ліпідних, та зростанням швидкості і ефективності окисного фосфорилування. Встановлено зв'язок рівня кортикостерону і фазових змін енергетичного метаболізму при іммобілізаційному стресі.

Вперше показано, що розвиток гіпометаболічного стану пов'язаний зі зростанням експресії HIF-1 α , тоді як у гіперметаболічній фазі його дія регулюється переважним зростанням експресії HIF-3 α . Встановлено участь в розвитку гіпометаболічного стану NO-залежного відкриття K_{ATP} -каналів мітохондрій і зниження споживання кисню, а також участі Akt-залежних сигнальних шляхів та кавеоліну-3 в забезпеченні цієї відповіді. Вперше встановлено закономірності виникнення гіпоглікемії при фазових змінах

енергетичного обміну при різних видах гіпоксії та механізми її розвитку, пов'язані з активацією гліколізу та HIF-1-опосередкованим зростанням експресії глюкозних транспортерів GLUT1 та GLUT4.

Вперше розроблена математична модель, яка встановила необхідність розвитку гіпометаболічного стану в динаміці відповіді на гіпоксію і дозволяє прогнозувати зміни кисневих параметрів при різних умовах гіпоксії.

На підставі одержаних даних показано можливість експериментальної корекції гіпометаболічного стану при пневмонії, встановлено патофізіологічний механізм такої корекції на запальний процес у легенях і прояви респіраторної гіпоксії. Вперше продемонстровано лікувальний вплив розроблених режимів хронічної гіпоксії та інтервальної гіпоксії при діабеті 1 і 2 типу (на початкових стадіях) та встановлено його механізми, опосередковані HIF-1 α -залежною індукцією інсулінових рецепторів INSR, глюкозних транспортерів SLC2, субодиниць K_{ATP}-каналів KCNJ8, лептину на різних фазах метаболічної відповіді.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження мають передусім фундаментальне значення, оскільки розроблена теорія фазових змін енергетичного метаболізму дозволяє прогнозувати перебіг метаболічної відповіді на гіпоксію в організмі людини і тварин в нормі і при патології, при фізичних навантаженнях та впливі екстремальних умов. Виділення фазових змін при патології дозволяє розробити нові фармакологічні і нефармакологічні підходи до лікування захворювань, які характеризуються гіпоксичними і метаболічними порушеннями. Одержані в роботі результати розвивають і доповнюють відомості про патогенез захворювань, які супроводжуються гіпоксичними і метаболічними порушеннями, компенсаторно-приспосувальні механізми, адаптивні феномени при гіпоксичних впливах і можуть бути використані у викладанні курсів патофізіології, спортивної медицини, медицини екстремальних станів в освітніх закладах медико-біологічного профілю.

Результати експериментальних та клінічних досліджень надають підстави для впровадження в клінічну практику розроблених методів корекції респіраторної

гіпоксії (зокрема, при пневмоніях різного генезу) та метаболічних порушень при метаболічному синдромі та цукровому діабеті.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто виконано аналіз літературних джерел, розробку теоретичних положень роботи, планування і проведення всього обсягу експериментальних досліджень, одержання, обробку і аналіз фактичного матеріалу, узагальнення одержаних результатів, формулювання теоретичних та практичних висновків роботи, написання всіх розділів дисертації та опублікованих наукових праць. Ряд експериментів було проведено спільно зі співробітниками Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України та МЦ АМЕД НАН України, які є співавторами опублікованих робіт. При підготовці наукових праць, опублікованих із співавторами, використано огляд літератури, експериментальний матеріал, статистичні дані та теоретичні узагальнення автора.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорювалися на XXVIII European section Meeting of International Society for Heart Research (Athens, Greece, 2008 p.), V, VI, і VIII Національних конгресах патофізіологів України з міжнародною участю (Запоріжжя, 2008 p.; Сімферополь, 2012 p., Одеса, 2020 p.), XVI, XVIII, з'їздах Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю (Вінниця, 2002; Одеса, 2010 p.; Львів, 2016; Київ, 2018), V, VII Пленумі наукового товариства патофізіологів України (Луганськ, 2010; Полтава, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фізіологія і патологія нейроімуноендокринної регуляції» (Чернівці, 2017); науково-практичній конференції «Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів», (Тернопіль, 2007); IV, V, VII і VIII Всеросійських конференціях з міжнародною участю «Механизмы функционирования висцеральных систем» (Санкт-Петербург, Росія, 2005, 2007, 2009, 2012 p.), VI World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology, and V Annual Meeting for Chinese High Altitude Medicine (Xining, China, 2004 p.), VI Annual Ukrainian-Polish Conference

“Current aspects of lung diseases: Pathophysiology, diagnostics, treatment” (Тернопіль, 2009 р.), International Conferences “Advances in Pneumology” (Warsaw, Poland, 2010 р.; Bonn, Germany, 2011 р.; Kassel, Germany, 2013 р.; Wieliczka Salt Mine, Poland, 2014; Warsaw, Poland, 2016 р), IV і VI Всеросійській конференції з міжнародною участю «Гіпоксія: механізми, адаптація, корекція» (Москва, Росія, 2005, 2011 р.), I і II Міжнародній науковій конференції «Високогірна гіпоксія і геном» (Терскол, Росія, 2008, 2012 р.), VI Chronic Hypoxia Symposium (2016, La Paz, Bolivia); Frontiers in CardioVascular Biology (Florenzia, Italy, 2016; Vienna, Austria, 2018); ESC Congress (2017, Barcelona, Spain); на спільному засіданні Київського товариства патофізіологів та сектора вісцеральних систем (2012 р.) та на засіданні Вченої ради Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (12 січня 2021 р.).

Наукові публікації. Матеріали дисертації опубліковано у 62 наукових працях, в тому числі 30 статтях у вітчизняних та іноземних наукових виданнях фахового спрямування, з них 13 статей входять в бази даних Web of Science, Scopus з них 3 статті у виданнях Q1, 4 - в Q2 і 1 - в Q3; а також 2 патентах та 33 тезах доповідей у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 334 сторінках та ілюстровано 134-ма рисунками та 14-ма таблицями. Текст дисертації вміщує вступ, огляд літератури, опис методики, 7 розділів результатів, аналіз та узагальнення цих результатів, висновки та список літератури, в якому наведено 512 джерел.

РОЗДІЛ 1 ВІДОМОСТІ ПРО РОЗВИТОК ГІПОМЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ ПРИ ГІПОКСІЇ

Гіпометаболічний стан та його розвиток за екстремальних умов

Дослідження Л.Л. Шика показали, що при певному ступені зниження доставки кисню у тканини може наступати «новий зворотний стан, який не можна назвати

нормальним, але при якому може довгий час підтримуватися життя» [1, с. 161]. Підтримання життя в цих умовах можливе завдяки розвитку так званого «тканинного» типу пристосування до зменшеної доставки O_2 , яке полягає «не в розвитку таких компенсаторних реакцій, які забезпечують постійність споживання кисню, а в установці обміну на новому, зниженому рівні» [1, с.163]. Слід зазначити, що зниження споживання кисню відмічене на окремих стадіях розвитку всіх відомих типів гіпоксії [1,2,3,4,5].

Через декілька років потому Cross і співавт. [6] відкрили, що новонароджені діти зменшують споживання кисню, якщо дихають 15% O_2 , і припустили, що гіпоксичне зниження швидкості метаболізму знижує температуру тіла (T_t) і сприяє виживанню при гіпоксії.

Дослідження на новонароджених ссавцях (кошенятах і щурятах) [7, 8] показали, що гіпоксичний гіпометаболізм виникає також при невисоких рівнях гіпоксії. Окрім того, вони продемонстрували, що температура навколишнього середовища є фактором, який підсилює гіпометаболічну чутливість до гіпоксії. Ці перші дослідження встановили, що як стратегія проти гіпоксії, гіпометаболізм і спад T_t виникає у нижчих хребетних і також може виникати у ссавців, які, як вважали до тої пори, підтримують стале споживання кисню і T_t . Окрім того, ці дослідження наводять на думку, що при контролі температури один із механізмів, можливо, пов'язаний з гіпоксичними змінами метаболізму.

При гіпоксії споживання кисню падало не тільки у новонароджених кошенят, але і у дорослих морських свинок [7], які є тваринами з приблизно однаковим розміром тіла, тобто дорослі тварини дрібних видів ссавців не захищають \dot{V}_{O_2} при гіпоксії, як це роблять вейки за розміром тварини [4] .

Графік гіпоксичного спаду \dot{V}_{O_2} як функції специфічного нормоксичного споживання кисню у тварин, відображує, що більш високе нормоксичне споживання кисню посилює його падіння під час гіпоксії. Окрім того, на такому графіку точки даних від новонароджених в значній мірі перекривають дані дорослих. Звідси можна зробити висновок, що ні розмір тіла, ні вік не є критеріями для наявності та величини гіпометаболічної відповіді на гіпоксію.

Швидше важливим загальним знаменником є рівень специфічного \dot{V}_{O_2} , який залежить від розміру тіла, віку та декількох інших факторів, включаючи температуру навколишнього середовища. Новонароджені часто мають обмежені механізми теплової ізоляції від навколишнього середовища, і, як наслідок, вузький коридор термонеутральності та підвищену нижню критичну температуру, однакову з дорослими, якщо взяти для порівняння ті ж розміри тіла [10]. Якщо \dot{V}_{O_2} підвищене під дією холоду, гіпоксія може вірогідно викликати гіпометаболізм також у великих ссавців, включаючи людину [11].

У новонароджених, однак, гіпоксичний гіпометаболізм звичайно настає також і при незмінній температурі. Це свідчить, що гіпоксичне гальмування зачіпає, окрім теплопродукції, і інші кисеньзалежні функції. Перш за все, це включає енергетичну вартість базального м'язового тону, клітинну збудливість, розвиток тканин і зростання органів, хоча внесок цих функцій до загального споживання кисню вимагає уточнення. У новонароджених багатьох видів теплопродукція здійснюється в значній мірі через буру жирову тканину (БЖТ). Фактично результати експериментів, поставлених для вивчення можливих механізмів її впливу на видобуток тепла, не дуже угоджені з тим, що відомо про гіпоксичний гіпометаболізм. Наприклад, гіпоксія зменшує кровообіг в БЖТ, але більше при перегріві, ніж при охолодженні, однак відомо, що ці стани протилежні за реакцією на гіпоксію [12]. Також гіпоксія може знижувати масу БЖТ і вміст білка термогеніну, який діє як роз'єднувач в мітохондріях цієї тканини [13,14,15], але його дія спостерігається лише через декілька днів після впливу гіпоксії. Крім того, термогенін має термін напіврозпаду біля тижня [16, 17]. Звідси, редукція термогеніну, викликана гіпоксією, не може бути розглянута як вірогідний механізм в гіпометаболічній чутливості до гострої гіпоксії, оскільки цей феномен спостерігається в межах хвилин.

У дорослих гіпоксія пригнічує тремор [18], підтримує розсіювання тепла [19], зменшує лихоманкову реакцію на пірогени [20, 21], нормальні циркадіанні осциляції теплопродукції і температури тіла [22, 23]. Дорослі ссавці під дією гіпоксії знижують нижню критичну межу температури і обирають нижчу

температуру навколишнього середовища [24, 25], як це було показано і для організмів інших видів [26] та новонароджених ссавців [27]. Ці зміни можуть інтерпретуватися, як зниження нижнього порогу регуляції температури тіла. Таким чином, гіпометаболічна реакція займає своє місце як один з механізмів регуляції температури тіла гіпоталамічними центрами.

Гіпоксичне падіння споживання кисню спостерігається також і після хеморецепторної денервації, при анемії і при отруєнні чадним газом, які за гіпоксичних умов не активують периферичні хеморецептори [28]. Можливо також, що вплив гіпоксії на недрижаковий термогенез може включатися гіпоталамусом і доправлятися до адіпоцитів БЖТ через симпатичну регуляцію. При гіпоксії знижується температурна чутливість нейронів переднього гіпоталамуса [29], і це можливо, оскільки регіони мозку як в межах гіпоталамуса, так і за його межами, можуть приймати участь у гіпоксичних впливах на \dot{V}_{O_2} і T_t [30, 31]. Як гіпоксія може вражати ці нейронні структури, не досить ясно. Вважається, що швидкість процесів оксигенації сама по собі може бути регулятором клітинного окислювального фосфорилування різних субстратів - амінокислот, пептидів, ендогенних опіатів і газових молекул (NO, CO); а також може виступати як модулятор центральних механізмів впливу гіпоксії та регуляції T_t [32].

Незалежно від того, чи є гранична межа у зниженні температури тіла при гіпоксії або немає, деякі дослідження свідчать про те, що гіпометаболізм виникає не просто внаслідок кисневого обмеження («кисневий конформізм») і падіння T_t (Q_{10} ефект – або ефект Ареніуса, підсилення швидкості реакцій при зміні температури на 10°C). Про це свідчать спостереження, які показують, що при гіпоксії зниження \dot{V}_{O_2} часто не компенсується анаеробним ресурсом, і це протирічить припущенню, що причина цього феномену лише у обмеженні доставки кисню [7, 33, 34]. Більш важливо, що при постійному гіпоксичному впливі рівень \dot{V}_{O_2} може варіювати в залежності від змін у навколишньому середовищі, а також при метаболічній стимуляції динітрофенолом або експозицією холоду [35, 36]. Нарешті, падіння споживання кисню не є наслідком

падіння T_t , оскільки показано, що останнє не може бути раніше першого. На додаток, рівень гіпоксичного зниження T_t (біля 1-3 °C) є замалим, щоб пояснити падіння метаболізму ефектом Ареніуса. Таким чином, на думку багатьох авторів [37,38,39,40,41], падіння \dot{V}_{O_2} нижче нормоксичного рівня краще визначати як «регульований кисневий конформізм», тобто як контрольований процес, пов'язаний з перерозподілом крові, що є ідеальною стратегією для спрямування доставки кисню до центральних органів.

При гіпоксії два важливих механізми – зниження T_t і \dot{V}_{O_2} – відображають два контрольованих організмом напрямки, які можливо є скоординованими між собою, але не в причинно-наслідковому зв'язку, а кожен окремо, оскільки механізми реакцій регуляції кисневого конформізму не можуть бути однаковими з механізмами, які включені у регуляцію T_t . Також і кисень може виступати не як субстрат, а як регуляторна молекула [42, 43], оскільки багато цитолітичних кисеньзалежних ферментів мають низьку спорідненість з киснем (відповідно константі Міхаеліса для O_2) і мають потенціал для збільшення чутливості до кисню і, можливо, до регуляції \dot{V}_{O_2} на клітинному рівні.

Якщо детальні механізми, які лежать в основі змін T_t і \dot{V}_{O_2} під час гіпоксії, неясні, не має жодного сумніву, що ці два процеси підсилюють кожен сам по собі захист проти гіпоксії. Зменшення \dot{V}_{O_2} впливає на T_t і після її зниження, приймаючи участь у підтриманні T_t нижче нормотермічного рівня. Падіння T_t підвищує спорідненість гемоглобіну до кисню, що є бажаним механізмом у станах, коли знижується альвеолярний тиск P_{AO_2} . Низька T_t вказує на можливість гіпоксичного виживання у тварин багатьох класів, починаючи з одноклітинних і до дрібних хребтових. У новонароджених ссавців важливість низької T_t під час гіпоксії була показана ще у ранніх дослідженнях [7, 44]. Інколи використовується штучна стимуляція росту T_t у «гіпоксичних новонароджених», щоб підвищити її до нормоксичного рівня, однак це не сприяє виживанню. Така контрдія полягає у зниженні загального периферичного судинного опору, внаслідок чого виникає перерозподіл крові з підвищенням

кровопостачання до периферії та зменшенням кровопостачання і доставки кисню до життєво важливих органів [45].

Виходячи з важливості проблеми зниження T_t при гіпоксії, виникає питання, чи буде сприятливим її подальше зниження зовнішніми засобами до показників, менших, ніж у природних умовах. Відповідь на це питання залежить від деяких умов. У холоднокровних T_t , нижча, ніж у зовнішньому середовищі у «гіпоксичних тварин», є захисною. Новонароджені дрібні ссавці часто народжуються незрілими, з характерною поведінкою холоднокровних. В цьому випадку перебування у холоді з радикальним зниженням споживання кисню є засобом виживання. Наприклад, у новонароджених щурів стійкість дихання і серцевої діяльності при аноксії подвоюється при зниженні температури навколишнього середовища від 32 до 24°C [46].

Невелика вентиляторна реакція на гіпоксію (ВРГ) є загальною особливістю для новонароджених різних видів: фактично, рівень хвилинного об'єму дихання (ХОД) при гіпоксії може бути нижчим, ніж, при нормоксії [47]. При цьому альвеолярне або артеріальне P_{CO_2} не підвищувалося ні у новонароджених дітей [47, 48], ні у новонароджених тварин [36, 50], оскільки падає швидкість метаболізму, і як наслідок, продукція CO_2 .

Існуюча зворотна пропорційна залежність між ВРГ і гіпометаболічною реакцією породжує питання: як гіпометаболічний сигнал може інформувати дихальний центр про метаболічний статус тканин так, щоб гіпоксичний ХОД адекватно змінювався? Фактично, це питання про центральний дихальний контроль. Таке ж питання ставиться фізіологами стосовно відповідності ХОД швидкості метаболізму і при фізичному навантаженні, і при дії холоду, або при фармакологічній стимуляції \dot{V}_{O_2} **Q**.

Характеристики дихального патерну і рівня ХОД можуть бути розглянуті як показники полегшення або інгібування рефлекторного входу до дихального центру. Швидкість метаболізму передбачає полегшену стимуляцію ХОД. Звідси, під час гіпоксичного гіпометаболізму редукція метаболічного навантаження зміщує баланс полегшення/інгібування в бік інгібіції входу. Ця гіпотеза про

підпорядкованість ХОД депресивній імпульсації з верхніх дихальних шляхів або легень була перевірена експериментально. У новонароджених помірна гіпоксія (15% кисню в азоті), знижує рефлекс апное при дії води на слизову оболонку глотки [51]. Подібні дослідження на ягнятах показали, що гіпоксія може зменшувати виникнення апное при стимуляції верхніх дихальних шляхів, однак при більшій вираженості гіпоксії апное значно подовжувалося, що пов'язувалося зі зниженням чутливості периферичних хеморецепторів [52]. В іншому дослідженні патерну дихання, а саме при апное, яке слідує за дихальним циклом, «інспіраторний драйв», знижувався при гіпоксії. [53].

Апное під час вдиху (рефлекс Герінга-Брейера) є показником вагусної інгібіції, яка походить з легень. Тривалість цього рефлексу знижується при гіпоксії, оскільки активація хеморецепторів і стимуляція дихання, виключають гальмуючу дію вагуса. Однак у дводенних щурят, протилежно до дорослих щурів, рефлекс Герінга-Брейера гіпоксія не змінює, на відміну від нормоксії [54]. Окрім того, підвищення T_t викликає інгібіцію рефлексу [55]. Останній феномен можна пояснити тим, що під час гіпоксичного гіпометаболізму нормальні значення T_t новонароджені сприймають як гіпертермію.

Зменшення росту органів - важливий кисеньзберігаючий механізм, наслідки якого стають вираженими при хронізації гіпоксії. Багато експериментальних тварин (гризуни), мають показники зниженої вікової ваги тіла після неонатальної гіпоксії або знижений постнатальний зріст при постійній гіпоксії. Вага новонароджених дітей знижується як функція висоти, на якій проходила вагітність [56, 57], пригнічений зріст має загальне походження як у дітей з ціанотичними серцевими хворобами, так і у тварин і людей на висоті [58]. Збереження адекватної доставки O_2 шляхом зниження тканинного росту є особливо важливим механізмом гіпоксичного зниження споживання кисню. Структурний і функціональний розвиток більш розвинутий в одних органах, ніж у інших, це пов'язано з різними тканинними потребами в кисні і з різною метаболічною чутливістю до гіпоксії, оскільки гіпоксія перерозподіляє кровообіг і доставку кисню. Виходячи з цього, новонароджені тварини, які вирости в

умовах гіпоксії, не просто відстають у рості, але вони відрізняються також у порівняльному внеску ваги внутрішніх органів у вагу тіла [10, 59]. При закінченні дії хронічної гіпоксії спостерігається зростання метаболізму вище рівня контрольних тварин того ж віку, це пов'язано частково з маленькими розмірами тіла (які викликані затримкою росту) і потребою у вищому рівні термогенезу для підтримки T_b , а також з надолуженням клітинного росту, який закінчується повним відновленням ваги тіла [55, 61].

Довготривалі ефекти неонатальної гіпоксії вивчені досить широко, особливо стосовно неврологічних порушень. Зокрема, у старих щурів, яких піддавали гіпоксії у неонатальному періоді, можуть зберігатися структурні та функціональні порушення в легенево-судинному ложі, легеневій структурі і дихальній механіці. Деякі дослідники наводять дані про персистуюче порушення регуляції дихання, особливо, у гіпоксичній респіраторній реакції [62].

Експерименти на тваринах вказують, що порушення оксигенації під час раннього постнатального періоду розвитку можуть викликати довготривалі зміни респіраторної функції. Ці результати роблять обґрунтованим погляд, що деякі з фізіологічних характеристик тварин і людей на великій висоті, включаючи гіпоксичну вентиляторну реакцію [58, 63], можуть бути одержані під час раннього розвитку без необхідності включення нових генетичних факторів.

Багаточисленні експерименти показали, що існують стани, пов'язані з модифікацією швидкості метаболізму, такими є м'язове навантаження, введення гормонів або фармакологічних препаратів, обмеження калорійності їжі, дія холоду або неможливість забезпечення необхідної потреби у кисні [64]. Виникає питання, чи є гіпометаболізм фактором, який приймає участь у тривалому ефекті впливу гіпоксії на респіраторну систему? Відповідь на це питання зазвичай негативна. Встановлено, що газообмінна поверхня легень не пошкоджується впливом гіпоксичної гіпоксії [65,66,67,68,69,70,71].

Можливість зберігати активність функцій і знижувати споживання кисню лежать у основі особливої здатності новонароджених витримувати важку гіпоксію, набагато перевершуючи цим дорослих. У новонароджених ссавців це

представлено рудиментарною формою, яка залишилась від фетального життя, коли реакція гіперпноє на гіпоксію плода могла погіршувати його стан і приводити до загибелі. Чому гіпоксичний гіпометаболізм поступово зменшується з ростом у періоді статевого дозрівання, досі не ясно. Оскільки у ссавців гіпоксичний гіпометаболізм відображає зменшення продукції тепла і тканинного росту, це теж може лежати в основі цього явища.

Щоб пояснити переваги здатності знижувати споживання кисню у станах, коли його недостатньо, треба виділити два моменти. Перший - зниження метаболічного стимулу на дихання, що може підвищити дію інгібіторних впливів на хвилиний об'єм дихання, таких як гіпертермія (або стан, при якому новонароджені з гіпоксією могли відчувати гіпертермію). Асоціація між гіпоксією та гіпертермією часто має місце у каскаді процесів які приводять до неонатального апное і наступної смерті дитини [66, 72]. Другий – перерозподіл кисню підтримує життєво важливі органи за рахунок обмеження деяких функцій, і, можливо, лежить в основі проблеми нерівномірного зростання органів.

Напевно, зниження темпів росту повністю, без дискримінації серед органів та функцій, як це спостерігається під час стану гібернації у нижчих хребетних, при зупиненні метаболізму при замерзанні [73, 74], до виходу із гіпоксичного стану може мати стратегічне значення з мінімальними наслідками.

Особливості жирового обміну при гіпоксії

Занг у 1994 році [75] клонував ген ожиріння і сповістив про його продукт – лептин. З того часу це питання детально вивчене [76, 77]. Встановлено, що лептин інформує мозок про масу жирової тканини при регуляторному балансі між споживанням їжі і витратою енергії. Багато дослідників інформували про зниження маси тіла у високогір'ї; однак пояснення обмежувалися лише втратою апетиту. Після досліджень Grosteld и Ambrosini про роль генів ожиріння при гіпоксичному стані, було встановлено, що клітини під впливом гіпоксії включають транскрипцію генів ожиріння і продукцію лептину. Лептин був

оригінально ідентифікований як фактор ситості організму, який виділяється жировою тканиною [75]. Дослідження показали, що Ob-гени також експресують плацента людини [78], шлунок [79], м'язова тканина [80], мозкові адіпоцити та гіпоталамус [81]. Експресія мРНК Ob- генів регулюється гормонами, холодом і гіпоксією [82, 83].

В Ob-гені встановлено наявність HRE (гіпоксія-чутливого елемента) в промоторі, і підтверджено можливість його трансактивації транскрипційним фактором HIF-1 [82, 83]. Багато досліджень проводилися при гіпоксичних станах. Деякі дослідники сповіщають про зниження маси тіла і зменшення апетиту, ці явища часто спостерігаються у високогір'ї. Правильна акліматизація до висоти та висококалорійна їжа не можуть повністю попереджувати схуднення при гіпобаричній гіпоксії [84, 85]. Інші дослідники показують, що мРНК гліколітичних ферментів також можуть експресуватися через низький O_2 навколишнього середовища. Таким чином, Ob-гени, як гіпоксія-індуцибельні гени, можуть включатися при перебуванні у високогір'ї і підвищувати рівень лептину у плазмі крові. Лептинові рецептори (LepR) широко експресуються у гіпоталамусі, припускається, що цей регіон мозку причетний до реалізації впливу лептину на метаболізм [86, 87]. При ушкодженні вентромедіального гіпоталамуса у щурів реєструються плазмові концентрації лептину у 4-5 разів вищі, ніж у ложнооперованого контролю на протязі 24 годин після операції [88]. Електрофізіологічні дослідження продемонстрували, що глюкозо-чутливі нейрони гіпоталамуса у щурів з малою масою тіла, але без діабету, стають гіперполяризованими при лікуванні лептином [89]. Це дослідження продемонструвало, що лептинова регуляція маси тіла відбувається за участю гіпоталамуса [90]. Аркуатне ядро гіпоталамуса опосередковує лептин-генеровані сигнали через NPY/AgRP нейрони, які інгібують вживання їжі, і POMC/CART нейрони, які пригнічують як вживання їжі, так і енергетичний метаболізм [91]. Активація експресії може відбуватися в інших типах клітин, це гепатоцити, яєчка, імунні клітини тощо, що формує основу периферійних біологічних функцій лептину.

Окрім центральних фізіологічних функцій лептину, в основному спрямованих на гіпоталамус, в останні роки показано, що лептинові рецептори також існують в багатьох периферичних органах, включаючи жирову тканину, і лептин прямо підсилює ліпофагію через свої рецептори у периферичних тканинах [92]. Ці процеси можуть бути ланкою пристосувальних механізмів при розвитку гіпометаболічного стану, в тому числі при гіпоксії [84, 85].

1.3 Періодична гіпоксія, особливості її системного впливу

Періодична (інтервальна) гіпоксія може бути викликана такими факторами, як енергійні фізичні вправи, підйоми у високогірну місцевість тощо, або спостерігатися при важких хворобах, включаючи хронічну обструктивну хворобу легень, астму або апное під час сну. При цьому розвиваються різноманітні ефекти у всіх органах та системах. За останній час інтервальна гіпоксія привернула увагу багатьох вчених і клініцистів в усьому світі. Невпинно зростає потік фундаментальних та клінічних досліджень інтервальних гіпоксичних впливів, вивчення механізмів фізіологічних реакцій на гостру гіпоксію та на адаптацію серцево-судинної та дихальної систем до хронічної періодичної гіпоксії. На цей час продемонстровано потужні протективні можливості інтервальних гіпоксичних тренувань (ІГТ), показано нові важливі деталі, які стосуються механізмів протекції кардіореспіраторної системи при ІГТ.

Вважається, що нестача кисню є головним фактором еволюції [93], через це можна стверджувати, що механізми сенсінгу гіпоксії та пристосування до неї добре розвинуті. Наприклад, дихання гіпоксичною сумішшю активує симпатичну нервову систему, яка підсилює серцеву функцію і зменшує периферичний кровообіг, тим самим підтримує тиск в аорті і забезпечує адекватну доставку кисню до головного мозку і міокарду, не дивлячись на знижену концентрацію кисню в артеріальній крові.

Механізми адаптації до інтервальної гіпоксії також можуть забезпечувати протекцію до більш важкої або тривалої гіпоксії, і, що цікаво, підсилюють захист проти інших стресорних факторів, включаючи ішемію [94,95,96,97]. Згідно з концепцією перехресної адаптації [94], розвиток стійкості до одного фактору також підсилює стійкість до інших, залежно від патерну експресованих генів, активованих первинним фактором. Ця концепція може бути застосована до інтервальної гіпоксії, яка викликає цілий спектр прямих та опосередкованих ефектів [94], які були використані для лікування та профілактики різних хвороб і підвищення витривалості до фізичних навантажень.

Періодичний гіпоксичний вплив на організм тварин і людини супроводжується багатогранними ефектами з боку на різних органів і систем. Встановлено його протекторну дію на серцево-судинну, дихальну, нервову, м'язову і кісткову системи [108, 109, 110, 111, 112, 112]. Тим не менш, незважаючи на досить широкий спектр досліджень по вивченню переривчастої гіпоксії, досі лише фрагментарно охарактеризовані зміни енергетичного обміну в динаміці гіпоксичних тренувань.

1.4 Вплив стресу на енергетичний обмін людини і тварин.

Адаптація до хронічного стресу залишається одною з актуальних проблем медицини і біології. Суть її полягає у тому, яким чином неадаптований до стресу організм перетворюється у стійкий до стресорного впливу і за рахунок яких захисних механізмів це перетворення відбувається. Вважається, що головним діючим механізмом стресу є надмірний довготривалий оксидативний стрес, який супроводжується утворенням високореакційних АФК, АФА, АФС, АФХ і призводить до низки серйозних захворювань, таких як онкологічні, серцево-судинні, інфаркт, атеросклероз, нервові, ниркові, печінкові хвороби, гіпертензія, ревматоїдний артрит, синдром респіраторного дистресу, запалення, дегенеративні зміни, пов'язані з віком, діабет і його ускладнення, ожиріння, катаракти, аутизм, хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Хантінгтона, васкуліт,

гломерулонефрит, гемохроматоз, виразка шлунку тощо [113,114,116]. Тому адаптація тканин організму до оксидативного стресу є одним з головних механізмів.

При стресі найбільше вражається енергетичний обмін, один із основних елементів функціонування організму людини і тварин. Він визначає інтенсивність роботи різних тканин і систем організму, в тому числі і органів системи доставки кисню до клітин організму. Також він характеризує здатність клітин організму виконувати свої специфічні функції [115].

Одною із найбільш відомих метаболічних відповідей організму на гострий важкий стрес є порушення кисневого гомеостазу, яке призводить до активації вільнорадикальних процесів. При вивченні стану цієї системи при стресі встановлено [117], що головним фактором, який викликає ушкодження органів системи транспорту кисню при стресі, є надлишок перекисних сполук у крові. Саме вони пошкоджують тканини легень, зменшують кількість і якість сурфактанту, що призводить до підвищення ригідності легеневої тканини, підвищення навантаження на систему транспорту кисню і виникнення синдрому «стресових легень», гіпоксемії та зменшення доставки кисню до тканин організму, внаслідок чого при стресі виникає своєрідний гіпоксичний стан який за патогенезом можна розглядати як респіраторно-циркуляторний з можливим розвитком вторинної тканевої гіпоксії [118].

При розвитку гіпоксичного стану найбільше ураження зазнає мітохондріальний апарат клітин. Зустрічаються поодинокі літературні дані щодо особливостей мітохондріального дихання при хронічному стресі. Особливо недостатньо вивчена динаміка змін використання мітохондріями НАД- і ФАД-залежних субстратів окиснення у першому та другому мітохондріальних комплексах, відповідно, у різні часові проміжки дії хронічного стресорного подразника. Відомо, що при порушеннях роботи мітохондріального електротранспортного ланцюга виникає активація вільнорадикальних процесів [120]. Проте, незважаючи на велику кількість досліджень, недостатньо з'ясована як функціональна активність антиоксидантно-прооксидантної системи та її зв'язок з

роботою мітохондрій, так і збалансованість цих систем у динаміці стресу. Також не ясна участь цих систем у динаміці стресу.

Участь фактора транскрипції HIF-1 та його генів-мішеней у розвитку гіпометаболічного стану.

Кисень займає центральне місце в біології завдяки його використанню в процесі дихання. O₂ служить кінцевим акцептором електронів при окисному фосфорилуванні, що несе з собою ризик утворення активних форм кисню (АФК), які реагують з клітинними макромолекулами та змінюють їх біохімічні або фізичні властивості, що призводить до дисфункції або загибелі клітин. Як наслідок, метазойні організми розвинули складні клітинні метаболічні та системні фізіологічні системи, призначені для підтримання кисневого гомеостазу [122]. Накопичення O₂ в атмосфері Землі, починаючи з ~2,5 мільярдів років тому, призвело до еволюції надзвичайно ефективної системи окислювального фосфорилування, яка переносить хімічну енергію, що зберігається в вуглецевих зв'язках органічних молекул, на високоенергетичний фосфатний зв'язок в АТФ, який використовується для живлення фізико-хімічних реакцій у живих клітинах [122]. Енергія, вироблена мітохондріальним диханням, достатня для живлення розвитку і підтримки багатоклітинних організмів, які не могли бути забезпечені енергією, виробленою тільки гліколізом [123].

Фактор який індукується гіпоксією (HIF), є центральним фактором, який запускає адаптаційну відповідь клітини на гіпоксичний стрес у нормальних і патологічних станах за рахунок активації великої кількості генів, які відповідають за доставку кисню, ангіогенез, проліферацію клітин, диференціацію клітин і метаболізм (124,125)

HIF-1 складається з субодиниць HIF-1 α та HIF-1 β [126], які здійснюють гетеродимеризацію та зв'язування з ДНК [127]. HIF-1 β гетеродимеризується з іншими білками vHLH-PAS і присутній у надлишку, так що рівні альфа-субодиниць білка HIF визначають його транскрипційну активність [128].

В нормоксичних умовах HIF-1 α зв'язується з білком фон Гіппеля-Ліндау (VHL), який залучає убіквітин-лігазу, націлену на HIF-1 α для протеасомної деградації [129]. Зв'язування VHL залежить від гідроксилювання конкретного залишку проліну в HIF-1 α пролілгідроксилазою PHD2, яка використовує O₂ як субстрат, так що його активність пригнічується в гіпоксичних умовах [130]. У реакції один атом кисню приєднується до залишку пролілу, а інший атом - до ко-субстрату α -кетоглутарату, розщеплюючи його на CO₂ та сукцинат [129].

Дослідження на культивованих клітинах [131] та ізольованих, перфузійних та вентилятованих легневих препаратах [132] показали експоненціальне збільшення рівнів HIF-1 α при концентраціях O₂ менше 6% (~ 40 мм рт. ст.), що не пояснюється відомими біохімічними властивостями гідроксилаз. У більшості тканин дорослої людини концентрація O₂ знаходиться в межах 3-5%, і будь-яке зниження відбувається вздовж кривої доза-реакція, що дозволяє отримати градуйовану відповідь на гіпоксію. На культивованих клітинах людини виявили, що експресія сотень генів підвищується у відповідь на гіпоксію прямим зв'язуванням HIF-1 з геном; крім того, експресія сотень генів була знижена у відповідь на гіпоксію HIF-1-залежним способом, але зв'язування HIF-1 з цими генами не виявлено [133], що вказує на те, що HIF-залежне пригнічення відбувається за допомогою непрямих механізмів, які включають HIF-1-залежну експресію транскрипційних репресорів та мікроРНК [134]. Показано, що лише 40% сайтів зв'язування HIF-1 розташовані в межах 2,5 кб від місця початку транскрипції [135].

Регуляція метаболізму є однією з основних і первинних функцій HIF-1. В гіпоксичних умовах HIF-1 опосередковує перехід від окислювального до гліколітичного метаболізму завдяки регуляторному впливу на PDK1, яка фосфорилує та інактивує PDH, тим самим інгібуючи перетворення пірувату в ацетилКоА для вступу в цикл трикарбонової кислоти [136,137]; LDHA, що кодує лактатдегідрогеназу А, яка перетворює піруват в лактат [128]; та BNIP3 [Zhang138] і BNIP3L [139], які опосередковують селективну мітохондріальну аутофагію. HIF-1 також опосередковує перемикання субодиниць в

цитохромоксидазі с, що покращує ефективність переносу електронів в гіпоксичних умовах [140].

Традиційно вважають, що клітини переходять на гліколіз, коли нестача O_2 стає обмежуючим фактором для виробництва мітохондріального АТФ. Тим не менше, HIF-1 α -дефіцитні фібробласти мишей, які не регулюють дихання в гіпоксичних умовах, мають більш високий рівень АТФ при 1% O_2 , ніж клітини дикого типу при 20% O_2 , демонструючи, що в цих умовах O_2 не є обмежуючим для виробництва АТФ [138]. Однак HIF-1 α -дефіцитні клітини гинуть при тривалій гіпоксії через токсичність активних метаболітів кисню (АМК) [136,138]. Ці дослідження призвели до зміни парадигми щодо нашого розуміння регуляції клітинного метаболізму [142]: метою цього перемикавання є запобігання надмірному утворенню АМК в мітохондріях, яке могло б статися через знижену ефективність переносу електронів в гіпоксичних умовах [143]. Це може бути особливо важливим для стовбурових клітин, для яких уникнення пошкодження ДНК є критичним [144].

Велика частина ембріогенезу ссавців відбувається при концентраціях O_2 1-5%, а O_2 виконує функцію морфогену (через HIF) у багатьох системах розвитку [145]. Миші, гомозиготні за нульовим алелем у локусі, що кодує HIF-1 α , гинуть до 10 ембріонального дня із серцевими вадами розвитку, судинними дефектами та порушенням еритропоезу, що вказує на те, що всі три компоненти системи кровообігу, необхідні для нормального розвитку, залежать від HIF-1 [146,147]. Залежно від генетичного фону, миші, у яких відсутній HIF-2 α , гинуть до 12 ембріонального дня із судинними дефектами [148] або брадикардією через недостатню продукцію катехоламінів [149]; помирають в неонатальному періоді через порушення дозрівання легенів [150] або через кілька місяців після народження через опосередковану АМК поліорганну недостатність [151]. Все це свідчить, що HIF-1 є критично важливим фактором, при ушкодженні якого людина або тварини не виживають.

HIF-1 визначає долю пірувату, який підлягає метаболізму до лактату при гіпоксії. Клітина, яка адаптується до кисневого голодування, повинна зробити

дві значні зміни у клітинному метаболізмі: кисеньнезалежне продукування АТФ і зниження споживання кисню мітохондріями. Всі ці зміни контролює продукування HIF-1, який стимулює гліколіз за рахунок індукції глюкозних транспортерів (GLUT1, GLUT3) [151,153], гліколітичних гексокіназ (HK1, HK2) [154] і фосфогліцераткінази 1 (PGK1) [155]. Гліколіз продукує менше АТФ, ніж оксидативне фосфорилування, однак поєднання підвищеної швидкості транспорту глюкози в клітину і гліколізу може пришвидшити синтез АТФ і компенсувати його низьку ефективність. На додаток, HIF-1 також регулює лактатдегідрогеназу А (LDHA) [156], яка регенерує NAD^+ для тривалого забезпечення гліколізу.

Зменшення поглинання кисню у мітохондріях слугує як фактор виживання клітин у гіпоксичних умовах шляхом інгібування «витоку» електронів із мітохондрій і, в свою чергу, продукції АМК. Оскільки NADH, який продукується в значній кількості в циклі Кребса, стимулює споживання кисню в мітохондріях, надходження ацетил-КоА повинно бути зменшено при гіпоксії. Ацетил-КоА продукується тільки шляхом окислювального декарбоксілювання пірувату чи β -окисненням жирних кислот. Піруватдегідрогеназа (PDH) є компонентом, відповідальним за конверсію пірувату в ацетил-КоА, а її ензиматична активність інактивується за допомогою PDH кіназ (PDK). З останніх PDK1 та PDK3 є добре відомими мішенями HIF-1 [157, 158], які регулюють PDH [159]. При гіпоксії HIF-1 – стимульована індукція PDK1 у «співпраці» з лактат-піруватним шунтом видаляє піруват з мітохондрій, що зменшує його рух через цикл Кребса і доставку NADH до мітохондріального дихального ланцюга. На додаток, спричинене гіпоксією інгібування PDH, наприклад, при голодуванні, забезпечує протективний механізм проти пов'язаної з реоксигенацією продукції АМК у мітохондріях. На підтримку цього положення можна вказати той факт, що ембріональні фібробласти миші, в яких відсутній ген HIF-1 α , гинуть в результаті накопичення АМК [160]. В роботі Aragonés J. et al. [161] показана критична роль PDK4 у переносі метаболізму глюкози із мітохондрій назовні у м'язових клітинах без PND1 (сенсора кисню). При гіпоксії

HIF-1 може індукувати транскрипцію мікро РНК-210, яка зменшує експресію протеїнів, необхідних для активності аконітази, субодиниці D сукцинатдегідрогенази, мітохондріального комплексу I і субодиниці COX 10. Таким чином, збільшення miR-210 інгібує цикл Кребса і окиснювальне фосфорилування, проиводячи до зменшення споживання кисню при гіпоксії [216].

Відомо, що при гіпоксії, яка супроводжується стабілізацією транскрипційного фактора HIF-1, реєструється значна стимуляція обміну заліза, це проявляється зростанням кількості гемоглобіну, еритропоєтину, міоглобіну, TfR, гемоксигеназ, NO-синтаз, залізовмісних антиоксидантних ферментів тощо [98, 99, 101, 107, 164]. В останні роки встановлено, що на активність пролілгідролази, яка є ключовим ферментом у деструкції HIF-1 α у клітині, впливає не тільки концентрація кисню, а і концентрація іонів заліза. Таким чином, поряд з гіпоксією і нестача заліза може викликати стабілізацію HIF-1 в клітині. Встановлено, що синтез металопротеїнів опосередковується HIF-1. Внаслідок цього гіпоксія (і нестача заліза) можуть стимулювати синтез цих білків антиоксидантного захисту.

Іншим ключовим фактором зменшення оксидативного стресу при гіпоксії може бути HIF-1-залежна транскрипційна активація індукцйбельної мітохондріальної супероксиддисмутази MnSOD. В кожному субклітинному компартменті супероксиддисмутази каталізують перетворення супероксиду до H₂O₂, який може брати участь у передачі сигналів клітині. Крім того, ці ензими грають вирішальну роль у пригніченні окислювальної інактивації оксиду азоту, тим самим запобігаючи утворенню пероксинітритів та дисфункції ендотелію та мітохондрій. Захисну роль супероксиддисмутаз встановлено при серцево-судинних та нейродегенеративних захворюваннях [165,166].

MnSOD (SOD2) – ключовий антиоксидантний фермент, який підтримує внутрішньоклітинний окислювально-відновний гомеостаз. Належний рівень MnSOD допомагає клітинам підтримувати мітохондріальну функцію шляхом утилізації супероксиду. Останні дослідження свідчать, що зростання експресії

MnSOD може регулювати енергетичний обмін, активуючи АМФ-залежну кіназу АМПК та гліколіз, а також індукувати H₂O₂-опосередкований туморогенез [167]. Показано, що в пухлинних клітинах стимуляція MnSOD необхідна і достатня для активації гліколізу. Зростання її експресії встановлює стабільний потік H₂O₂, що походить з мітохондрій, це підтримує активацію АМФ-активованої кінази АМПК та метаболічний зсув до гліколізу, а також корелює зі зростанням його швидкості. Обмеження експресії MnSOD, її алельні варіанти або інгібування АМПК пригнічують метаболічний зсув, порушують розподіл H₂O₂ в мітохондріях і зменшують життєздатність трансформованих клітин [168,169].

Однак в ендотеліоцитах пацієнтів з тяжкою ідіопатичною пульмонарною гіпертензією, у яких переважає гліколіз, визначалася підвищена експресія HIF-1 α , але знижена експресія MnSOD, що може вказувати на складні зміни регуляції цих факторів в динаміці патологічного процесу [170]. Заглушення гену MnSOD підвищувало експресію білка HIF-1 α в культивованих ендотеліоцитах здорових людей та редукувало продукцію оксиду азоту в клітинах від пацієнтів з пульмонарною гіпертензією. В той же час додавання донора оксиду азоту редукувало експресію HIF-1 α в клітинах пацієнтів про нормоксії. Ці спостереження вказують на складну взаємодію регуляції HIF-1 α , MnSOD та оксиду азоту, причому порушення останніх можуть призводити до патологічної гіперекспресії HIF-1 α [170,171]. Однак при гіпоксії функціонування цього комплексу механізмів потребує вивчення.

Метаболічне репрограмування клітин може бути тісно пов'язане з сигнальним шляхом PI3K/Akt. Фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кіназа (PI3K) активується численними рецепторами і призводить до зв'язування протеїнкінази В (Akt) з клітинною мембраною за допомогою фосфоінозитид-залежної кінази. Фосфорилування сприяє активації Akt-залежного транспорту глюкози в клітину транспортерами GLUT, синтезу оксиду азоту через активацію зв'язаної з кавеолами eNOS, а також транслокації Akt з цитоплазми до ядра. HIF-1 є нижчерозташованою ланкою цього сигнального шляху, що сприяє

трансактивації генів-мішеней. Сигнальний шлях PI3K/Akt тісно пов'язаний з різноманітними метаболічними ефектами, може зменшити синтез глікогену та посилити гліколіз, а також опосередковує множинні клітинні відповіді, включаючи гальмування апоптозу, проліферацію і міграцію клітин, транспорт везикул та пухлинну трансформацію [172,173].

Кавеоли - це багаті на холестерин малі інвагінації плазматичної мембрани, присутні в багатьох типах клітин, включаючи адипоцити, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини, фібробласти, міоцити. Вони служать спеціалізованими платформами для багатьох сигнальних молекул і регулюють такі важливі клітинні процеси, як енергетичний обмін, ліпідний обмін, гомеостаз мітохондрій та механотрансдукція. Кавеоли функціонують як високомолекулярні везикулярні транспортери, які можуть бути інтерналізовані в цитоплазму разом із своїм вмістом. Кавеолозалежний ендоцитарний шлях відіграє роль у виведенні багатьох компонентів плазматичної мембрани, які можуть бути направлені на деградацію або повернуті назад на поверхню клітини. Кавеоли утворюються в результаті олігомеризації білків кавеолінів (кавеолін-1, -2 та -3), які також функціонують як скафолд-протеїни, здатні залучати численні сигнальні молекули до кавеол, а також регулювати їх активність. Оскільки багато сигнальних молекул і сигнальних каскадів регулюється взаємодією з кавеолінами, це вказує, що нестача або мутація цих білків може опосередковувати численні захворювання. Дослідження на нокаутуваних мишах показали роль кавеолінів у патогенезі серцево-судинних захворювань, атеросклерозу, рестриктивних захворювань та фіброзу легень, пухлин, діабету, м'язових дистрофій тощо [174,175,176,177]

Кавеолін-1, інтегральний мембранний білок, є головним компонентом кавеол у мембранах і бере участь у багатьох клітинних функціях, таких як ендоцитоз, гомеостаз холестерину, передача сигналу та механопротекція. Дослідження продемонстрували, що кавеолін-1 є критично важливим для сигналіngu від інсулінових рецепторів, секреції інсуліну та потенційно – розвитку резистентності до інсуліну. Експресія кавеоліну-1 зростає при діабеті,

оксидативному стресі, старінні клітин [178]. Кавеолін-1 є негативним регулятором синтезу оксиду азоту, а його гетерозиготна делеція відновлювала продукцію NO і гліколіз в остеобластах [179]. Кавеолін-1 також визначений як гальмівна ланка регуляції MnSOD через його пригнічувальну дію на Nrf2, фактора транскрипції, який індукує експресію цього ензиму [180].

Кавеолін-3 – м'язовоспецифічна форма, задіяна у регуляції функції серця і судин, обміні холестерину, регуляції синтезу оксиду азоту тощо. Порушення кавеоліну-3 описано для ряду захворювань, включаючи діабет, рак, атеросклероз та серцево-судинні захворювання. Відомо, що мутації в кавеоліні-3 викликають м'язові дистрофії, які в сукупності називаються кавеолінопатіями. Змінена експресія кавеоліну-3 спостерігається також при м'язовій дистрофії Дюшенна [181,182]

У міоцитах, що зазнали окисного стресу, підпорядковані кінази PI3K білки PDK1 та Akt асоціюються з кавеолами, де вони зв'язуються з кавеоліном-3, що сприяє виживанню клітин. Порушена експресія кавеоліну-3 на мембрані спричиняла підвищену сприйнятливості до окислювального стресу, незважаючи на нормальний рівень активації кінази Akt. Це вказує, що нормальна експресія та локалізація кавеоліну-3 необхідні для відповідної координації сигналів виживання клітин, опосередкованих PI3K/Akt [183]. На трансгенних мишах показано, що оверекспресія кавеоліну-3 спричиняє тяжку дегенерацію міокарда, фіброз та редукцію серцевих функцій. Структурні білки дистрофін та пов'язані з ним глікопротеїни пригнічуються, як і активність NOS [184]. Ці дані вказують, що експресія скафолд-протеїнів, зокрема, кавеолінів, необхідна для функціонування механізмів енергетичного метаболізму, антиоксидантного захисту, виживання клітин тощо. Однак ці механізми при гіпоксії досліджені вкрай недостатньо.

Роль системи оксиду азоту в реакції на гіпоксію.

Вплив гіпоксії на легені пов'язаний, перш за все, з реакцією легеневих судин на гіпоксію. Відомо, що при гіпоксії внаслідок зниження парціального тиску кисню

в альвеолах виникає звуження дрібних легеневих артерій м'язового типу в термінальних частинах респіраторних одиниць і зростає судинний опір в легенях, цей феномен має назву рефлексу Ейлера-Лілієстранда . Фізіологічне значення цього феномену полягає в тому, щоб найбільш точно збалансувати відповідність кровообігу щодо вентиляції в альвеолах легень, і головним показником достатності співвідношення вентиляція/кровообіг в альвеолі є парціальний тиск кисню в альвеолах. Однак існує гіпотеза щодо виникнення цих змін, яка характеризує цю реакцію як рудиментарну, яка виникла на еволюційній ланці двоякодихаючих тварин. При зміні газового середовища і зниженні парціального тиску кисню судини легень скорочувалися, в них припинявся кровообіг і автоматично включалася функція зябр. Безумовно, ця гіпотеза не є беззаперечною, однак доказом того, що така реакція існує, свідчать дані про успішність фармакологічної корекції ніфедіпіном, який знижав тиск в системі легеневої артерії [112].

Одним із факторів, який зменшується при гіпоксії і викликає підвищення тонуусу легеневих судин, є NO. Хоча гіпоксія викликає легеневу гіпертензію, цікаво відмітити, що гіпоксія стимулює експресію NOS в легеневих судинах. Toporsian і співавт. [187] спостерігали підвищення у легенях експресії гена eNOS після 12-годинної гіпоксії у щурів. Фракція артеріол, яка посилює експресію цього гена, підвищується вже після одного сеансу гіпоксії; eNOS продовжує підвищуватися на протязі декількох днів до стабілізації. Інші дослідники також встановили акумулювання у легенях щурів мРНК pNOS і eNOS після тривалої гіпоксії [188,189,190,191]. eNOS-індукуючу дію гіпоксії на легені і легеневий кровообіг може викликати метаболічне порушення кислотно-основного стану. Гіпоксія призводить до підвищення клітинного співвідношення НАДФН/НАДФ⁺, що доповнюється активацією транскрипції eNOS, викликаною активацією AP-1, редокс-чутливого фактору транскрипції. При цьому гіпоксія підвищувала транскрипцію мРНК eNOS зворотно пропорційно до змін P_{O2} у крові [191].

В останнє десятиріччя багатоплановій ролі оксиду азоту (NO) у фізіології та патофізіології системи дихання приділялася значна увага. За нормальних умов NO генерується переважно конститутивними ізоформами NO-синтаз (NOS) та іншими NO-аддуктивними молекулами (нітрозотіолами) і є модулятором судинного та бронхіального тону [192, 193]. Хоча в легенях постійно експресована й індукційна ізоформа NOS (iNOS), вважають, що продукція NO цим ферментом набуває значення переважно за екстремальних або патологічних умов [193,194,195]. Роль iNOS-продукованого NO та його метаболітів в нормальних легенях є предметом досліджень: вони можуть бути факторами неспецифічного захисту, здійснювати S-нітрозилування гемоглобіну під час його транспульмонарного пасажу, тощо [192].

В експериментах на мишах, дефіцитних за ендотеліальною NOS, було доведено участь iNOS у реалізації гемодинамічних ефектів при впливі гіпоксії [194]. Показано, що хронічна гіпоксія підвищує експресію iNOS у легенях; в ендотелії та гладеньких м'язах легень щурів *in vitro* цей ефект був опосередкований через фактор транскрипції HIF-1 [128, 197]. Крім впливу власне на органи дихання, хронічна гіпоксія призводить також до індукції iNOS у серці та центральній нервовій системі інтактних щурів [198, 199].

У людини та тварин серце і легені можуть знаходитися в умовах гострої або хронічної гіпоксії за різних обставин, в тому числі, при захворюваннях легень, ішемічній патології, при знаходженні в екстремальних або несприятливих умовах середовища (високогірна гіпоксія, вплив токсичних факторів тощо). Однак зміни експресії iNOS у кардіореспіраторній системі після різних режимів гіпоксичного впливу та їх зв'язок зі змінами газообміну та патерну дихання досі недостатньо охарактеризовані.

Ефекторною молекулою впливу оксиду азоту на мітохондрії є АТФ-залежні калієві канали (K_{ATP} -канали). Визначальною характеристикою K_{ATP} -каналів є те, що вони закриваються при наявності АТФ на цитозольній поверхні мембрани [200,201,202,203,204]. Для K_{ATP} -каналів існує зворотна залежність між ймовірністю відкриття каналу та концентрацією АТФ, що може бути описано

модифікованим рівнянням Хілла [205]. Канал також може бути заблокований негідролізованими аналогами АТФ або за відсутності Mg^{2+} , демонструючи, що для блоку каналу не потрібен гідроліз АТФ [206,207,200,208,209]. Інші нуклеотиди також інгібують активність K_{ATP} каналу, але менш ефективно. Наприклад, блок за допомогою вільного АДФ у 10–20 разів менш потужний, ніж у АТФ [206,208,211].

Були описані два класи судинних гладком'язових каналів із малою / середньою (7–15 пС) або великою (20–25 пС) провідністю [212].

Хоча вільний АДФ може блокувати K_{ATP} канал (хоча і менш ефективно, ніж АТФ), встановлено, що Mg^{2+} модулює відповідь каналу на АТФ. У «відкритій» конфігурації, у присутності $MgATP$ АДФ стимулює відкриття K_{ATP} каналу таким чином, що канал регулюється відношенням АТФ до АДФ. Навіть невелике зниження рівня АДФ під час метаболічного стресу призводить до відносно великого збільшення рівня АМФ, що може побічно ще більше стимулювати відкриття K_{ATP} каналу та сприяти мембранному обміну через дію АМФ-активованої протеїнкінази (АМРК) та аденилаткінази. АМФ, а не АДФ, все частіше визнається ключовою регуляторною молекулою для зондування змін енергетичного обміну і для регулювання метаболічних шляхів [213]. При нормоксії клітинні рівні АМФ підтримуються на дуже низьких рівнях завдяки дії аденилаткінази [214]. Коли споживання АТФ перевищує виробництво під час клітинного стресу, коефіцієнт АДФ/АТФ зростає, але співвідношення АМФ/АТФ зростає набагато більше [214]. Еволюційно клітина пристосувалася моніторити змін стану енергії клітин, реагуючи на зміну рівнів АМФ, наприклад, через активацію АМРК, яка була описана як „енергетичний сенсор клітини ссавців” [215,216,217,218,219]. АМФ може також брати участь у реакціях фосфотрансферу, які опосередковуються аденилаткіназою для регулювання співвідношення АДФ/АТФ у безпосередній близькості від каналу для стимулювання його відкриття [220]. Таким чином, навіть незважаючи на те, що дія непряма, підвищений рівень АМФ під час клітинного стресу стимулює функцію K_{ATP} каналу.

Давно визнано, що серцеві K_{ATP} канали переважно регулюються гліколітично отриманим АТФ. Продемонстровано, що серцеві K_{ATP} канали однаково добре закриваються продукуванням АТФ від окисного фосфорилування, човникової системи креатинкінази та гліколізу [221]. Однак, коли стимулювалось споживання внутрішньоклітинного АТФ, гліколітичні ферменти набагато ефективніше блокували активність K_{ATP} -каналів. Це вказує, що активність K_{ATP} каналу регулюється гліколізом, який змінює концентрацію нуклеотидів у невеликому субмембранному відділі в безпосередньому мікросередовищі K_{ATP} каналного комплексу. Преференційна регуляція K_{ATP} -каналів за допомогою гліколітично отриманих нуклеотидів також була відзначена в інших тканинах, включаючи ентероцити [222] та певні типи нейронів [223,224]. Ключові гліколітичні ферменти знаходяться поблизу K_{ATP} -каналів у плазмо- (сарко-)лемі [221]. Використовуючи двогібридний та коімунопреципітаційний аналізи, було виявлено, що гліколітичні ферменти альдолаза (ALD), гліцеральдегід 3-фосфатдегідрогеназа (GAPDH), триосефосфат-ізомераза (TPI), піруват-кіназа (ПКМ) та лактатдегідрогеназа (LDH) є фактично взаємодіючі білки серцевого K_{ATP} каналу [225,226,227,228,227].

В експерименті K_{ATP} канали легко відкриваються, коли інгібують продукцію АТФ у мітохондріях (наприклад, з ціанідом), і фізіологічна значимість гліколітичної регуляції K_{ATP} -каналів не є очевидною відразу. Можливо, що місцеве виснаження АТФ з гліколітичних джерел відповідає за розкриття серцевого K_{ATP} каналу та адаптацію тривалості потенціалу дії, що відбувається при раптовому збільшенні частоти серцевих скорочень [230]. Цей спосіб регуляції може стати більш вираженим із старінням, оскільки інгібування гліколізу у серцях щурів у віці спричиняє вкорочення потенціалу дії та аритмії, які можна запобігти блокуванням K_{ATP} -каналів глібенкламідом [231]. Конкуренція за місцевий гліколітично отриманий АТФ може також бути відповідальною за відому функціональну взаємодію між K_{ATP} каналом та Na^+/K^+ -насосом, яка спостерігалась у кількох тканинах, включаючи шкіру жаби [232] нейрони [233], нирки [234], скелетних м'язів [235], гладких м'язів [236] та серця

[237,238]. Хоча фізіологічна значимість цієї функціональної взаємодії не очевидна, вважається, що вона має важливе значення в захисних ефектах при тканинній гіпоксії [239].

Виявлено, що передача сигналів через аденозинові рецептори опосередковує захисний ефект при гострій гіпоксії [246]. Опис того, що блокування K_{ATP} каналів глібенкламідом посилювало гіпоксичне пошкодження серця [250,256,257,258,259], викликало лавину досліджень, спрямованих на вивчення ролі модуляторів K_{ATP} -каналів як тканевого протектору при гіпоксії. Спочатку суперечливі дані з'являлись у різних лабораторіях [251,252,253,254]. Негативні повідомлення у деяких дослідженнях могли бути частково зумовлені побічними ефектами СКО (синдром коронарного обкрадання), але незабаром було визнано, що вибір застосовуваних анестетиків також відіграє важливу роль [255].

Діазоксид (аналог його ПФ5) є специфічним відкривачем каналів мітохондріального катп. У літературі діазоксид використовувався як специфічний відкривач мітохондріальних K_{ATP} -каналів. [260,261,262,263,264]. Інтерпретація даних, отриманих за допомогою діазоксиду, не є простою. Справа в тому, що діазоксид не проявляє специфічності (здатності лікарського засобу мати унікальну дію), оскільки він впливає на кров'яний тиск і рівень глюкози в крові, а також на селективність (здатність препарату впливати на певну молекулярну мішень на відміну від інших), оскільки він впливає на кілька типів K_{ATP} -каналів, а також має інші нецільові ефекти [265,266,267]. Отже, призначення однієї молекулярної мішені до захисного ефекту діазоксиду є не простим питанням, і слід враховувати можливість того, що діазоксид має безліч ефекторів, які можуть синергетично сприяти потужним антигіпоксичним властивостям цієї сполуки [265].

Механізм, за допомогою яких K_{ATP} канали захищають від гіпоксичного пошкодження, спрямований на енергозбереження. Відкриття K_{ATP} каналу зменшує тривалість потенціалу дії в кардіоміоцитах під час ішемії, що, в свою чергу, призводить до зменшення припливу Ca^{2+} у клітини та негативного інотропного ефекту. Очікується, що знижена швидкість споживання АТФ

збереже внутрішньоклітинний рівень нуклеотидів, таким чином, надаючи антиішемічний ефект. Ця "гіпотеза, що зберігає АТФ", була постульована в дослідженні Номи з ділянкою мембрани, в якій спочатку був ідентифікований серцевий канал K_{ATP} [268]. Кожен із етапів на цьому захисному шляху зараз певною мірою реалізований. Дійсно, припинення скорочень під час ішемії прискорюється КСО та зменшується блокаторами K_{ATP} -каналів [269]. Більше того, активація K_{ATP} каналу під час гострої гіпоксії пом'якшує перевантаження Ca^{2+} [270,271,272], зберігає цілісність мітохондрій і призводить до збереження енергії, визиває розщеплення мембран мітохондрій [269]

Наступний механізм - це захист цілісності мітохондрій. Відкриття K_{ATP} каналу уповільнює енергетичний обмін та захищає цілісність мітохондрій під час ішемії [273,274,275,276,277]. Цей захист потенційно може виникнути безпосередньо в результаті діяльності мітохондріальних K_{ATP} -каналів [278]. Ця ідея полягає в тому, що поглинання K^{+} в мітохондрії під час ішемії, разом з активністю антипорту K^{+}/H^{+} , краще підтримує регуляцію об'єму матриці, що, в свою чергу, стимулює швидкість окисного фосфорилування [279,280,281,282]. Цілісність мітохондрій також може бути опосередкованою, оскільки відкриття сарколемальних K_{ATP} каналів зменшує внутрішньоклітинне перевантаження Ca^{2+} , що, в свою чергу, може захищати мітохондріальну функцію [283]. Активація K_{ATP} каналу у судинній системі може також сприяти збільшенню припливу крові до ішемізованої тканини і, отже, зменшенню шкідливих наслідків ішемії.

Клітини каротидного тіла (КТ) також можуть деполаризуватися і вивільняти месенджери, коли знижується позаклітинна концентрація глюкози [284,285,286,287]. З'явилися дані, що КТ є комбінованим датчиком глюкози та O_2 [288]. Ці спостереження підтверджують попередню роботу на системному рівні щодо ссавців-неприматів, припускаючи, що КТ бере участь у гомеостазі глюкози [289]. Хоча роль КТ у регуляції глюкози в плазмі була предметом дискусій [290,291], дослідження на людях дали результати, які доводять участь КТ у контррегуляторній відповіді на гіпоглікемію [292]. Відповідно до цих спостережень, нещодавно показано, що хемосенсорні реакції клітин каротидного

тіла на гіпоксію та гіпоглікемію, які на сьогоднішній день вивчались лише на моделях тварин, особливо на гризунах та котах, зберігаються у людей навіть у похилому віці [293].

Інгібітори ангіотензин-перетворюючого фактору (АПФ) – нова і дуже перспективна група фармакологічних препаратів, які використовуються для лікування гіпертонічної хвороби. Проте вплив їх на функціонування дихальної системи вивчено недостатньо. Також не дослідженим є вплив інгібіторів АПФ за умов гострої гіпоксії, яка є частим ускладненням хвороб серцево-судинної і дихальної систем.

Відомо, що при гіпоксії внаслідок зниження парціального тиску кисню в альвеолах виникає звуження дрібних легеневих артерій м'язового типу в термінальних частинах респіраторних одиниць і зростає судинний опір в легенях, цей феномен має назву рефлексу Ейлера-Лілієстранда [309,310]. Фізіологічне значення цього феномену полягає в тому, щоб найбільш точно збалансувати відповідність кровообігу щодо вентиляції в альвеолах легень, і головним показником достатності співвідношення вентиляція/кровообіг в альвеолі є парціальний тиск кисню в альвеолах [309]. Однак існує гіпотеза щодо виникнення цих змін [330], яка характеризує цю реакцію як рудиментарну, яка виникла на еволюційній ланці двоякодихаючих тварин. При зміні газового середовища і зниженні парціального тиску кисню судини легень скорочувалися, в них припинявся кровообіг і автоматично включалися зябра. Безумовно, ця гіпотеза не беззаперечна, однак про те, що така реакція існує, свідчать дані про фармакологічну корекцію ніфедіпіном, який знижав тиск в системі легеневої артерії [329].

Показано, що ангіотензин II, як головний ефекторний фактор судинного тонуусу і промоутер росту м'язової стінки судин, також може приймати участь у розвитку гіпоксичної вазоконстрикції (ГВ) і судинному ремоделінгу [311,312]. Вважається, що інгібіція АПФ зменшує рівень ангіотензину II і одночасно підвищує рівень брадикиніну [327], який в свою чергу, також знижує судинний тонус у системі легеневої артерії [328]. Однак існує багато суперечливих

результатів стосовно можливої ролі ангіотензину II у ГВ. Деякі дослідження показують, що інгібіція ренин-ангіотензинової системи через дію інгібіторів АПФ [313,314,315,316,317], або блокаду рецепторів до ангіотензину II [312,316,318,319,320] зменшує судинний легеневий тонус при нормоксії [321,322] і при гіпоксії [316,318,319,320]. Однак інші дослідження не підтверджують цей легеневий вазоділяційний ефект як інгібіторів АПФ [323,324], так і антагоністів рецепторів ангіотензину II [325,326]. Ці суперечності між одержаними результатами, можливо, пов'язані з різними умовами експерименту, а саме - з різною концентрацією гіпоксичної суміші, що може докорінно змінювати реакцію легеневого кровообігу, а також з різними умовами дослідження - як то гостра гіпоксія на фоні хронічної гіпоксії, хронічна гіпоксія, гіпоксія *in vitro*, гіпоксія окремих органів, гіпоксія цілісного організму.

Таким чином, актуальність проведення досліджень у цьому напрямку не підлягає сумніву, і метою нашої роботи було встановити вплив важкої гострої гіпоксії на паттерн дихання та швидкість газообміну за умов вживання препарату Енап, головною діючою речовиною якого є інгібітор АПФ еналапріл. Для вирішення цієї проблеми групі експериментальних тварин вводили Енап превентивно і вивчали перебіг наступної гострої гіпоксії, іншій групі вводили препарат для корекції наслідків гіпоксії.

Вплив високогірної гіпоксії на організм людини і тварин.

Населення світу, що мешкає на висоті 1500 м над рівнем моря, перевищує 400 млн. [331]. У деяких країнах цей відсоток може бути набагато вищим, як у випадку Перу, де майже чверть населення проживає понад 2500 м [332]. Відповідно до найбільш часто використовуваної класифікації, запропонованою Міжнародним товариством гірської медицини, велика висота визначається як >1500 м, дуже велика висота як > 3500 м, а екстремальна висота - > 5500 м [335]. Природне середовище, в якому живуть горці (визначаються як люди, які живуть у горах, як правило, на висоті понад 1500 м, на відміну від мешканців рівнини,

які мешкають у долинах і на рівнині) характеризується особливими умовами: зниженим барометричним тиском і, внаслідок цього, низьким парціальним тиском кисню, а також підвищеним ультрафіолетовим випромінюванням [333]. Аби протистояти цим несприятливим умовам, організм людини адаптується за допомогою ряду добре описаних механізмів, таких як гіпервентиляція, прискорення серцебиття, а на пізніх стадіях збільшена маса еритроцитів у крові [334]. Ці зміни в гомеостазі людини досить виразні на висотах понад 1500 м і збільшуються на висотах понад 3000 м [335,336].

В дослідженнях як короткочасного, так і тривалого впливу великих висот на фізіологію та патологію людини показано, що незважаючи на значні відмінності в протоколах досліджень та результатах досліджень, спостерігається тенденція до позитивного впливу великої висоти на серцево-судинні розлади та смертність від раку [337], а також відсутність негативного впливу на легеневі захворювання [338].

Патологічні механізми, що лежать в основі цього, загалом недостатньо з'ясовані. Головною перешкодою в вивченні цих механізмів є складна взаємодія між факторами навколишнього середовища, генетичним фоном та конкретними параметрами, що виникають внаслідок коригування способу життя людини на висоту, включаючи фізичну активність, режим харчування, умови проживання або навіть доступ служби медичної допомоги [335].

Однією з найважливіших пристосувальних реакцій в процесі тривалої адаптації до гіпоксії є зміни енергетичного метаболізму тканин. За результатами ряду досліджень, біохімічні перетворення при гіпоксії спричинюються змінами експресії генів. Виявлено підвищення рівня експресії в міокарді рецептора, що активується проліфератором пероксисоми (PPAR)- α [294,295], головного транскрипційного модулятора численних метаболічних генів жирних кислот, і середньоланцюгової ацетилКоАдегідрогенази (MCAD), яка пригнічує жировий обмін. Важливо, що зазначені реакції розвивалися як відстрочені, наприкінці періоду гіпоксичних тренувань [296]. Ці та інші дослідження можуть свідчити, що під впливом періодичної гіпоксії в серці підвищується рівень утилізації

вуглеводних субстратів на тлі зниження використання жирових субстратів. Зокрема, показано [297,298], що при періодичних гіпобаричних тренуваннях зменшується активність ферментів, які здійснюють β -окиснення жирних кислот [299]. Однак єдиної думки тут немає, оскільки також сповіщають [300], що при стабілізації HIF-1 α активується PPAR γ , який в свою чергу активує метаболізм вільних жирних кислот і продукцію тригліцеридів. Показано, що гіпоксія стимулює споживання ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності [301], що пов'язане з підвищенням кількості рецепторів до цих сполук [302]. При періодичній гіпоксії виявлено пригнічення активності ферментів, які обмежують швидкість окиснення жирних кислот в мітохондріях серця [299]. Інші дослідження вказують на активацію під впливом гіпоксії об-гена, який кодує лептин [303], що також може свідчити про можливість активації жирового обміну.

На жаль, експериментальних робіт, які б вивчали зміни жирового обміну в умовах середньо- та високогір'я, вкрай недостатньо. В той же час, ряд досліджень демонструє порушення вуглеводного обміну при нестачі кисню [304,305], в результаті чого виникає модуляція базального рівня глюкози. Встановлено, що підвищення рівня глюкози при впливі високогірної гіпоксії пов'язано зі стресорною реакцією, внаслідок чого спостерігається вивільнення контрінсулярних гормонів і транзиторно виникає периферична тканинна інсулінорезистентність [306]. При цьому активується HIF-1 α - опосередкований механізм накопичення глікогену в печінці [307,308], що також свідчить про інтенсифікацію вуглеводного обміну при гіпоксії.

При короткочасному перебуванні жителів рівнини на висоті, концентрація глюкози в плазмі натще (ГН) залежало від тривалості впливу. Загалом, ГН, здається, збільшується протягом перших 2–3 днів впливу [339], після чого спостерігається нормалізація протягом першого тижня [340] і подальше зниження навіть до рівня попередньої експозиції протягом другий тиждень проживання на дуже великій висоті [341]. Цю початкову, транзиторну гіперглікемію можна було частково віднести до збільшення гормонів стресу,

головним чином катехоламінів та кортизолу, які, як було зафіксовано, збільшуються з висотою [342,343].

Вплив висоти на метаболізм глюкози був показаний Hill et al., 2018[344]. Здорові добровольці пройшли 14 днів трекінгу (пікова висота 5300 м 11-го дня походу), використовуючи безперервний моніторинг глюкози (БГМ). Гіпотеза полягала в тому, що велика висота призводить до зниження рівня глюкози і навіть гіпоглікемії у здорових молодих людей. Виявлено значне збільшення нічних показань БГМ після поступового підйому з висоти 1100 м на 3600 - 5120 м, зниження резистентності до інсуліну та дисфункцію бета-клітин. З огляду на це, було висловлено припущення, що реакція на стрес на великій висоті призводить до відносного дефіциту інсуліну і що цей ефект більший, ніж підвищення чутливості до інсуліну, спричинене фізичними вправами, що призводить до відносної гіперглікемії.

Однак, тривалий вплив висоти все ж має нейтральний або сприятливий вплив на гомеостаз глюкози. Кілька досліджень, проведених як у природних, так і в модельованих середовищах, не показали значних відмінностей у концентраціях глюкози до і після 10-90-денного впливу на висоту [345,209,347]. Інші дослідження продемонстрували, що тривалий вплив висоти може насправді знизити рівень глюкози [341,336].

Більш ранні дослідження свідчать, що підвищений рівень катехоламінів та симпатичного тонузу призводить до зниження чутливості до інсуліну після інтенсивних фізичних навантажень на великій висоті [348,347], що пояснювало виявлену гіперглікемію. За даними Singh та співавт. (1977) [350], рівень глюкози в крові починав зростати через 2 тижні після прибуття на велику висоту і залишався підвищеним до 10 місяців після цього. Однак через 24 місяці показники були нижче початкових значень на рівні моря.

Невідповідність результатів цих досліджень може бути пов'язана з різними умовами дослідження, такими як швидкість підйому, а також зі складністю механізмів, що регулюють рівень глюкози на висоті, включаючи зміни функції β -клітин, продукцію глюкози печінкою та периферичне засвоєння глюкози [351].

Вулкотт та ін. (2015)[336], на основі наявних досліджень, оцінили середній рівень глюкози крові натще як 4,5 ммоль/л для дорослих чоловіків, які мешкають понад 1500 м, порівняно з медіаною 5,0 ммоль/л для жителів рівнини. У дослідженні з Перу [352], яке включало людей з діабетом та без нього, було виявлено, що концентрації глюкози крові натщесерце обернено корелюють з рівнем висоти.

Показано, що важка гіпоксія підвищує резистентність до інсуліну, внаслідок чого розвивається гіперглікемія [353]; однак є дані, що легка гіпоксія покращує чутливість до інсуліну та знижує рівень глюкози в крові у людей з діабетом 2 типу [354]. На рівень чутливості може впливати адипонектін, концентрація якого зростає після впливу гіпоксії на великих висотах [355].

Дослідженнями Рендла та Сміта (1958) [356] було доведено, що анаеробні умови призводять до збільшення споживання глюкози клітинами. Дослідження на тваринах також продемонстрували покращене засвоєння глюкози *in vitro* в умовах гіпоксії, але лише у присутності інсуліну, що свідчить про те, що гіпоксія сама по собі не може призвести до збільшення захоплення глюкози периферичними тканинами [377].

Транспортер глюкози типу 4 (GLUT4) - це білок, який відіграє ключову роль в інсулінозалежному транспорті глюкози через її транслокацію з внутрішньоклітинного простору до плазматичної мембрани, переважно у м'язах [363]. Крім того, посилена активація АМР-активованої протеїнкінази (АМРК) в скелетних м'язах стимулює транспорт глюкози [378]. Гіпоксія посилює периферичне засвоєння глюкози, сприяючи транслокації GLUT4, опосередкованій АМРК-залежним шляхом [377,336].

Велику цікавість викликають горці, які тривало у багатьох поколіннях адаптувалися до висоти. Фізіологічні зміни в людському організмі, що визначають гіпоглікемію натще в таких популяціях, не до кінця вивчені. Дослідження показують, що у гризунів в умовах хронічної гіпоксії спостерігається більш високий рівень глюкагону та знижений вміст печінкового глікогену, що свідчить про особливу роль печінки в формуванні рівня глюкози

крові натще. Менш зрозумілим є можливий внесок кишечника, оскільки більшість досліджень зосереджувались на короткочасному впливі на великі висоти. На сьогоднішній день жодне дослідження не оцінювало периферичну чутливість до інсуліну *in vivo* у осіб, які постійно проживають на великій висоті. Однак існують вагомні докази *in vivo* про більший рівень утилізації глюкози під час проведення глюкозотолерантного тесту у постійних мешканців великих висот [358,359,360]. Більше того, результати досліджень *in vitro* чітко показують, що віртуальна аноксія збільшує засвоєння глюкози в культивованих скелетних м'язах від гризунів та людей [361,362,363,364,365,366,367,368], швидше за все, пов'язану із збільшенням транслокації GLUT4 через AMPK-залежний шлях і активацію HIF. Однак прямий вплив гіпоксії на поглинання глюкози в культивованих скелетних м'язах ще не продемонстровано.

У постабсорбтивному стані надходження глюкози в кров в першу чергу залежить від печінки [369], тоді як утилізація глюкози відбувається переважно в мозку (~50%) і меншою мірою в скелетних м'язах (<25%) [370]. Ця загальновизнана концепція, разом із доказами змін розподілу глюкози *in vivo* у горців та підвищеного засвоєння глюкози в скелетних м'язах, спричиненого аноксією та гіпоксією *in vivo*, призводять нас до гіпотези про те, що знижена глікемія натще у осіб, які живуть на великих висотах, визначається за рахунок нижчого рівня периферичної чутливості до інсуліну та збільшення розподілу глюкози в скелетні м'язи.

У горців натще спостерігаються гіпоглікемія, незважаючи на подібні або менші значення рівня інсуліну натще в порівнянні з мешканцями рівнини [371,372,373,374,375]. У стані голодування печінка відповідає за підтримку відносно постійної глікемії натще, що сприяє до 80% загального вироблення ендогенної глюкози [369]. Більше того, є дані про більш швидке зменшення глюкози у крові горців при проведенні глюкозотолерантного тесту [358,359,360]. На основі цих висновків та доказів посиленого засвоєння глюкози скелетними м'язами у відповідь на гіпоксію [376,361,362,363,364,365,366,367,368,377], ми припускаємо, що у горців нижчий рівень печінкової глюкози і більш висока

утилізація глюкози в скелетному м'язі (і, можливо, в жировій тканині), що може спричиняти нижчу глікемію натще у порівнянні з жителями рівнини [370,378].

Головну роль в адаптації до високогірної гіпоксії грає HIF, які в умовах гіпоксії регулюють експресію генів, що активують механізми адаптації до умов з низьким вмістом кисню в різних тканинах [380]. Повідомлялося про значну дисперсію (87% проти 9%) у частоті однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) у гені, що кодує HIF-2 α , між тибетцями, які мешкають вище 4300 м, порівняно з людьми, що живуть до 2000 м [381]. Інше дослідження виявило значні відмінності у розподілі SNP у гені PPARA - також причетному до шляху HIF - серед ефіопських горців і жителів рівнин, припускаючи, що генетична адаптація до висоти, ймовірно, не залежить від расового походження [382].

Було припущено, що хронічний вплив гіпоксії внаслідок еволюції веде до формування у цих популяціях «фенотипу висоти» [336]. Встановлено, що гени, залучені як до HIF-залежних, так і до гліколітичних шляхів, пригнічуються у горців [383] в результаті розвитку механізмів негативного зворотного зв'язку, спрямованих на захист людського організму від хронічної гіпоксії [383,381,382,336].

Можливо також, що горці розвинули підвищену чутливість до гіпоксії в декількох тканинах, включаючи скелетні м'язи; таким чином, надмірна експресія генів, пов'язаних з гіпоксією, у цих осіб просто непотрібна [383,381,382,336]. Чи є гіпоксія ключовим фактором, що визначає вищезазначені генетичні адаптації, залишається невизначеним; гіпобарія також може зіграти свою роль, оскільки барорецептори причетні до безлічі функцій в межах гомеостазу людини [384,336].

Діабет і високогір'я

За даними статистики, у 2017 році серед населення Землі було 451 мільйон людей з діабетом. Очікується, що ці показники збільшаться до 693 мільйонів до 2045 року; таким чином, інноваційні профілактичні програми та методи лікування є необхідністю для боротьби з цим наростаючим пандемічним розладом [176].

Однак, повідомляється про тенденцію до зниження поширеності діабету серед людей, що проживають на великій висоті, те ж стосується ожиріння [350,385,386,332]. Ймовірно, що така нижча поширеність в основному відображає діабет 2 типу, оскільки на діабет 1 типу припадає лише 5% -10% від загальної кількості випадків діабету [332].

Зворотний зв'язок між висотою та діабетом був виявлений у певних групах - таких як госпіталізовані хворі [385] або солдати [350], а також серед населення певної території [332]. Woolcott et al. (2014) встановлено [332] на 12% нижчу ймовірність розвитку діабету для людей, які мешкають від 1500 до 3500 м, порівняно з людьми, що живуть нижче 500 м. Найбільш цікаво, що цей зв'язок залишається незмінним після коригування щодо кількох додаткових факторів, таких як фізична активність, етнічна приналежність та інші [332,336]. На відміну від цього, не було виявлено суттєвої різниці між людьми, які мешкають на висоті від 500 до 1499 м, і тими, хто мешкає нижче 500 м, що свідчить про те, що висота 1500 м є важливим обмеженням, вище якого відбуваються значні фізіологічні пристосування. Дослідження Singh et al. (1977) [350] показало, що поширеність і захворюваність діабетом на великій висоті значно нижча порівняно з рівнем моря. Недавнє ж дослідження серед тибетців продемонструвало вражаючі показники зниження ризику діабету з висотою: на 65% знизило ризик для людей, що живуть на 3500–3999 м і на 89% для тих, хто живе на висоті вище 4000 м порівняно з особами, що мешкають нижче 3500 м [387].

Серед горців спостерігається знижений рівень ожиріння, що може слугувати передумовою для зменшення випадків метаболічного синдрому. Тим не менше, нижчий ризик діабету для горців порівняно з жителями рівнини є і серед людей, які страждають від ожиріння [332], що свідчить про те, що нижчий рівень ожиріння, ймовірно, є посередником, але не може повністю пояснити нижчий ризик діабету на великій висоті. Дослідження, проведені у високогір'ї, вказують на транзиторну втрату апетиту, яка спостерігається на висоті [335,336]. Це може бути наслідком зниження концентрації греліну та холецистокініну в плазмі

натще [388], разом із підвищеними рівнями лептину, які були зафіксовані під час короткочасного впливу високогірної гіпоксії [168].

Нарешті, взаємодія між гіпоксією та діабетом не є цілком позитивною; на тваринній моделі діабетичної нефропатії показано, що зменшення надходження кисню в нирках збільшує утворення лактату та аланіну, що наводить на думку про потенційне пояснення підвищеної поширеності захворювань нирок та прогресування захворювання серед людей з діабетом 2 типу, що мешкають на великій висоті, порівняно з рівень моря [388].

Підсумовуючи наведені дані, можна зазначити, що розвиток гіпоглікемічного стану при різних видах гіпоксії вкрай недостатньо охарактеризований, потребують деталізації особливості змін енергетичного вуглеводного і ліпідного метаболізму при гіпоксичних впливах, відмінності метаболічної регуляції у відповідь на гіпоксію у людини і тварин з метаболічними розладами, системні і молекулярні механізми цих процесів, а також можливості використання гіпоксичних і фармакологічних впливів для корекції патогенетичних ланок цих механізмів, що і визначило завдання цієї роботи.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Експериментальні тварини та характеристика експериментальних груп

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар віком 5-7 міс, масою 260-400 г. Окремі серії досліджень проводили на тваринах обох статей. Частина досліджень проводили на щурах лінії Вістар, акліматизованих до середньогір'я (Приельбрусся, 2100 м н.р.м.) у 3-5 поколінні. Досліди проводили на самцях віком 6-7 міс, масою 220-350 г.

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до міжнародних принципів Європейської конвенції (Страсбург, 1986) та положенню Комітету з біоетики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Для виключення впливу циркадіанних коливань фізіологічних показників дослідні та контрольні групи тварин постійно перебували разом у лабораторії або віварії. Вимірювання показників дихання, температури і метаболічних показників проводилося одночасно в дослідних та контрольних групах протягом всього дослідження. Розраховували показники у відношенні між дослідною та інтактною групами, виражені в процентах.

Відбір зразків для молекулярних, біохімічних і морфологічних досліджень проводили в динаміці на різних етапах експериментів. Виведення тварин з експерименту проводилося шляхом наркотизування уретаном (1,5 г/кг) та вилучення фрагментів тканин з грудної та черевної порожнини. Зразки для молекулярних досліджень відбирали через добу після останнього сеансу впливу гіпоксії або стресу.

2.2 Проведення гіпоксичних впливів

Вплив гострої гіпоксії ГГ здійснювали шляхом «підйому» у барокамері на висоту 5600 м на 3 год. Вплив періодичної гіпоксії проводили шляхом «підйому» у барокамері на висоту 5600 м на 1 год кожні 3 доби.

Для дослідження впливу переривчастого гіпоксичного тренування (ІГТ) тварин поміщали в спеціально обладнану камеру, яку постійно вентильовали газовою сумішшю 12% кисню в азоті, та подавали в циклічному режимі (15 хвилин дихання сумішшю, 15 хвилин – повітрям, 5 циклів за сеанс), щоденно впродовж 14 діб.

Гострий гіпоксичний тест моделювали перебуванням тварин в гіпоксичній камері з 7% концентрацією кисню при 30 хвилинній експозиції.

Вплив хронічної гіпоксії проводили в умовах середньогір'я (2100 м н.р.м., Приельбрусся). Режимми впливу були такі: 1) щури, які народилися і вирости в умовах середньогір'я (3-5 поколінь) у віварії МЦ АМЕД НАНУ; 2) щури, які народилися на рівнині і у віці 5-6 міс перевезені у середньогір'я; 3) щури обох груп, яких піддавали в умовах середньогір'я додатковому впливу гострої або періодичної гіпоксії за допомогою барокамери ТВС-8000 МЦ АМЕД НАНУ.

Моделювання первинної тканинної гіпоксії здійснювали за допомогою блокади І комплексу електронтранспортного ланцюга мітохондрій введенням підшкірно 3мг/кг ротенону щоденно протягом 2 тижнів.

2.3 Моделювання іммобілізаційного стресу

Іммобілізаційний стрес моделювали утриманням щурів у положенні лежачи на спині на протязі 6 годин у спеціальних камерах (пластикові труби). Введення препарату при стресі робили наприкінці 5 години. Досліджували активатор калієвих каналів ПФ-5 та блокатор калієвих каналів глібенкламід. ПФ-5 вводили в дозі 0.1 мг на 100 г маси тварини, глібенкламід вводили в дозі 5 мкг/кг.

Для моделювання хронічного стресу щурів іммобілізували щоденно протягом 14 днів. Іммобілізацію проводили протягом 6 годин у ранковий час. Фізіологічні дослідження проводили до і після сеансів іммобілізації в динаміці експерименту.

2.4 Дослідження патерну дихання, газообміну, напруження кисню в тканинах і температури тіла

Газообмін досліджували у ненаркотизованих щурів за допомогою комп'ютеризованої установки для вивчення об'ємно-часових параметрів дихання та газообміну у лабораторних тварин [391] з використанням спеціальної дихальної маски, виготовленої по розміру голови тварини, з об'ємом підмаскового простіру не більше 0.3 мл. В маску встроювався капіляр маспектрографа МХ-6202, яким проводився безперервний відбір і вимірювання проб альвеолярного повітря. дихання та газообміну у дрібних тварин. Визначали показники зовнішнього дихання, альвеолярної вентиляції, часових інтервалів дихального циклу та газообміну. Альвеолярну вентиляцію розраховували по кисню за рівнянням Бора. Показники об'ємів приводилися до системи VTPS, показники газообміну приводилися до системи STPD.

Напруження кисню в яснах визначали полярографічним методом з використанням робочого відкритого платиногового електроду діаметром 0.2мм [392]. Допоміжним неполяризованим електродом слугував електрод типа ЕВЛ-1МЗ.

Температуру тіла (Тт) вимірювали ректально за допомогою електротермометра для дрібних лабораторних тварин.

2.5 Біохімічні дослідження

Вміст глюкози досліджували у периферичній крові за допомогою глюкометра OneTouch Select (США), ліпідограму крові – за допомогою

біохімічного аналізатора CardioCheck Professional (USA). Відбір крові проводили з кінчика хвоста в динаміці експерименту. Концентрацію кортикостерону в плазмі крові визначали за флуориметричним методом Балашова [393].

2.6 Дослідження функції ізольованих мітохондрій

Дослідження проводили у мітохондріях печінки та міокарда. Зразки тканин одержували від наркотизованих тварин (1,5 г/кг уретану) після розкриття грудної та черевної порожнин та негайно вміщували у середовище виділення, охолоджене на льоду. Мітохондрії (Мх) виділяли диференційним центрифугуванням за умов, в яких зберігалася їхня нативність [394].

Процеси дихання та окислювального фосфорилування досліджували полярографічним методом за Чансом [395]. Середовище виділення містило (в мМ): KCl -120, HEPES-10, K₂CO₃-2, EDTA-1(pH-7.2), середовище інкубації містило (в мМ): KCl -120, HEPES-10, K₂CO₃-2, EDTA-1(pH-7.2). Як субстрати окиснення використовували (в мкМ): сукцинат (СК) - 0.35; глутамат – 3 та малат – 2.5 (ГМ); пальмітоїл-І-карнітин – 25 та малат – 2.5 (ПКМ). Дихання стимулювали шляхом введення 200 мкМ АДФ. Резервну потужність мітохондріального дихання визначали за допомогою додавання роз'єднувача окиснення та фосфорилування - CCCP (25 мкМ) і розрахунку співвідношення значення V₃ з CCCP до V₃ без роз'єднувача. За отриманими полярограмами розраховували швидкість фосфорилуючого (у метаболічному стані 3 за Чансом, V₃) та контрольованого (у метаболічному стані 4, V₄) дихання МХ, дихальний контроль за Чансом (V₃/V₄), коефіцієнт ефективності фосфорилування (АДФ/О) за Estabrook [396](Estabrook R.W., 1967). Концентрацію білка вимірювали за методом Лоурі [397].

2.7 Клінічні дослідження

На базі МЦ АМЕД НАН України у с. Терскол (висота 2100м в.р.м.), обстежено 63 добровольця середнього віку (40-60 років), жителів рівнини (м. Київ та м. Нальчик), серед них 29 чоловіків і 35 жінок, та 60 жителів середньогір'я такого ж віку (23 чоловіка та 37 жінок), в тому числі 64 практично здорових і 59 хворих на метаболічний синдром і розлади вуглеводного метаболізму, в тому числі гіперглікемію натще (ГГН), порушення толерантності до глюкози (ПТГ), цукровий діабет 1 і 2 типу (14 чол і 45 жінок). Метаболічний профіль визначали натще з використанням біохімічного аналізатора CardioChek Professional (США), експресію білків визначали в плазмі крові методом дот-імуноблотінгу з використанням специфічних антитіл згідно з інструкціями виробника. Дослідили вихідні дані - перед виїздом у гори, різні стадії адаптації на 3 та 21 дні перебування у горах і процеси деадаптації - 3 та 30 дні після прибуття на рівнину. У добровольців проводили ТТГ за допомогою рутинної методики [398]. Перед виконанням тесту, через 1 і 2 години після приймання глюкози, наряду з вимірюванням рівня глюкози у крові

Клінічні дослідження проведено згідно з вимогами діючого законодавства України та етичними принципами Хельсінкської Декларації (1964) і погоджено Комітетом з біоетики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України і Локальним комітетом з біоетики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ».

Дослідження проведено на 22 здорових добровольцях і 34 хворих з метаболічними порушеннями: гіперглікемією натще (ГГН, 5,6-6,9 ммоль/л), порушенням толерантності до глюкози (ПТГ, рівень глюкози в крові 7,8-11,0 ммоль/л через 2 год після прийому 75 г глюкози), або їх комбінації. Предіабет діагностувати за критеріями Американської діабетичної асоціації (2014). Всі суб'єкти дослідження були детально поінформовані про процес дослідження і підписали інформовану згоду на його проведення. Обстежувані були у віці 48-74 років, обох статей,

групи здорових добровольців та пацієнтів не відрізнялися за цими показниками.

Гіпоксичний вплив на здорових добровольців і пацієнтів виконувався через маску у положенні сидячи з використанням апарата «Гіпотрон» (НТТУ «КПІ», Україна). Вплив переривчастої гіпоксії (ІГТ) здійснювався тричі на тиждень, у кількості 9 сеансів, кожний з яких складався з 4 впливів гіпоксії (5 хв дихання газовою сумішшю з 12% O₂ у повітрі), які чергувалися з періодами нормоксії (5 хв дихання атмосферним повітрям). Клінічні та біохімічні обстеження пацієнтів проводилися на базі клініки ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ». Пацієнти вживали лікарняну дієту із вмістом вуглеводів 250-300 г на добу на тлі звичайної фізичної активності. Вміст глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS-330 з використанням наборів «Bio LATEST Lachema Diagnostica». Артеріальний тиск (АТ) вимірювали ртутним сфігмоманометром Etkameter 3000 (Німеччина) на плечовій артерії на обох руках тричі з інтервалом більше ніж 1 хв відповідно до рекомендацій ESH у стані спокою після 5-хвилинного відпочинку. Визначали середнє арифметичне значення цього показника.

Вміст інсуліну в плазмі крові досліджували імуноферментним методом за допомогою набору DRG Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Для визначення інсулінорезистентності (ІР) розраховували індекс НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{вміст глюкози плазми натще, ммоль/л} \times \text{вміст інсуліну плазми натще, мкМО/мл}) / 22,5.0.$$

Молекулярні дослідження проводилися на базі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у зразках периферичної крові, відібраних у клініці натще до початку ІГТ, через 1 добу після 3 або 9 сеансу ІГТ.

2.8 Визначення експресії мРНК

Зразки тканин міокарда і легень відбирали у наркотизованих тварин через добу після впливу діючого фактора в динаміці експерименту і заморожували у рідкому азоті. Експресію мРНК визначали методом RT-PCR. РНК виділяли з заморожених зразків тканин за допомогою набору реактивів Trizol RNA-Prep ("Isogene", Росія). Концентрацію РНК після її виділення визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 („NanoDrop Technologies”, США). Зворотну транскрипцію здійснювали з 150-200 нг тотальної РНК з використанням набору реактивів RevertAid™ H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit ("Fermentas", Литва). Одержану одноланцюгову ДНК використовували у полімеразній ланцюговій реакції (PCR) для ампліфікації фрагментів генів, які кодують β-актин (внутрішній контроль) і досліджуваний ген. Ампліфікаційна суміш містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1.5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 30 рМ кожного з праймерів і 0.5 ОД Таq-полімерази ("АмплиСенс", Росія), та ДНК-матрицю, одержану в результаті зворотної транскрипції. Об'єм доводили до 25 мкл дейонізованою водою.

При визначенні експресії мРНК HIF-1α і HIF-3α послідовність нуклеотидів у праймерах для ампліфікації була такою: прямий – 5`-TCA TCA STA TCG GCA ATG AGC-3`, зворотний – 5`-GGC CAG GAT AGA GCC ACC A-3` для гену β-актину; прямий – 5`-TGC TTG GTG CTG ATT TGT GAA-3`, зворотний – 5`-TAT CGA GGC TGT GTC GAC TGAG - 3` для гену HIF-1α; прямий – 5`-AGA GAA CGG AGT GGT GCT GT-3`, зворотний - 5`-ATC AGC CGG AAG AGG ACT TT - 3` для гену HIF-3α. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили в термоциклері GeneAmp System 2700" ("Applied Biosystems", США). Ампліфікація фрагментів зазначених генів складалася з 34 циклів: денатурація - 94°C (1 хв), відпалювання праймерів - 58°C (50 сек) і елонгація - 74°C (1 хв).

У лейкоцитах периферичної крові пацієнтів проводили дослідження експресії мРНК генів HIF-1a, INSR, SLC2A1, KCNJ8. Зразки крові, відібрані до пробірок Vacumed, що містили K₂ЕДТА, охолоджували на льоду, центрифугували при 1500 g 1.5 хв. Відібрану суспензію лейкоцитів центрифугували при 3000 g 3 хв. Преципітат використовували для виділення РНК методом екстракції фенол-хлороформом після гомогенізації гуанідинізоціанатом з використанням Trizol RNA Prep 100 Kit (Росія). Концентрацію тотальної РНК визначали за допомогою спектрофотометра ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., USA). cDNA синтезували з 5 мг тотальної РНК методом зворотної транскрипції з 10 ммоль/л Tris-HCl (pH 9.0), 5 ммоль/л MgCl₂; 1 ммоль/л dNTPs; 20 U Ribo-Lock, Random hexamer primers (0.5 мг/мл), 200 U RevertAid H Minus M-MuLV Reverse Transcriptase.

Кількісну ПЛР в реальному часі здійснювали за допомогою термоциклера 7500 Fast Real-time PCR (Applied Biosystems, USA). Експресію генів HIF-1a (Assay ID: Hs00153153_m1), SLC2A1 (Hs00892681_m1), INSR (Hs00961554_m1), KCNJ8 (Hs00958961_m1) визначали з використанням TaqMan Gene Expression Assay (Applied Biosystems, USA). Експресію генів у кожному зразку нормалізували до експресії β-актину, використовуючи TaqMan human b-actin control reagent. Ампліфікація складалася з 50 циклів початкової денатурації при 95 оС 20 с, відпалу при 60 оС 30 с та елонгації з використанням 7500 Fast Real-time PCR (Applied Biosystems). Рівень експресії кожного гена вираховувався відносно до гена β-актину як різниця між кількістю циклів, необхідними для перевищення порога флюоресценції. Розрахунок здійснювався з використанням програмного забезпечення 7500 Fast System SDS software (Applied Biosystems).

2.9 Визначення експресії білків

Експресію білків визначали методом Western Blotting. Заморожені зразки механічно подрібнювали в рідкому азоті і суспендували у 2-3 об'ємних частинах лізис-буфера : Tris-HCl – 50 ммоль/л, рН=7,5, гліцерол – 10%, EDTA та EGTA – по 0,5 ммоль/л, дітіотреїтол – 2 ммоль/л, PMSF – 0,2 ммоль/л, коктейль інгібіторів протеаз – 1%, Тритон X-100 – 0,1%. Для гомогенізації використовували УЗД-1 протягом 1 хв, інкубували зразки 30 хв при 0 °С, центрифугували 20 хв при 10000 g і відбирали супернатанти.

Вміст білка визначали у 10 мкл супернатантів біцінхоніновим методом (Pierce) за допомогою набору реактивів і протоколом BCA-1 (Sigma).

До зразків супернатантів додавали ¼ об'єму 4-кратного буферу для зразків (Tris-HCl – 0,25 моль/л, гліцерол – 40%, SDS – 8%, DTT – 0,4 моль/л, бромфеноловий синій – 0,02%, β-меркаптоетанол – 5%) і денатурували при 100 °С протягом 7 хв.

Експресію білків визначали методом за допомогою обладнання та протоколів BioRad Labs (USA), з використанням антитіл та реактивів фірми Sigma. Денатуровані зразки (по 50-100 мкг білка) розділяли методом вертикального гель-електрофорезу у системі SDS-PAGE з використанням апарату MINI PROTEAN 3 (BIO-RAD Labs, США). Для розділення зразків використовували 7,5-12% поліакриламідний гель. Буфер для електрофорезу містив 50 ммоль/л Tris, 380 ммоль/л гліцину, 0,1% SDS у воді для молекулярної біології (Sigma, USA). Для перевірки якості розділення гель фарбували барвником Кумассі. Розділені білки переносили на PVDF-мембрани. Трансфер проводили на апараті MINI TRANSBLOT CELL (BIO-RAD Labs, США) протягом 1 год при 0,35 А. Якість переносу білків контролювали за допомогою забарвлення мембрани Понсо-С.

Мембрани блокували комерційним розчином для блокування (Western blocking solution, Sigma) протягом ночі. Для обробки поліклональними антитілами використовували буфери на основі PBS, для обробки

моноклональними антитілами – буфери на основі TBS. Для відмивання використовували буфер з додаванням 0,05% Tween-20 і 1% BSA. Після блокування мембрану інкубували 2-12 год з первинними антитілами, розведеними в буфері для антитіл (PBS + 1% желатини, або Western blocking solution). Після відмивання інкубували мембрану з вторинними антитілами протягом 1 год. Розведення антитіл визначали згідно з рекомендаціями виробника.

Імунозв'язування і детекцію білків проводили за допомогою наборів реактивів ExtrAvidin Peroxidase Staining Kit (EXTRA-3, Sigma, США) та ProteoQwest Colorimetric Western Blotting Kit (Sigma, США). В якості вторинних антитіл використовували видоспецифічні IgG (в залежності від видової специфічності первинних антитіл), мічені пероксидазою хрину. Після інкубації з вторинними антитілами, міченими пероксидазою, мембрану відмивали на шейкері 5 разів по 5 хв, використовуючи по 15 мл буфера. В разі необхідності підсилення сигналу використовували вторинні антитіла, мічені біотином, які надалі зв'язували з ExtrAvidin-пероксидазою протягом 1 год, після чого відмивали на шейкері 4 рази по 5 хв.

Для забарвлення мембрану інкубували у комерційному розчині субстрату ТМВ, який виявляло комплекс антиген-антитіло на мембрані. Використовували також кольорову реакцію з розчином субстрату 3-аміно-9-етилкарбазолу, який готували безпосередньо перед використанням (1 таблетка АЕС + 47,5 мл 0,05 М ацетатного буфера з рН 5,0 + 25 мкл 30% H₂O₂). Інтенсивність забарвлення визначали за допомогою комп'ютерної денситометрії та представляли в у.о.

2.10 Статистичні методи

Статистичну обробку результатів виконували загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням програми SPSS 21.0 (SPSS Inc., USA). Для оцінки статистичної значимості відмінностей між

групами даних в дослідженні, за умови нормального розподілу, використовували t-критерій Стьюдента, а також однофакторний дисперсійний аналіз з апостеріорними попарними t-тестами з post hoc поправкою Геймса-Хоуела. Динамічні параметри оцінювали з використанням one-way, two-way або three-way analysis of variance (ANOVA repeated measurements), для нормального розподілу і post hoc з поправкою Bonferroni. В інших випадках використовувалися непараметричні методи - аналіз Краскела-Уолеса з апостеріорними попарними тестами Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта r за Pearson. Рівень статистичної значущості приймали за $P < 0,05$. Результати представляли у вигляді $M \pm m$ або $M \pm SD$.

РОЗДІЛ 3. РОЗВИТОК ГМС ПРИ ГОСТРІЙ ГІПОКСІЇ.

3.1. Зміни патерну дихання, газообміну, альвеолярної вентиляції, температури тіла і глікемії при дії гострої гіпобаричної гіпоксії різної тривалості

3.1.1 Зміни газообміну після гострої гіпоксії і в динаміці періоду відновлення.

Для виявлення впливу гострої гіпобаричної гіпоксії середньої інтенсивності, але різної тривалості на патерн дихання, газообмін, альвеолярну вентиляцію, температуру тіла і глікемію тварин «підіймали» в барокамері на «висоту» 5600 метрів протягом 1 (1-ша група) або 3 (2 –га група) годин.

Вихідні дані (Таблиця 3.1) обох груп тварин суттєво не відрізнялися одна від одної, тому, розглядаючи зміни показників дихання і газообміну в динаміці періоду відновлення, ми використали відносні показники у відсотках від початкового значення.

Зміни газообміну безпосередньо після 1- або 3-год дії гіпоксії (рис. 3.1) проявлялися в достовірному зниженні рівня споживання кисню. Через добу спостерігали повне відновлення газообміну до вихідного рівня, а через три доби після підйому - повторне зниження рівня споживання кисню (рис. 3.1), В подальшому показники відновлювалися у 1-й групі та зростали понад вихідний рівень у 2-й.

Таблиця 3.1 – Основні показники дихання, газообміну, температури у щурів до впливу гострої гіпобаричної гіпоксії

	1 група	2 група
T _т	37,38 ± 0,08	37,73 ± 0,04
f	130,75 ± 9,16	122,00 ± 5,08
TI	191,13 ± 14,64	175,00 ± 3,89

TE		190,25 ± 11,24	174,71 ± 4,96
$\Delta\dot{V}I/\Delta t$		0,51 ± 0,04	0,61 ± 0,04
$\Delta\dot{V}E/\Delta t$		0,58 ± 0,05	0,67 ± 0,06
PAO ₂		103,53 ± 4,03	109,96 ± 2,82
PACO ₂		37,07 ± 3,13	33,46 ± 2,79
\dot{V}_E		413,10 ± 21,64	421,89 ± 33,98
\dot{V}_{O_2}		18,91 ± 2,00	15,35 ± 1,91
\dot{V}_{CO_2}		14,06 ± 1,52	12,86 ± 1,78
RQ		0,74 ± 0,03	0,83 ± 0,03
VE		28,72 ± 3,95	35,91 ± 3,38
\dot{V}_E		475,30 ± 24,90	485,42 ± 39,10
V _T		3,77 ± 0,20	4,06 ± 0,32
\dot{V}_A/\dot{V}_E		0,76 ± 0,01	0,72 ± 0,01
\dot{V}_A		360,38 ± 21,70	341,84 ± 27,83
V _D		1,03 ± 0,07	1,21 ± 0,10
V _A		2,85 ± 0,15	2,85 ± 0,22
T _I /T _E		1,02 ± 0,06	1,01 ± 0,03
T _I /T _{tot}		0,50 ± 0,01	0,50 ± 0,01
T _E /T _{tot}		0,50 ± 0,01	0,50 ± 0,01
\dot{V}_{O_2RC}		159,66 ± 21,10	129,68 ± 17,29
\dot{V}_{Ipic}		22,29 ± 0,57	26,47 ± 2,15
\dot{V}_{Epic}		27,03 ± 0,49	30,25 ± 1,88
\bar{V}_I		17,90 ± 0,88	20,39 ± 1,73
\bar{V}_E		17,81 ± 0,94	20,80 ± 1,99
Глюкоза	крові,	6,30 ± 0,14	6,37 ± 0,07
ммоль/л			

Максимум показників у 2 групі виявлявся через 2 тижні, на відміну від 1-годинного підйому, де максимум спостерігався через тиждень.

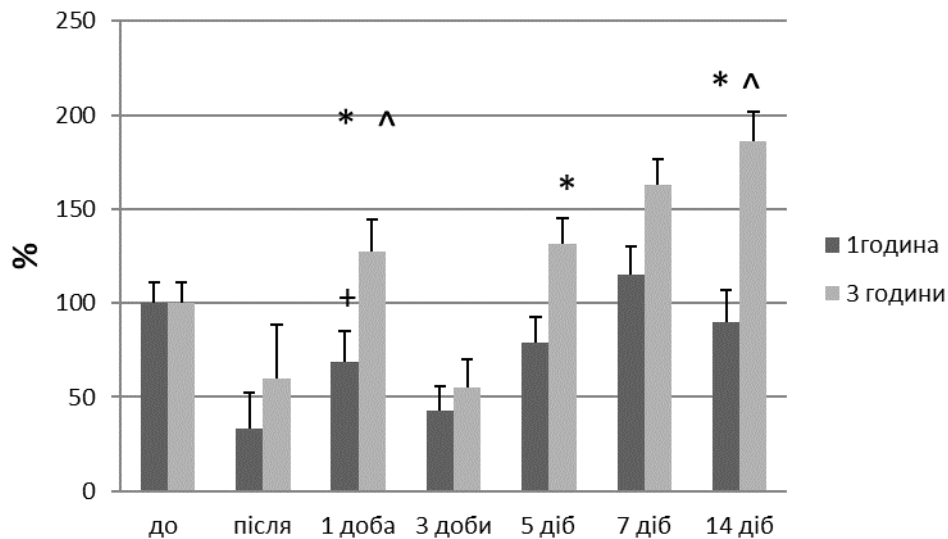


Рисунок 3.1. – Споживання кисню у періоді відновлення після гострої гіпоксії гіпобаричної гіпоксії різної тривалості

Щоб оцінити зміни газообміну, можна використовувати дихальний коефіцієнт (RQ), який відображає відношення швидкості виділення вуглекислого газу до швидкості споживання кисню RQ (рис. 3.2). У 1 групі після значного достовірного зниження відразу після сеансу гіпоксії RQ відновлювався через добу до вихідного рівня. У 2 групі зниження показника поглиблювалося через 1 добу. Значне достовірне підвищення показників в обох групах спостерігалось на сьому добу, а до 14 діб він частково або повністю відновлювався.

Динаміка змін виділення вуглекислого газу хоча і нагадувала таку щодо споживання кисню, але мала свої особливості, які відображуються у змінах дихального коефіцієнта (рис. 3.2).

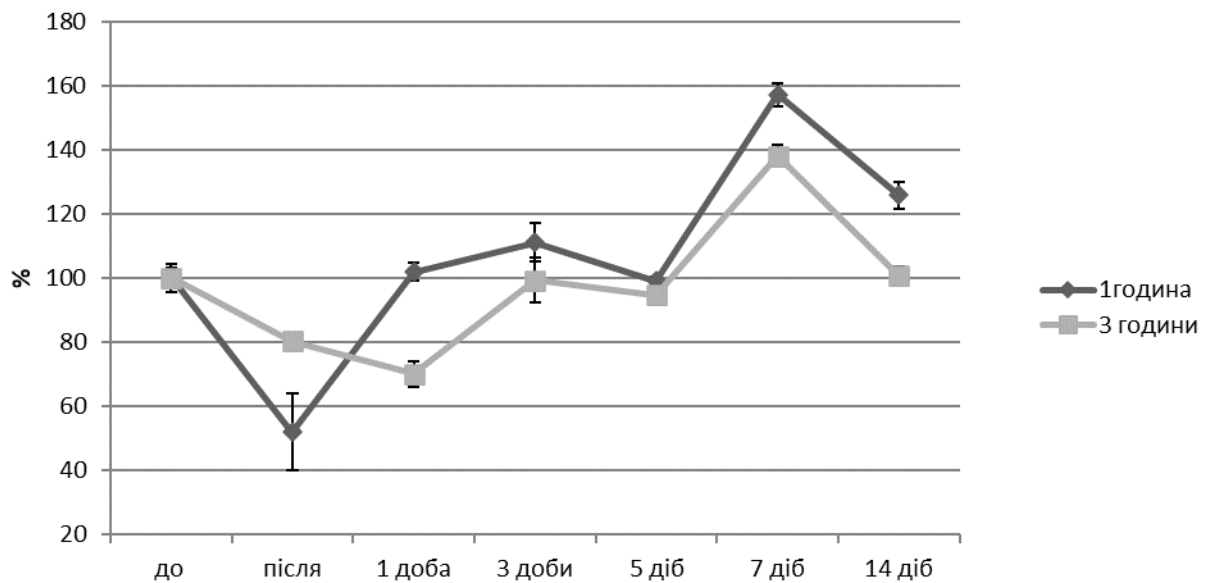


Рисунок 3.1. – Зміни дихального коефіцієнта під час відновлювального періоду після гострої гіпобаричної гіпоксії різної тривалості

Таким чином, зміни газообміну при одноденній гіпоксії характеризувалися двома «хвилями» зниження споживання кисню і виділення вуглекислого газу, які спостерігалися відразу після сеансу гіпоксії і на третю добу після нього. До п'ятої доби споживання кисню відновлювалося до вихідного рівня, а потім підвищувалося з максимумом через тиждень після сеансу гіпоксії. При цьому відбувалося зниження споживання кисню і виділення вуглекислого газу через 2 тижні після сеансу гіпоксії. Динаміка змін показників газообміну при тригодинній гіпоксії була подібною до такої при одноденній гіпоксії, але були й деякі відмінності. Перш за все, не відбувалося достовірного зниження споживання кисню і виділення вуглекислого газу через 2 тижні після сеансу гіпоксії, а спостерігалася лише достовірна зміна дихального коефіцієнта в ці терміни. Також ми відзначали зниження дихального коефіцієнта не тільки відразу після сеансу, але і через добу після сеансу. Відомо, що зміна дихального коефіцієнта пов'язана, перш за все, зі зміною субстратів обміну. Як правило, зниження показника пов'язане з переходом переважно на жирові субстрати енергетичного обміну. Підвищення дихального коефіцієнта вище одиниці пов'язано із залученням в обмін

вуглеводів. Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що відразу після сеансів гіпоксії відбувається активація жирового обміну. Але ця активація після одноденної гіпоксії тримається недовго, і використання вуглеводів відновлюється вже через добу. Після 3-годинної гіпоксії це відбувається тільки на третю добу.

Як після одноденного сеансу, так і після 3-годинного сеансу гіпоксії спостерігається активація використання білкових субстратів в енергетичному обміні через тиждень після сеансів, яка закінчується через 2 тижні.

3.1.2 Динаміка змін концентрації глюкози в крові в періоді відновлення після гострої гіпоксії

Зміни вуглеводного обміну в певній мірі характеризує динаміка змін рівня глюкози в крові тварин. Після одноденного підйому лише на третю добу виявлено достовірне зниження глікемії ($P < 0.05$, рис. 3.2), яка потім достовірно підвищувалася на п'яту добу ($P < 0.05$)

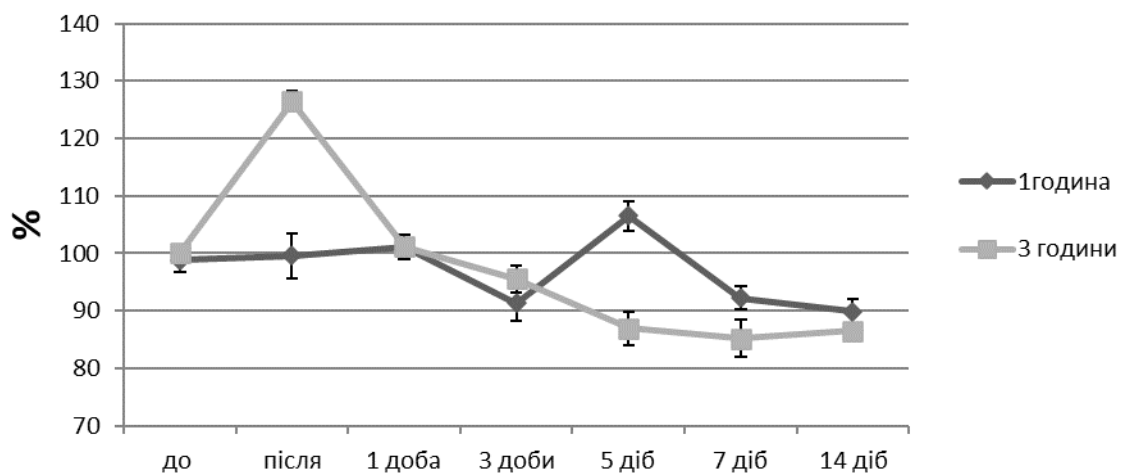


Рисунок 3.2. – Зміни рівня глюкози у крові щурів під час періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості

У терміни 7 і 14 днів спостерігається достовірне зниження глюкози в крові відносно 5-ої доби ($P < 0.05$).

Після тригодинної гіпоксії спостерігалася інша динаміка змін глюкози в крові (рис. 3.2). Відразу після одноразового підйому реєструвалася виражена гіперглікемія. Через добу відбувалося повернення показників до вихідного рівня, а в подальшому рівень глюкози в крові залишався постійно зниженим.

Таким чином, встановлені принципові відмінності в реакції вуглеводного обміну на помірну гіпоксію різної тривалості. Відразу після 3-годинної гіпоксії можна побачити розвиток гіперглікемічної реакції, яка в періоді відновлення змінюється на незначну гіпоглікемію. При одногодинній гіпоксії гіперглікемічна реакція не розвивається, тим не менш, деякі коливання рівня глюкози спостерігаються на третю й п'яту добу, після чого також спостерігається гіпоглікемічна реакція. З цих даних можна зробити висновок, що, незважаючи на відсутність гіперглікемічної реакції, у тварин першої групи все ж мають місце порушення вуглеводного обміну, про що свідчить гіпоглікемія і зміни дихального коефіцієнта.

3.1.3 Зміни температури тіла у періоді відновлення після гострої гіпоксії різної тривалості.

Відразу після одногодинної помірної гіпоксії температура тіла (T_t) достовірно знижувалася (рис. 3.4). На п'яту добу відбувалося відновлення T_t до вихідного рівня, однак потім показники знову достовірно знижувалися.

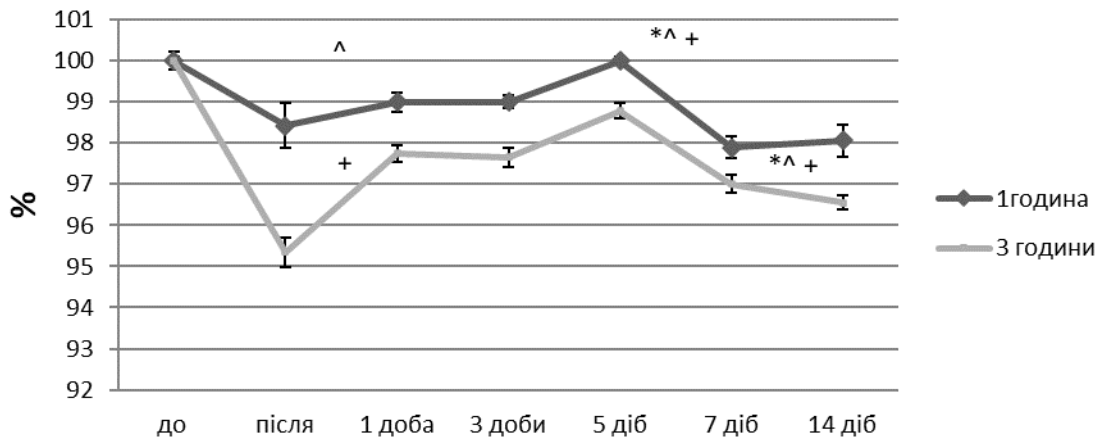


Рисунок 3.2. – Зміни ректальної температури у щурів під час періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості.

Динаміка T_t після тригодинного підйому в барокамері нагадує за своїм профілем таку після одногодинного підйому, але має свої особливості. Основна відмінність спостерігалася відразу після підйому: T_t щурів знижується більш значно (рис. 3.3). Також виявляли більш значне відновлення зростання T_t через добу після підйому.

Таким чином, зміни T_t після одно- і тригодинного підйому характеризуються зниженням відразу після підйому (більш вираженим після 3-годинного підйому), це зниження тримається до третьої доби. На п'яту добу відбувається підвищення T_t : в групі після 1 годинного підйому - до вихідного рівня, а в групі після 3-годинного підйому, повного відновлення не відбувається, але обидві групи вирівнюються за цим показником. Надалі, на 7 і 14 добу спостерігається достовірне зниження T_t в обох групах, і групи достовірно не відрізняються одна від одної.

3.1.4 Зміни об'ємно-часових показників дихання у періоді відновлення після гострої гіпоксії

Хвилинний об'єм дихання після одногодинної гіпоксії мав наступну динаміку: відразу після підйому в барокамері він достовірно знизився,

проте вже через добу можна побачити достовірне збільшення дихального об'єму, з максимумом на 7 добу після гострої гіпоксії (рис. 3.4). Через 2 тижні відбувалася нормалізація \dot{V}_E .

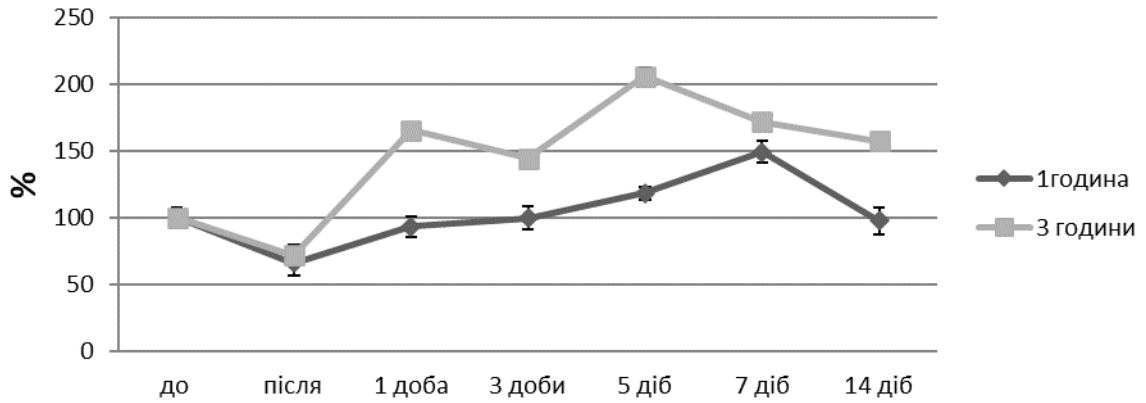


Рисунок 3.3 – Хвилинний об'єм дихання протягом періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості.

Підвищення хвилинного об'єму дихання супроводжувалося збільшенням дихального об'єму (рис. 3.5), який достовірно зростав через добу після підйому. При цьому максимальне підвищення дихального об'єму збігалось з максимумом \dot{V}_E на цьому добу.

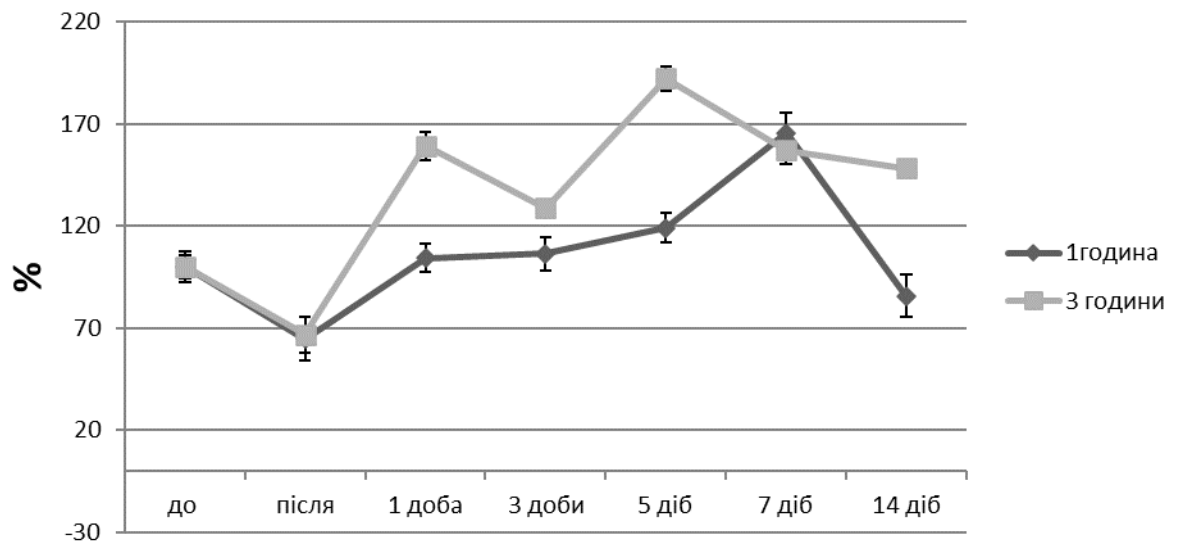


Рисунок 3.4 – Дихальний об'єм протягом періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості

Значних змін частоти дихання відразу після сеансу (Рис. 3.6) не виявлялося, однак через добу вона знизилася. Через 2 тижні спостерігалось достовірне підвищення частоти дихання щодо даних, отриманих через добу і через тиждень після «підйому» в барокамері.

Таким чином, відмічалася перебудова патерну дихання відразу після одногодинного сеансу в барокамері, що характеризувалася зниженням \dot{V}_E переважно за рахунок зниження V_T , при цьому частота дихання істотно не змінювалася. Через добу після сеансу гіпоксії спостерігали зростання V_T і збільшення \dot{V}_E , не зважаючи на зменшення частоти дихання. На цьому добу ми бачимо початок нової зворотної перебудови патерну дихання, яка супроводжувалася збільшенням \dot{V}_E за рахунок зростання V_T і тенденції до зниження частоти дихання, а вже на 14 добу відбувається зниження V_T і зростання f .

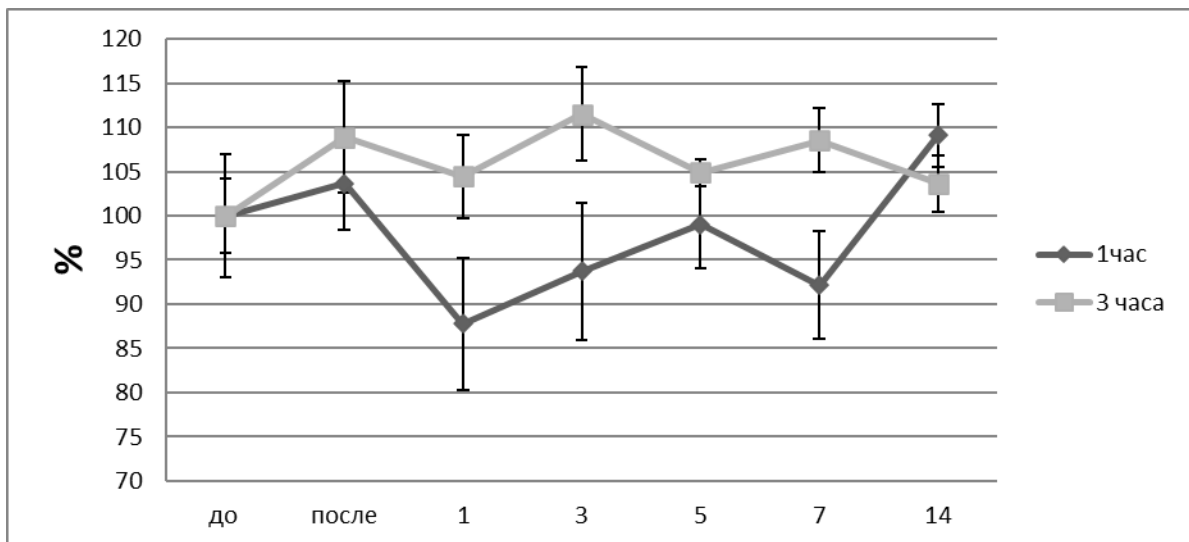


Рисунок 3.5 – Частота дихання протягом періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості

Відразу після тригодинної гіпобаричної гіпоксії спостерігали зміни, подібні таким, що відбувалися після 1-годинної гіпоксії. На рис. 3.4. можна побачити достовірне зниження \dot{V}_E відразу після сеансу гіпоксії.

Через добу спостерігали значне достовірне підвищення \dot{V}_E , цей рівень вентиляції легень зберігався і на третю добу після сеансу в барокамері. На п'яту добу після сеансу відбувалося значне зростання \dot{V}_E як щодо вихідних даних, так і щодо 3 доби. Через тиждень спостерігали виражену тенденцію до зниження \dot{V}_E відносно 5-ї доби, яке стає достовірним через два тижні після сеансу. Тим не менш, через тиждень і 2 тижні після сеансу гіпоксії, \dot{V}_E залишається достовірно вище вихідного.

Таким чином, після одногодинного сеансу спостерігається зниження хвилинного об'єму дихання, за рахунок зниження глибини дихання одразу після сеансу гострої гіпоксії. Через добу підвищувалася глибина, частота дихання і хвилинний об'єм дихання зростав до вихідного рівня. На п'яту і особливо на сьому добу спостерігалось зростання вентиляції легень за рахунок глибини дихання і тенденції до зменшення частоти дихання. Через 2 тижні спостерігалось зменшення вентиляції легень до вихідного рівня за рахунок зменшення глибини дихання і підвищення частоти дихання. Одержані дані свідчать про наявність двох перебудов патерну дихання: в перші дні після сеансу гострої одногодинної гіпоксії і на другому тижні після сеансу гіпоксії.

Зміни \dot{V}_E після 3-годинного підйому, передусім, пов'язані з V_T (рис. 3.5), динаміка змін якого повністю аналогічна динаміці зміни \dot{V}_E , але не частоти дихання. Достовірних відмінностей частоти дихання в динаміці після підйому не виявлено (див. рис. 3.6).

Зміни вентиляції після 3 годинного підйому в початковій фазі нагадують динаміку \dot{V}_E після 1 годинного підйому. Проте вже через добу, вентиляція збільшується більш значно, а перебудова дихання починається на п'яту добу, зниження на 7 добу не дуже велике, і \dot{V}_E залишається вищим на 14 добу, ніж у групі після одногодинного підйому.

Таким чином, динаміка змін вентиляції після 3 годинного підйому була більш виражена, ніж після одногодинного підйому, можливо, внаслідок

більш тривалого гіпоксичного стимулу, з одного боку, і більш значного пошкодження тканин легень після гіпоксії, суттєвого кисневого боргу, ліквідація якого вимагає додаткових витрат кисню і напруження систем його доставки, з іншого боку.

Які ж механізми лежать в основі цих змін патерну дихання?

Поглиблений аналіз дихальної кривої і часових інтервалів, дозволяє з'ясувати біомеханічні зміни в легенях, які можуть бути в основі формування патерну дихання.

Перш за все, звернемо увагу на часові показники дихального циклу. Відомо, що відношення часу вдиху до загальної тривалості дихального циклу (його прийнято називати «корисний цикл»), відображає «центральный вплив» на патерн дихання, оскільки, вдих здійснюється активно, а видих - пасивно. Тому подовження тривалості вдиху свідчить про збільшення центрального впливу на патерн дихання.

Вже відразу після сеансу одноденної гіпоксії спостерігається збільшення «корисного циклу», з одночасним укороченням T_I/T_{tot} (табл. 3.2). Воно стає через добу після підйому достовірно вище вихідного і лише на п'яту добу спостерігається тенденція до зниження цього співвідношення, через тиждень і два тижні, відмінностей, в порівнянні з вихідними даними, не спостерігається.

Інформативною величиною, яка відображає центральну імпульсну активність (ЦІА), є середня швидкість потоку повітря на вдиху (V_T/T_I). Оскільки неодмінною умовою активності дихальних нейронів є наявність тонічного входу – надходження аферентної імпульсації від хеморецепторів, що визначають рівень ЦІА, то цей показник також відображає інтенсивність хеморецепторної стимуляції дихання - так званого «драйву» [399]. Можна побачити (див. табл. 3.2), що відразу після сеансу гіпоксії спостерігається зниження «драйву» і середнього експіраторного потоку відносно вихідного. Через добу спостерігається відновлення «драйву» до вихідного рівня, при цьому підвищення

експіраторного потоку більш виражено, і його рівень достовірно вищий, ніж рівень інспіраторного потоку одразу після сеансу і через на 1-3 доби. На п'яту і сьому добу спостерігається зростання як інспіраторного, так і експіраторного потоків з максимумом на 7 добу, який достовірно вище вихідних даних як інспіраторного, так і експіраторного потоків.

При аналізі цих показників після 3-годинного підйому в барокамері, можна побачити, що динаміка змін співвідношень часу вдиху до часу видиху (таб. 3.3), має відмінності. Перш за все, відбувається більш різке збільшення «корисного циклу» відразу після сеансу, яке зберігається через добу після підйому, а на 3 добу показники вірогідно знижуються. На п'яту добу можна побачити знову зростання T_i/T_T , а на 7 і 14 добу - повне відновлення показників до вихідного рівня.

Зміни інспіраторного і експіраторного потоку так само мали свої особливості (див. табл. 3.3), які віддзеркалювалися у більш значному падінні інспіраторного і експіраторного потоків відразу після сеансу 3-годинної гіпоксії та вирівнювання їх до вихідного рівня через добу. При цьому експіраторний потік, як і при одногодинній гіпоксії, зростав більш значно. Проте, значне збільшення інспіраторного і експіраторного потоків спостерігається не на 7 добу, як після одногодинній гіпоксії, а на 5-ту. На сьому добу ми бачимо зниження інспіраторного і експіраторного потоків. При цьому рівень інспіраторного і експіраторного потоків залишається достовірно вище вихідних даних. На чотирнадцятий день ми не спостерігали значних змін даного показника.

Таблиця 3.2 – Об’ємно-часові показники дихання під час періоду відновлення після одногодинної гіпобаричної гіпоксії * P<0,05

	до сеансу	після сеансу	1 доба	3 доби	5 діб	7 діб
T_I	100,00 ± 7,66	105,89 ± 6,36	126,42 ± 6,61*	127,14 ± 6,65*	102,35 ± 2,95	106,61 ± 4,55
T_E	100,00 ± 5,91	95,73 ± 4,90	102,96 ± 4,71	104,60 ± 6,50	87,45 ± 3,49*	104,86 ± 6,31
$d\dot{V}_I/dt$	100,00 ± 6,99	84,61 ± 8,93	111,43 ± 10,78	117,76 ± 18,17	142,97 ± 4,00*	181,58 ± 12,05*
$d\dot{V}_E/dt$	100,00 ± 7,98	91,79 ± 11,92	105,51 ± 10,73	92,33 ± 24,19	162,72 ± 5,98*	156,58 ± 11,98*
VT	100,00 ± 5,81	64,45 ± 10,69*	104,11 ± 6,97	106,39 ± 8,15	119,05 ± 7,34	165,67 ± 9,62*
T_I/T_E	100,00 ± 5,77	108,48 ± 2,97	120,38 ± 3,43*	120,20 ± 3,14*	116,45 ± 3,05*	105,24 ± 7,08
T_I/T_{tot}	100,00 ± 2,75	105,00 ± 1,39	110,03 ± 1,60	110,05 ± 1,42	108,55 ± 1,25	101,97 ± 3,17
T_E/T_{tot}	100,00 ± 2,73	95,03 ± 1,53	90,05 ± 1,94	90,02 ± 1,72	91,51 ± 1,48	98,05 ± 3,27
\dot{V}_{Ipic}	100,00 ± 2,93	79,55 ± 8,37*	119,89 ± 6,15*	120,04 ± 7,44*	146,00 ± 5,10*	204,80 ± 7,81*
\dot{V}_{Epic}	100,00 ± 2,14	98,54 ± 10,36	110,56 ± 6,80	125,14 ± 8,26*	164,05 ± 6,97*	186,44 ± 10,61*
\bar{V}_I	100,00 ± 3,39	58,48 ± 8,56*	82,56 ± 6,46*	85,27 ± 8,57	112,75 ± 6,49	150,24 ± 8,76*
\bar{V}_E	100,00 ± 4,69	65,63 ± 10,09*	99,67 ± 6,43	100,98 ± 6,68	131,14 ± 5,40*	155,95 ± 9,91*

Таблиця 3.3 – Об’ємно-часові показники дихання під час періоду відновлення після тригодинної гіпобаричної гіпоксії * P<0,05

	до сеансу	після сеансу	1 доба	3 доби	5 діб	7 діб	14 діб
T_I	100,00±2,22	115,67 ± 5,72*	116,82 ± 3,71*	98,78 ± 2,66	111,18 ± 2,86	106,37 ± 2,07	108,00 ± 1,81
T_E	100,00±2,84	100,98 ± 3,57	101,64 ± 3,92	92,48 ± 2,09*	97,63 ± 2,62	106,54 ± 2,55	106,62 ± 3,24
T_I/T_E	100,00±3,42	111,90 ± 2,90*	113,80 ± 1,43*	105,81 ± 2,70	112,87 ± 2,58*	99,10 ± 2,06	101,32 ± 2,82
T_I/T_{tot}	100,00±1,75	105,73 ± 1,35	106,84 ± 0,68	103,01 ± 1,26	106,25 ± 1,12	99,86 ± 1,05	100,78 ± 1,57
T_E/T_{tot}	100,00±1,76	94,24 ± 1,52*	93,13 ± 0,78*	96,98 ± 1,34	93,72 ± 1,27	100,14 ± 1,05	99,22 ± 1,60
\dot{V}_{Ipic}	100,00±8,10	82,11 ± 7,88	172,32 ± 4,54*	156,49 ± 4,51*	221,44 ± 6,10*	188,10 ± 5,40*	182,18 ± 4,01
\dot{V}_{Epic}	100,00±6,20	84,19 ± 8,31	185,78 ± 3,96*	175,32 ± 3,15*	209,36 ± 4,73*	154,71 ± 7,03*	156,51 ± 2,43
\bar{V}_I	100,00±8,50	59,38 ± 8,10*	132,78 ± 4,00*	128,94 ± 3,14*	173,25 ± 6,43*	146,62 ± 6,93*	136,12 ± 3,34
\bar{V}_E	100,00±9,56	65,28 ± 8,37*	149,53 ± 3,67*	136,12 ± 4,58*	192,47 ± 5,81*	143,06 ± 6,13*	137,00 ± 4,35
$\Delta\dot{V}_I/\Delta t$	100,00±5,59	101,08 ± 7,48	115,26 ± 10,18	105,10 ± 12,49	150,06 ± 7,85*	128,41 ± 6,31*	119,66 ± 4,42
$\Delta\dot{V}_E/\Delta t$	100,00±7,86	101,21 ± 6,86	120,61 ± 11,64	92,98 ± 18,30	180,49 ± 7,99*	131,02 ± 5,98*	129,31 ± 2,61

Таким чином, періоди відновлення після одногодинного і тригодинного сеансів гіпобаричної гіпоксії мали як загальні риси, так і свої особливості. Схожими були реакції відразу після підйому в барокамері, однак після одногодинного підйому реакції були менш вираженими. Це пов'язано, очевидно, з більш м'якою хеморецепторною стимуляцією дихання. В той же час, після 3-годинного підйому, ми бачимо відразу як більш виражену реакцію, так і більш активну реакцію дихання в періоді відновлення. З цього можна дійти висновку про те, що чим сильніший гіпоксичний стимул, тим раніше відбувається відновлення. Тим не менш, до 2-тижневого терміну після 1-годинного підйому можна побачити повне відновлення «драйву». У цей же термін, після 3-годинного підйому повного відновлення «драйву» не спостерігається.

Для оцінки нерівномірності вентиляції легень ми використовували показники пікової швидкості на вдиху і на видиху і відношення пікової швидкості на вдиху і на видиху до середньої швидкості вдиху і видиху.

Можна констатувати, що відразу після впливу одногодинної гіпобаричної гіпоксії спостерігається достовірне зниження пікової швидкості на вдиху. Через добу після впливу гіпоксії швидкості на вдиху і на видиху вирівнюються в порівнянні з вихідними даними, а починаючи з 5 доби після впливу реєструвалося поступове зростання швидкостей вдиху і видиху з максимумом на 7 день, які достовірно вище вихідних. Зростання швидкості видиху спостерігається вже через добу після впливу гіпоксії, а швидкості вдиху - тільки на 5 добу. Внаслідок цього, на 3 та 5 добу швидкість вдиху була достовірно нижче швидкості видиху. Через 2 тижні відбувається повна нормалізацію швидкісних показників до вихідного рівня.

Досить чітку характеристику нерівномірності дихання дає відношення пікової швидкості до середньої швидкості інспіраторного і експіраторного потоків (Рис. 3.7). Даний показник характеризує нерівномірність

вентиляції легень і тонус бронхіол, його збільшення на вдиху і на видиху може свідчити про зростання опору диханню, зокрема аеродинамічного опору диханню.

Виявляється (див. табл. 3.2), що після одногодинного підйому в барокамері зміни співвідношення швидкостей на вдиху не змінилися, проте на видиху можна побачити значне збільшення співвідношення пікової і середньої швидкості потоку, що може свідчити про підвищення бронхіального опору на видиху. Через добу спостерігається достовірне зниження співвідношення швидкостей на видиху (практично до вихідного), і достовірне підвищення співвідношення швидкостей на вдиху у порівнянні з вихідними даними, що може свідчити як про форсоване збільшення хвилинного обсягу дихання, так і про рестриктивні порушення в легенях і, внаслідок цього, зростання опору диханню на вдиху. При цьому підвищений опір дихання, який ми спостерігали на видиху відразу після сеансу в барокамері, повністю редукується до початкового рівня і стає достовірно нижче співвідношення на вдиху. Надалі, співвідношення на вдиху достовірно підвищується на 7 добу відносно 5 доби, щоб на 14 добу достовірно знизитися практично до вихідного рівня. Співвідношення пікової середньої швидкості на видиху плавно підвищується до 5 діб, стаючи достовірно вище співвідношення на вдиху, а до 7 діб їх співвідношення вирівнюється. На чотирнадцяту добу, на відміну від співвідношення на вдиху, реєструвалася лише тенденція до зниження співвідношення швидкостей на видиху, хоча вона істотно не відрізняється від вихідних даних.

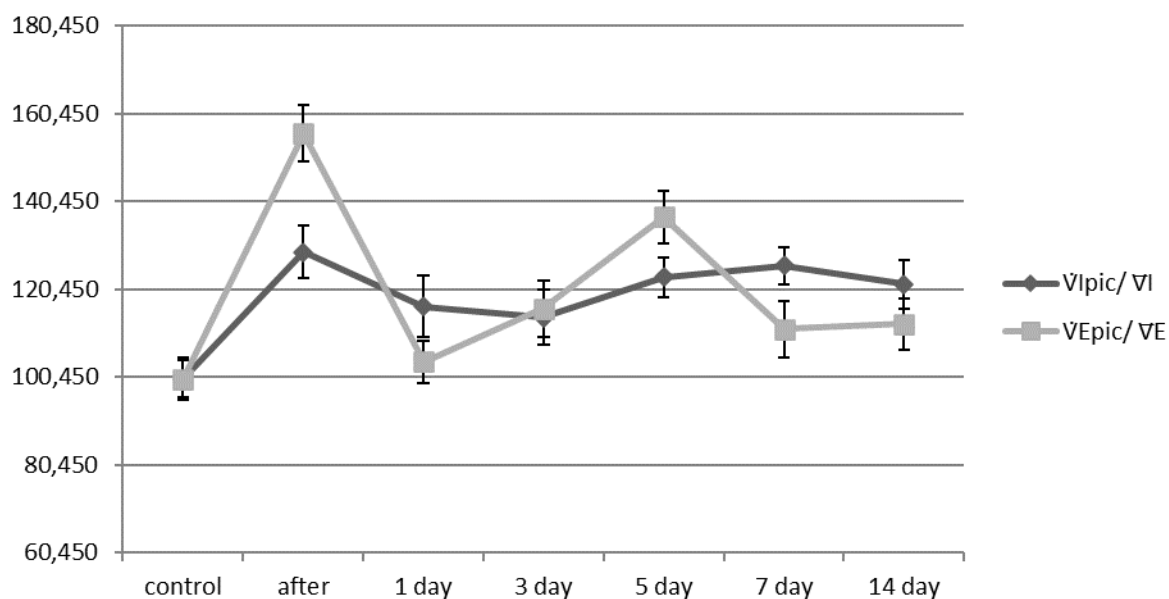


Рисунок 3.7 – Співвідношення пікової та середньої швидкості на вдиху та на видиху після односторонньої гіпобаричної гіпоксії.

При аналізі даних динаміки зміни пікових швидкостей, отриманих після 3-годинного підйому в барокамері (див. табл. 3.3) виявлено, що через добу достовірно зростають пікові швидкості як на вдиху, так і на видиху, причому пікова швидкість вдиху стає достовірно більше ніж пікова швидкість видиху. На п'яту добу відбувається зростання як пікової швидкості на вдиху, так і пікової швидкості видиху, однак зростання першої було вище, в результаті чого на 5 добу рівень швидкостей достовірно не відрізнявся один від одного. На 7 добу спостерігалось достовірне зниження як пікової швидкості вдиху, так і видиху щодо 5-ої доби, які тим не менш залишалися вище вихідних. Даний рівень пікових швидкостей зберігався і на 14 добу.

Співвідношення пікових швидкостей до середніх швидкостей на вдиху і на видиху після 3-годинного підйому представлено на рис. 3.8.

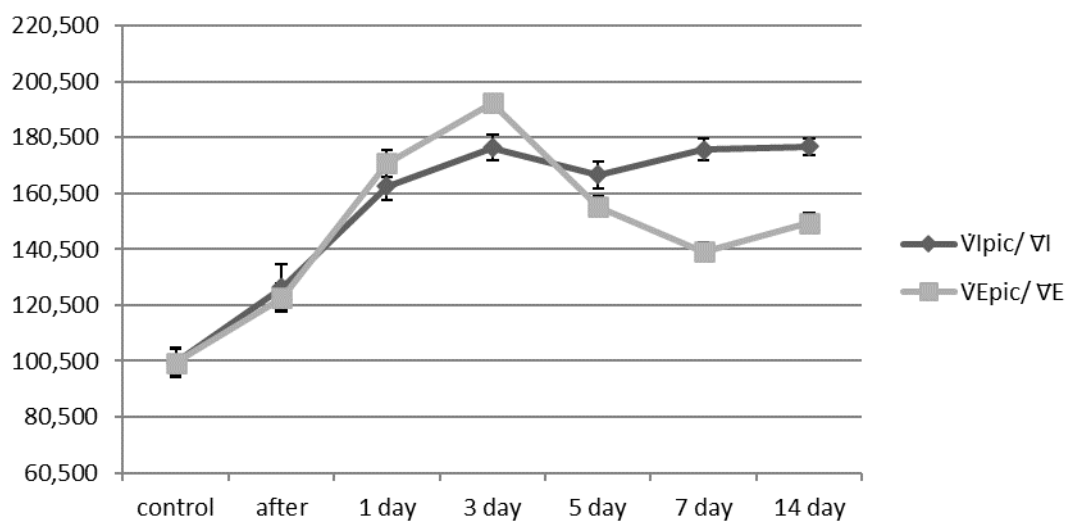


Рисунок 3.6 – Співвідношення пікової та середньої швидкості на вдиху та на видиху після тригодинної гіпобаричної гіпоксії

Спостерігається значне зростання цього співвідношення, як на вдиху, так і на видиху відразу після підйому. При цьому співвідношення пікової швидкості до середньої швидкості лінійно знижувалося з мінімумом на п'яту добу. Співвідношення на видиху до третьої доби достовірно не змінювалося, будучи на третю добу достовірно вище співвідношення на вдиху, а на п'яту падало до рівня співвідношення швидкостей на вдиху. З п'ятої по 14 добу рівень достовірно не змінювався, залишаючись достовірно вище вихідного на вдиху і на видиху.

Таким чином, зміни пікових швидкостей і співвідношення пікових швидкостей до середніх швидкостей на вдиху і на видиху після 1 і 3 годинної гіпобаричної гіпоксії також мали як подібні риси, так і свої відмінності. Після одногодинної гіпоксії можна побачити зміни, які реєструються перш за все на видиху, що побічно свідчить про підвищення нерівномірності дихання, пов'язаного з гіпоксичною вазоконстрикцією, і подальшою перебудовою об'ємно-часових показників дихання в першу добу і на 5-7 добу. Динаміка цих показників після 3 годинного підйому в барокамері, пов'язана не лише з гіпоксичною вазоконстрикцією, але і з

пошкодженнями в легенях, викликаними гіпоксією. Також це зумовлене з підвищенням навантаження на вентиляцію легенів, через більш потужну стимуляцію дихання в періоді відновлення після 3-годинної гіпоксії.

Дані про зміни біомеханічних властивостей легенів відображає показник dV/dt , який демонструє прискорення повітряного потоку в легенях, пов'язане з роботою дихальної мускулатури і з опором диханню.

Відразу після одногодинного підйому в барокамері (див. табл. 3.2) спостерігається тенденція до зниження dV/dt на вдиху, потім достовірне зростання його рівня на 1 добу після сеансу, подалі достовірне збільшення до 7 доби, а потім зниження на 14 добу до вихідного рівня. Динаміка цього показника на видиху мала дещо інший характер: істотних змін його до 3 діб після підйому не спостерігалось. На 5 добу він зростав, стаючи достовірно вище як вихідного рівня, так і рівня dV/dt на вдиху. На 7 добу величини обох показників вирівнювалися, а на 14 добу - достовірно знижувалися до вихідного рівня. Для того, щоб оцінити, як прискорення потоку відповідало дихальному об'єму, ми використовували співвідношення $dV/dt/V_T$, на вдиху і на видиху. Використання даного показника виправдане, оскільки воно дозволяє виключити чинник збільшення V_T у формуванні патерну дихання і залишити лише біомеханічні властивості легенів.

Можна побачити (див. табл. 3.2), що суттєвих достовірних змін dV/dt на вдиху не спостерігається практично на всіх часових інтервалах спостереження. Зміни цього показника на видиху відразу після підйому в барокамері не відмічаються, проте вже через добу після сеансу гіпоксії спостерігається його достовірне зниження відносно вихідних даних, надалі можна побачити тільки достовірне підвищення показника $dV/dt/V_T$ на видиху після п'ятої доби, щодо рівня, який спостерігався після доби. На 7 та на 14 добу спостерігалось досягнення цим показником початкового рівня.

Таким чином, зміни показника dV/dt після одногодинного підйому були пов'язані в основному зі збільшенням вентиляції легенів у відновлювальному періоді, як показує аналіз співвідношення $dV/dt/V_T$. Достовірних змін співвідношення $dV/dt/V_T$ на вдиху не спостерігалось, а зміни на видиху через добу були пов'язані, в основному, зі зниженням цього співвідношення, що свідчить про зменшення прискорення дихального потоку, останнє, можливо, пов'язане із зменшенням опору на видиху у зв'язку з перебудовою дихального патерну в цей проміжок часу. Підвищення співвідношення $dV/dt/V_T$ на п'яту добу на видиху, можливо, пов'язане з підвищенням опору диханню на видиху при перебудові об'ємно-часових показників дихального циклу.

Після 3-годинного підйому в барокамері спостерігається наступна динаміка змін dV/dt (див. таб. 3.3). Через добу після підйому відмічається значне зростання dV/dt як на вдиху, так і на видиху. На третю добу достовірних змін цього показника не спостерігається щодо рівня після доби на вдиху і на видиху, але вони залишаються достовірно вище вихідного рівня. На 5 добу спостерігається збільшення dV/dt на вдиху відносно вихідних даних і більш значне зростання цього показника на видиху відносно 3 діби та вихідних даних. У підсумку, як і в групі після одногодинного підйому, спостерігається достовірне переважання dV/dt на видиху над dV/dt на вдиху. На 7 та 14 добу після підйому можна побачити плавне зниження dV/dt на вдиху і на видиху, причому на 14 добу вони залишаються підвищеними відносно вихідних даних, а dV/dt на вдиху достовірно вище dV/dt на видиху.

Зміна співвідношення $dV/dt/V_T$ на вдиху і на видиху представлені на рис. 3.9, 3.10.

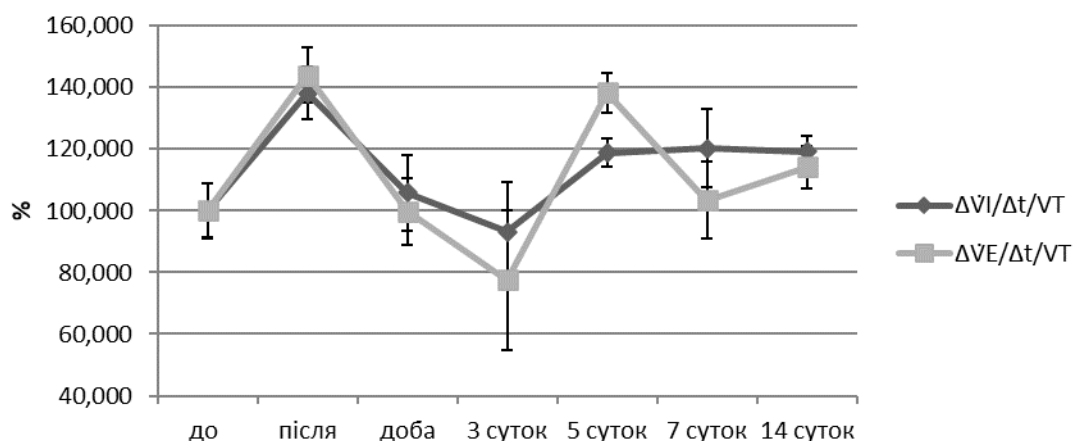


Рисунок 3.7 – Зміни питомого прискорення повітряного потоку ($dV/dt/V_T$) після одногодинної гіпобаричної гіпоксії

Відразу після сеансу в барокамері можна відмітити значне підвищення даного показника на вдиху і на видиху. Надалі, через 1 добу і на 3 добу після підйому, вони знижуються до вихідного рівня. На 5 добу співвідношення $dV/dt/V_T$ на видиху стає достовірно вище вихідних даних і $dV/dt/V_T$ на вдиху. І хоча воно плавно знижується на 7 і на 14 добу, тим не менше, залишається достовірно вище вихідних даних, а $dV/dt/V_T$ на вдиху достовірно не відрізняється від вихідних даних.

Таким чином, можна констатувати, що як після 1-годинного, так і після 3-годинного підйому, dV/dt на вдиху і на видиху істотно не змінюються. Але при 3-годинному підйомі в цей термін відмічається значне зростання співвідношення $dV/dt/V_T$, що вказує на підвищені зусилля легеневої мускулатури по здійсненню вдиху і видиху внаслідок значно збільшеного опору диханню.

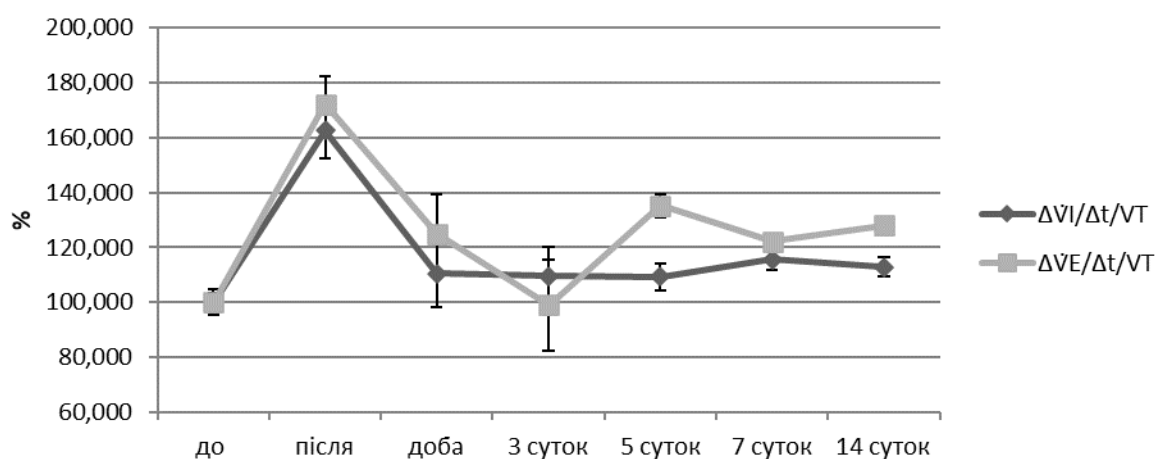


Рисунок 3.10 – Зміни питомого прискорення повітряного потоку ($dV/dt/V_T$) після трьохчасової гіпобаричної гіпоксії.

Надалі спостерігається зростання dV/dt з максимумом на 5 добу. Співвідношення ж $dV/dt/V_T$ вже на 1-3 добу знижуються на вдиху і на видиху.

Таким чином, вони достовірно не відрізняються від вихідного рівня. Співвідношення $dV/dt/V_T$ на всіх термінах не змінюється, а dV/dt на видиху зростає, як і при однодинній гіпоксії на 5 добу, і залишається достовірно підвищеним на 7 і 14 добу. На відміну від 1 годинного підйому, при 3- годинному підйомі можна побачити значно більш виражену реакцію dV/dt і відношення $dV/dt/V_T$, проте повного відновлення цих показників не спостерігається.

3.5 Динаміка змін альвеолярної концентрації респіраторних газів і ефективності альвеолярної вентиляції легень в періоді відновлення після гострої гіпоксії

Для оцінки процесів змішування респіраторних газів до і після однодинної і 3-годинної гіпоксії проаналізовано динаміку змін альвеолярної концентрації O_2 і CO_2 .

Відразу після одногодинного підйому в барокамері (рис. 3.12), відмічається достовірне підвищення концентрації кисню на тлі падіння альвеолярної концентрації вуглекислого газу, у порівнянні з вихідними даними. Через добу парціальний тиск P_{O_2} і P_{CO_2} в альвеолах частково нормалізується. На 3 добу знову виявляли достовірне підвищення парціального тиску P_{O_2} і лише тенденцію до зниження P_{CO_2} .

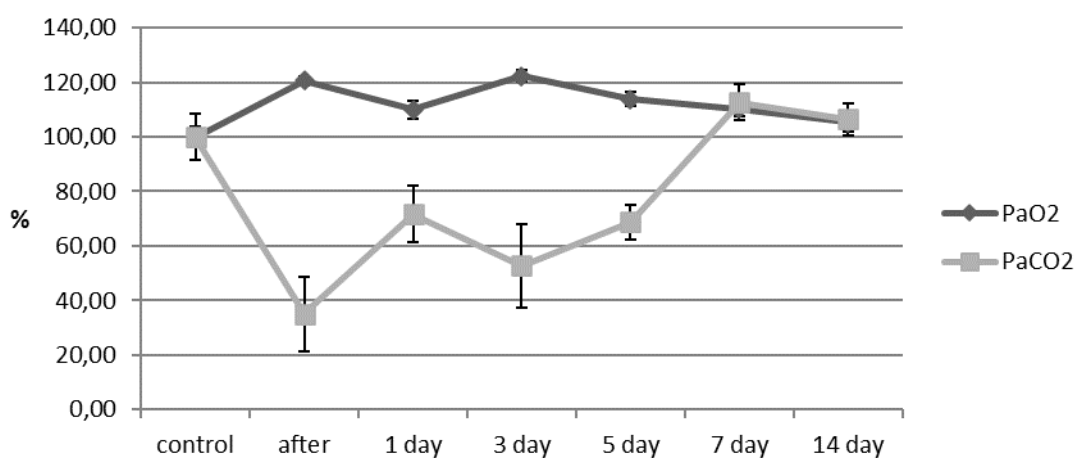


Рисунок 3.11 – Парціальний тиск газів в альвеолах легень після одногодинної гіпобаричної гіпоксії

Надалі відбувалося плавне достовірне зниження парціального тиску O_2 , в порівнянні з 3 добою, при цьому воно достовірно не відрізнялося від вихідного рівня. Підвищення P_{CO_2} носило ступінчастий характер, показники достовірно зросли на 7-14 добу.

Зміни парціального тиску газів в альвеолах легенів після 3-годинної гіпоксії (рис. 3.12) характеризувалися подібною ж динамікою. Однак були і відмічені особливості: після впливу не спостерігалось достовірного підвищення парціального тиску O_2 і зниження парціального тиску CO_2 щодо початкового рівня. Через добу після підйому в барокамері ці зміни зберігалися.

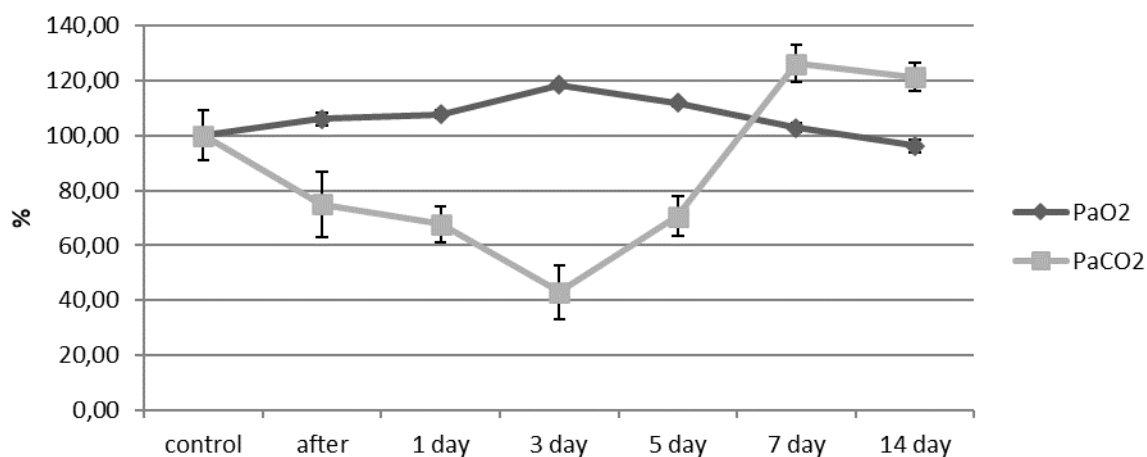


Рисунок 3.8 – Парціальний тиск в альвеолах легень після тригодинної гіпобаричної гіпоксії.

На 3 добу можна побачити подальше (максимальне) підвищення парціального тиску O_2 в альвеолах і зниження парціального тиску CO_2 . Потім спостерігається плавне лінійне зниження парціального тиску кисню в альвеолах до 14 діб з досягненням вихідного рівня. Підвищення парціального тиску CO_2 до вихідного рівня фіксували вже після 7 діб.

Таким чином, після одногодинного і тригодинного підйомів в барокамері спостерігається синдром гіпервентиляції альвеол, більш виражений після 3-годинного підйому. При цьому нормалізація концентрацій альвеолярних газів до вихідного рівня після 3 діб відбувалася однаково: кисень плавно лінійно зменшувався до вихідного рівня на 14 добу, а концентрація вуглекислого газу змінювалася ступінчасто і нормалізувалася на 7 добу після підйому.

Динаміка змін альвеолярної вентиляції (рис. 3.13) нагадувала таку при змінах хвилинного об'єму дихання (див. рис. 3.4).

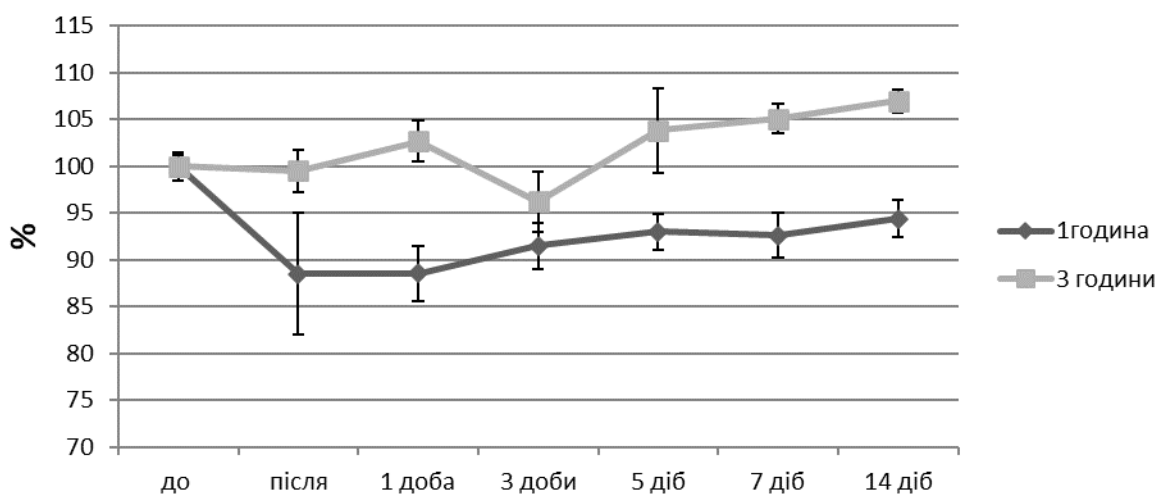


Рис. 3.9. Альвеолярна вентиляція під час періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості.

Тим не менш, показник співвідношення альвеолярна вентиляція/хвилинний об'єм дихання (рис. 3.14), який оцінює ефективність вентиляції, в період після підйому в барокамері мав наступну динаміку: відразу після одноденного і трьохгодинного підйому він достовірно знижувався, через добу мав тенденцію до підвищення в обох групах, і вже достовірно не відрізнявся від початкового. На третю добу він достовірно знижувався в обох групах у порівнянні з вихідними даними. На 5 добу знижений рівень зберігся в групі після одноденного підйому, а в групі після 3-годинного підйому спостерігалось достовірне підвищення співвідношення \dot{V}_A/\dot{V}_E . На 7 добу реєстрували вирівнювання співвідношення \dot{V}_A/\dot{V}_E в обох групах, а на 14 добу показники вірогідно знижувалися у 1 групі і продовжували зростати у 2-й.

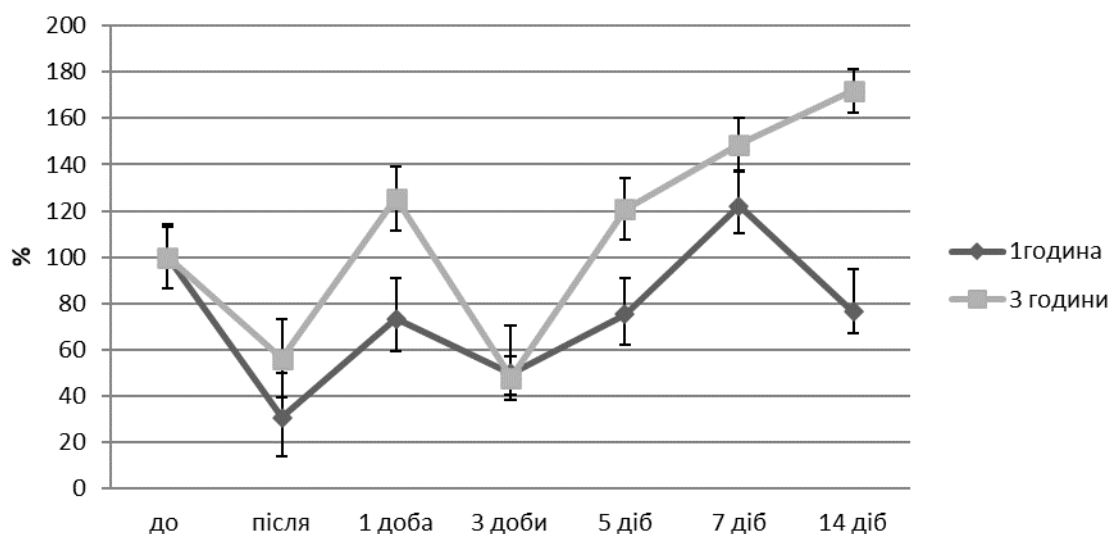


Рис. 3.10. Співвідношення альвеолярна вентиляція/хвилиний об'єм дихання під час періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості.

Таким чином, зміни альвеолярної вентиляції відповідали змінам хвилиного об'єму дихання, однак після гострої гіпоксії у барокамері спостерігалось зростання співвідношення \dot{V}_A/\dot{V}_E , на 1 і 3 добу воно знижувалося, що вказує на значні порушення вентиляції легень. На 7 добу цей рівень зберігся в групі після одногодинного підйому, а в групі після 3-годинного підйому відзначалося достовірно підвищення співвідношення \dot{V}_A/\dot{V}_E , що співпадало з перебудовою об'ємно-часових показників дихання в ці терміни. На 7 добу відбувалося вирівнювання цього співвідношення в обох групах.

Для оцінки ефективності вентиляції щодо газообміну ми використовували вентиляційний еквівалент Антоні, який показує, скільки мілілітрів повітря вдихає тварина для того, щоб спожити 1 мл кисню.

Визначено, що після 1- і 3-годинного підйому вентиляційний еквівалент достовірно значно зростає, що свідчить про суттєве порушення внутрішньолегового обміну респіраторних газів. Через добу в групі

після 1 годинного підйому спостерігається достовірне зниження вентиляційного еквівалента. У групі після 3 годинного підйому достовірних змін вентиляційного еквівалента не спостерігалось.

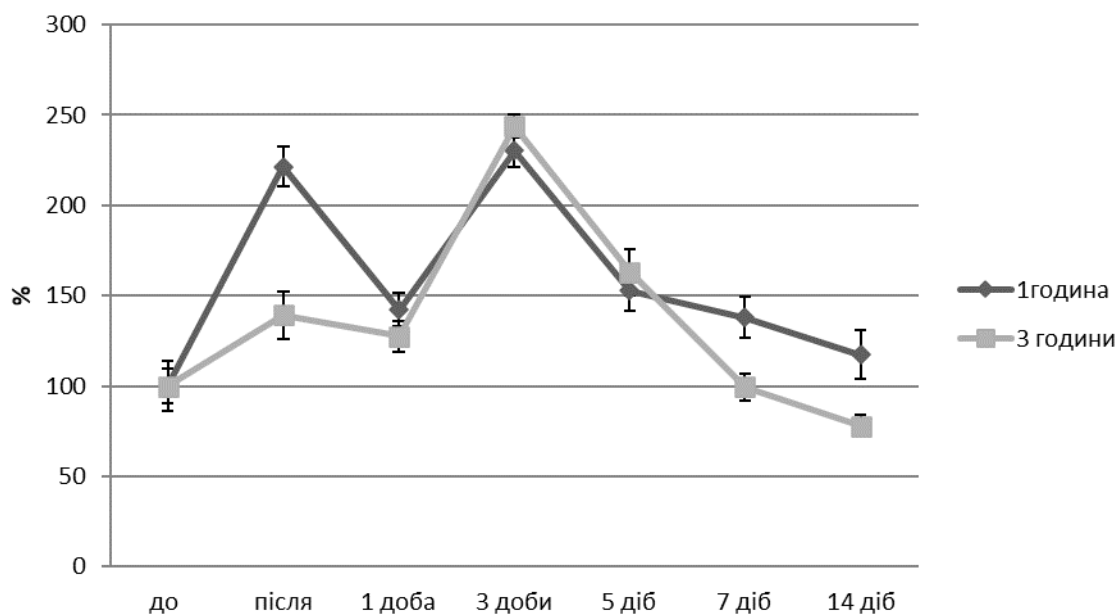


Рис. 3.11. Вентиляційний еквівалент під час періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості.

На третю добу після підйому в барокамері в обох групах після 1-і 3-годинного підйому констатовалося значне достовірне збільшення вентиляційного еквівалента щодо рівня після одної. На 5 добу після підйому і пізніше в обох групах показники прогресивно знижувалися, більш суттєво у групі після 3-годинного підйому. На 14 добу рівень цього показника у 1 групі нормалізувався, а у 2 групі став вірогідно нижчим за вихідний. Таким чином, зміни вентиляційного еквівалента свідчать про значне порушення ефективності вентиляції легень в обох групах. Однак, у групі після 3-годинного підйому, можна констатувати меншу динаміку змін цього показника до 3 доби, що вказує на більш значні порушення в легенях в цій фазі. Відновлення ефективності вентиляції спостерігається

на 14 добу, а в групі після 3-годинної вентиляції воно стає вищим за вихідний рівень.

Наступний показник, що характеризує ефективність вентиляції легенів, це кисневий ефект дихального циклу, який показує, скільки кисню поглинається легкими за один дихальний цикл. Цей показник непрямо віддзеркалює дифузійну властивість легень.

Можна відмітити (рис. 3.16), що відразу після сеансу в обох групах спостерігається достовірне значне падіння кисневого ефекту дихального циклу. Через добу після підйому спостерігається достовірне підвищення цього показника в обох групах. На 3 добу після барокамери спостерігається друга хвиля падіння кисневого ефекту дихального циклу, причому за рахунок більш вираженого зниження в групі після 3 годинного підйому, його рівень достовірно нижче, ніж у групі після 1 годинного підйому. На 5-7 добу можна побачити поступове відновлення цього показника в обох групах. На 14 добу в групі після одногодинної гіпоксії відбулося достовірне зниження кисневого ефекту дихального циклу, а після тригодинної гіпоксії він продовжував зростати.

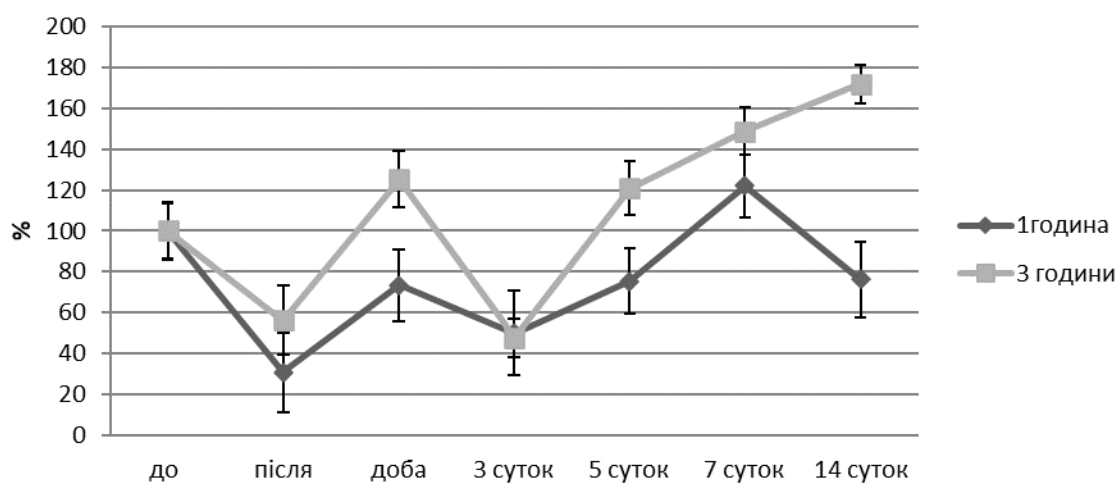


Рисунок 3.12 – Кисневий ефект дихального циклу під час періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості.

Таким чином, зниження кисневого ефекту дихального циклу відразу після сеансу в обох групах побічно відображає зниження дифузійної здатності легень за рахунок збільшення їх нерівномірності. Через добу після дії гіпоксії можна побачити підвищення цього показника, а на третю добу -другу хвилю зниження кисневого ефекту дихального циклу, більш виражену в групі після 3-годинної гіпоксії. На 5-14 добу відбувається відновлення цього показника, більш виражене в групі після 3-годинного підйому.

Додаткову характеристику ефективності внутрішньолегового газообміну дають показники доставки кисню в альвеоли легень (рис. 3.17) і екстракції кисню з альвеол легенів (рис. 3.18). Доставка кисню в альвеоли відразу після сеансу гіпоксії значно падає в обох групах. Надалі зміни транспорту кисню повторюють динаміку змін хвилинного об'єму вентиляції легень.

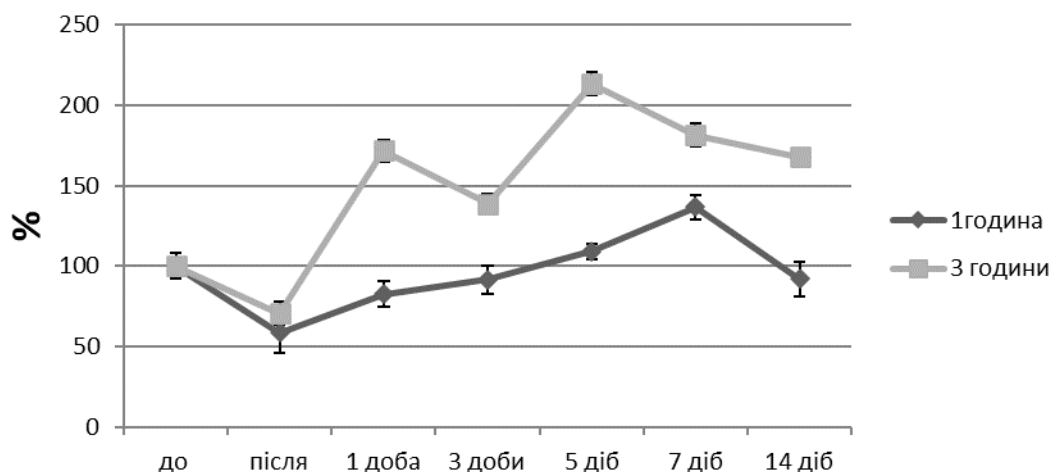


Рисунок 3.13 – Доставка кисню в альвеоли легень під час періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості

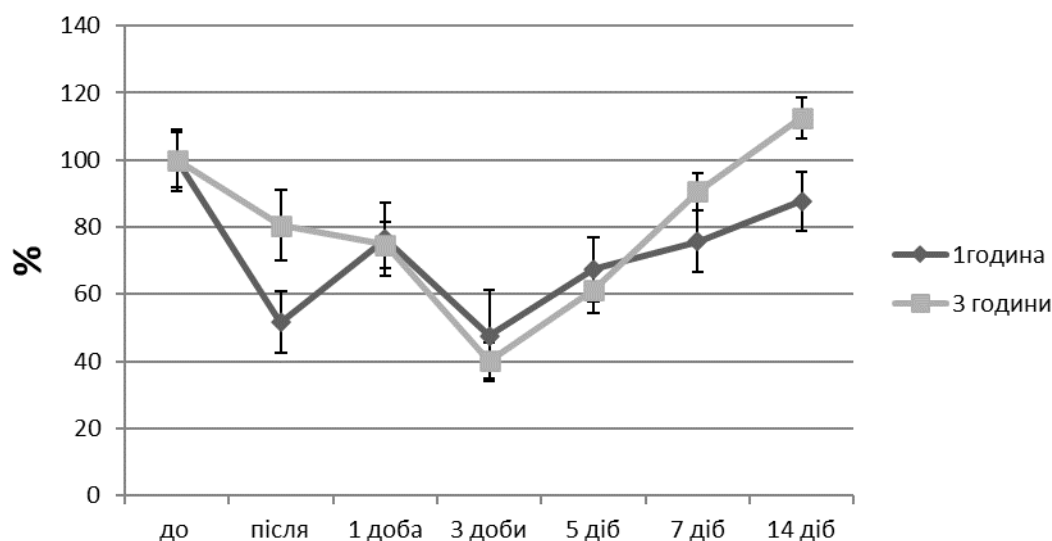


Рисунок 3.14 – Екстракція кисню з альвеол легень під час періоду відновлення після гіпобаричної гіпоксії різної тривалості.

Дещо по-іншому змінюється екстракція кисню з альвеол легень. Після одногодинної гіпобаричної гіпоксії спостерігається хвилеподібне зниження екстракції з двома мінімумами, відразу після сеансу і на 3 добу. Після цього спостерігається плавне відновлення екстракції O₂ до 14 діб. У групі після тригодинної гіпоксії зниження екстракції кисню з легень було плавним, з мінімумом на 3 добу. На відміну від 1-годинної гіпоксії, після тригодинної гіпоксії відразу після сеансу не спостерігалось різкого падіння екстракції, незважаючи на зниження доставки, і швидкість відновлення екстракції кисню на 7 і 14 добу була вищою.

Таким чином, можна зробити висновок, що відразу після сеансу гіпоксії спостерігається зниження доставки та екстракції кисню в альвеолах легень, більш виражені після одногодинної гіпоксії. Надалі, зміни були різними: після одногодинної гіпоксії, доставка плавно відновлюється до 7 діб, а на 14 добу нормалізується, що характеризує зміни у вентиляційній функції легень. Екстракція O₂, яка характеризує як метаболічні зміни, так і ефективність кровообігу, змінюється хвилеподібно. Після 3-годинного

підйому відмічався хвилеподібний надмірний ріст доставки O_2 в альвеоли на тлі дедалі нижчої екстракції кисню з альвеол легень, з мінімумом на 3 добу. Після 5 діб до 14 діб відбувається плавне відновлення екстракції O_2 з альвеол легень і зниження його доставки.

3.2. Морфологічні зміни в кардіореспіраторній системі у щурів після впливу гострої гіпоксії, як передумова виникнення гіпометаболічного стану.

Для оцінки впливу гострої 3-годинної гіпоксії 10% гіпоксії, ми дослідили, чи створюються в тканинах структурні передумови для виникнення гіпометаболічного стану. З метою порівняльного вивчення впливу гіпоксії різних режимів на гістоструктуру деяких внутрішніх органів щурів лінії Вістар було проведено морфологічне дослідження легень, печінки та міокарду (правого та лівого шлуночка серця).

Гістологічні дослідження препаратів показала, що гостра гіпоксія викликала найбільш виражені морфологічні зміни в усіх досліджуваних органах.

В легенях формувался комплекс структурних змін, що охоплював бронхіальне дерево та респіраторний відділ. Тканина легень характеризувалася нерівномірністю повітряності: емфізематозні локуси перемежались з локусами ателектазу. Значне пошкодження судинних стінок сприяло перибронхіальним та периваскулярним набрякам та геморагічному просяканню тканини легень (рис.3.19), що не відмічалось у контрольних інтактних тварин (рис.3.20). Вогнища надзвичайно тонких міжальвеолярних септ поєднувались з розвитком в них локальних потовщень за рахунок набряку та інфільтрації лімфоїдними елементами з

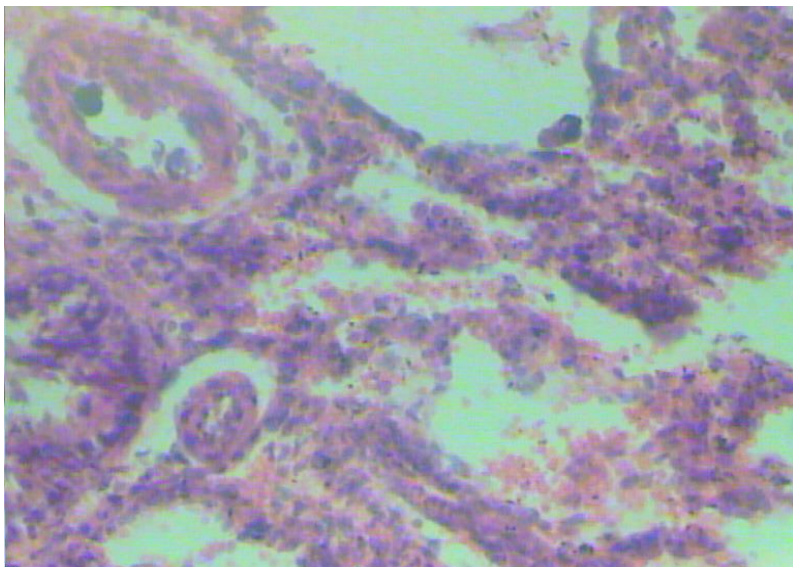


Рис.3.19. Периваскулярні та перибронхіальні набряки, потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок просякання їх лімфоїдними елементами зі значними домішками еритроцитів в легенях щура за умов гострої гіпоксії. Фарбування гематоксилін-еозіном. Об.*40, ок.*10.

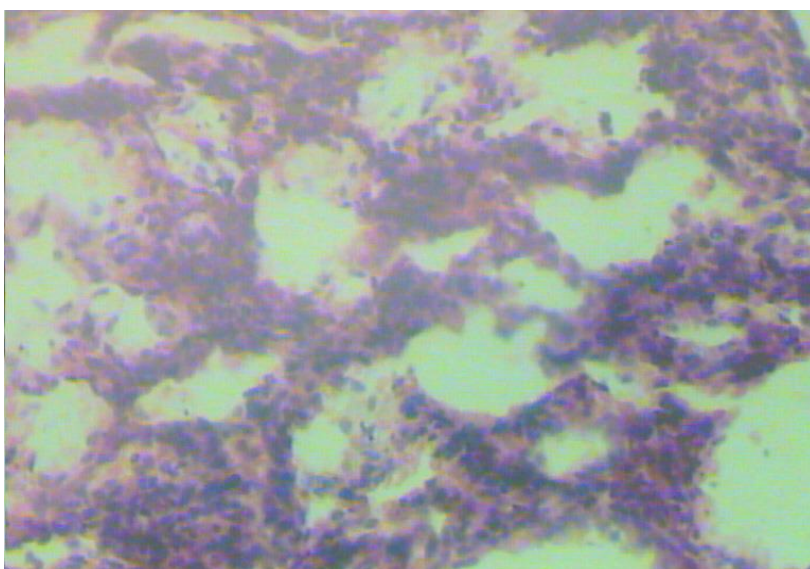


Рис.3.20. Повітряність легень збережена, помірне потовщення міжальвеолярних перегородок. Контрольна тварина. Фарбування гематоксилін-еозіном. Об.*20, ок.*10.

домішками окремих сегментоядерних лейкоцитів та поодиноких плазмоцитів.

Гостра гіпоксія викликала виражений набряк тканини печінки з різким розширенням навколосинусоїдних просторів, а також судин різних калібрів переважно периферичних зон печінкових ацинусів. Порухення судинних стінок проявлялось у проліферації та вогнищевій десквамації ендотеліоцитів. В просвітах окремих судин зустрічались поодинокі сегментоядерні лейкоцити та плазмоцити, що могло бути пов'язаним із розвитком запальних та імунних процесів. Спостерігалась паренхіматозна дистрофія різного ступеня вираженості - від помірної (дистрофічні та некробіотичні зміни клітин печінки) до значної з втратою трабекулярної будови, цитолітичними процесами та присутністю гепатоцитів у стадії некрозу та апоптозу (Рис.3.21).

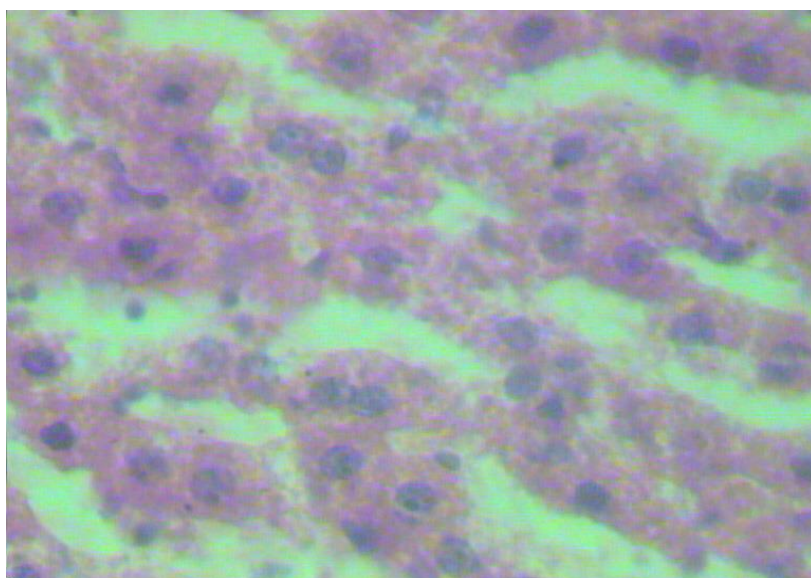


Рис.3.21. Виражена паренхіматозна дистрофія з апоптозом і некрозом окремих гепатоцитів на фоні порушення трабекулярної будови печінки щура за умов гострої гіпоксії. Фарбування гематоксилін-еозіном. Об.*40, ок.*10.

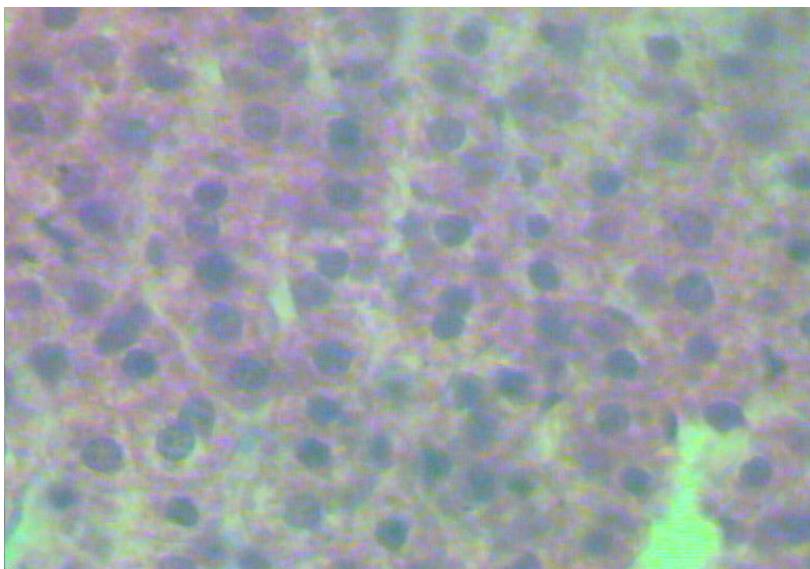


Рис.3.22. Незначна дистрофія гепатоцитів периферичних зон ацинусів в печінці контрольної тварини. Фарбування гематоксилін-еозіном. Об.*40, ок.*10.

При цьому у контрольних тварин відмічалася лише незначна дистрофія гепатоцитів периферичних зон ацинусів (Рис.3.22).

За умов гострої гіпоксії у міокарді реєстрували дисциркуляторні розлади, які проявлялися спазмом мілких артерій та артеріол, престазом і стазом, еритропедезом, периваскулярними набряками. Капіляри, венули та мілкі вени були різко розширені, повнокровні. В стінках судин відмічалось набрякання, проліферація та вогнищева десквамація ендотелію. Кардіоміоцити знаходились у стані зернистої та вакуольної паренхіматозної дистрофії з помірним порушенням поперечної та продольної посмугованості, вогнищами фрагментації, контрактурних порушень та некрозом окремих клітин (Рис.3.23), що було відсутнім у контрольних тварин (Рис.3.24).

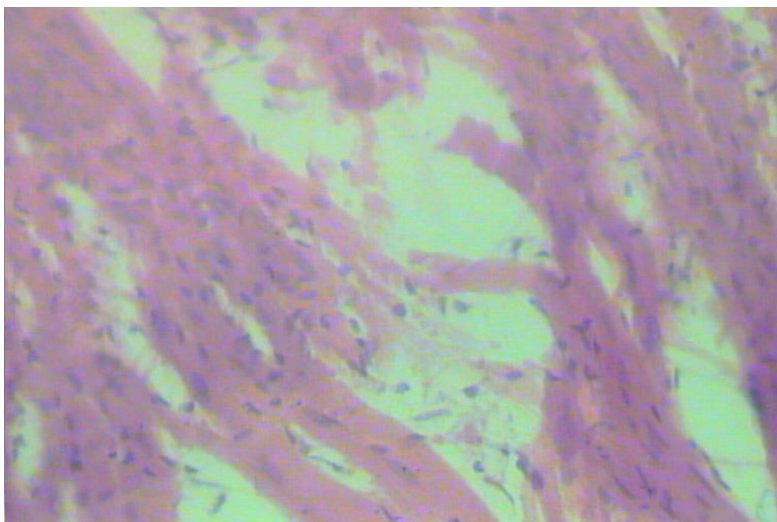


Рис.3.23. Розволокнення міокарду правого шлуночку з втратою контурування ядер деяких кардіоміоцитів за умов впливу гострої гіпоксії. В набряклій стромі міокарду спостерігаються еритроцити та поодинокі лейкоцити. Фарбування гематоксилін-еозином. Об.*40, ок.*10.

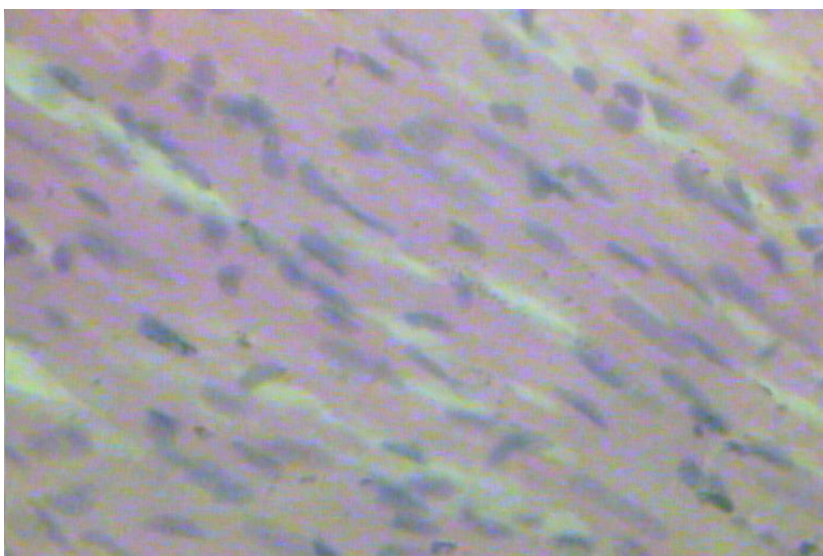


Рис. 3.24 Гістоструктура міокарду правого шлуночку контрольної тварини без особливостей, відмічається мономорфне забарвлення типових серцевих м'язових клітин. Фарбування гематоксилін-еозином. Об.*40, ок.*10.

Ступінь гістоструктурних порушень був більш виражений у лівому шлуночку (Рис.3.26). При цьому відмічалися токсичні зміни еритроцитів,

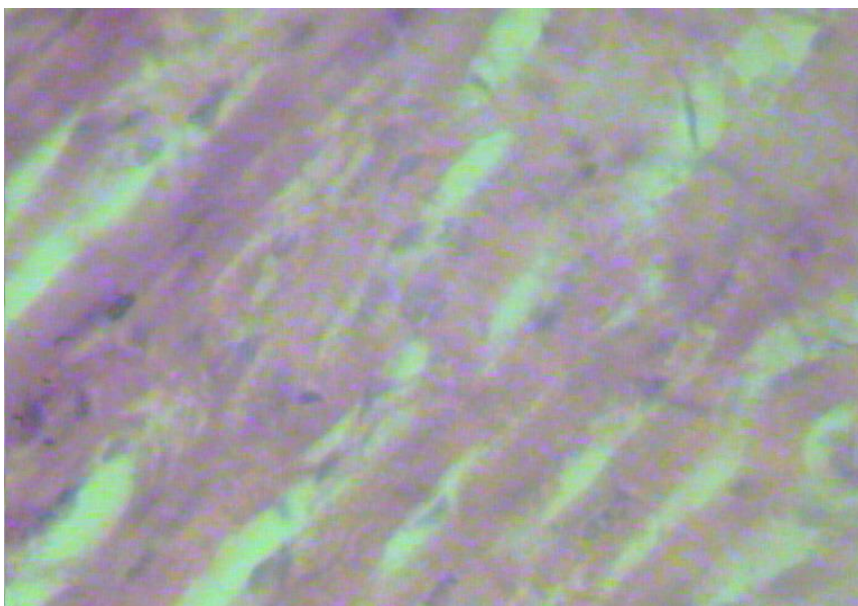


Рис.3.25. Дистрофічні зміни кардіоміоцитів лівого шлуночку з некротичними ознаками в окремих клітинах у набряклій стромі міокарду щура за умов впливу гострої гіпоксії. Фарбування гематоксилін-еозином. Об.*40, ок.*10.

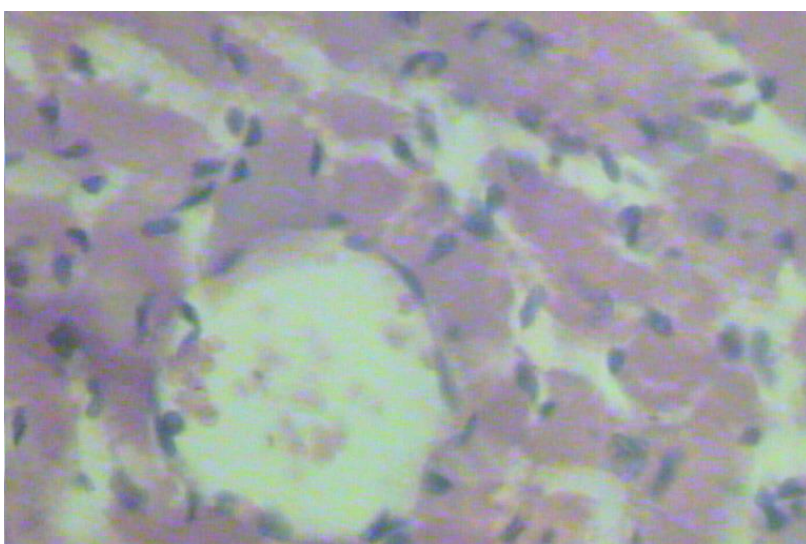


Рис.3.26. Помірний набряк та незначне повнокрів'я судин лівого шлуночка серця контрольної тварини. Фарбування гематоксилін-еозином. Об.*40, ок.*10.

анізохромія, незначна інфільтрація сегментоядерними лейкоцитами і плазмоцитами. В міокарді контрольних тварин виявлялися лише незначні порушення мікроциркуляторного русла (Рис.3.27).

Регенераторні процеси у міокарді за умов гострої гіпоксії були різко знижені у порівнянні з контрольною групою. Кількість клітин у стадії поділу на 1000 клітин у лівому і правому шлуночках серця становила: ЛШ - $0,38 \pm 0,08$ (в порівнянні до контролю $p < 0,001$), ПШ - $0,49 \pm 0,01$ (в порівнянні до контролю $p < 0,01$), різниця ПШ і ЛШ в межах групи не вірогідна.

Отримані нами морфологічні дані узгоджуються з результатами інших дослідників щодо вивчення впливу гіпоксії різного генезу на респіраторну і кардіоваскулярну систему (3,4,5,6). Дані наших досліджень показали, що гостра гіпоксія викликала дисциркуляторні порушення та розвиток цитолітичних та некротичних процесів різного ступеня вираженості. В свою чергу це призводило до інфільтрації всіх досліджуваних органів сегментоядерними лейкоцитами та поодинокими плазмоцитами, що свідчило про розвиток запальних та імунних процесів. Таким чином, при дії гострої важкої гіпоксії спостерігаються значні порушення в тканинах організму, що обумовлює виникнення захисного гіпометаболічного стану, про що непрямо свідчить зниження мітотичної активності у міокарді.

3.3 Вікові особливості реакції патерну дихання, альвеолярної вентиляції і газообміну на гостру гіпоксію у щурів: роль NO.

У людини та тварин серце і легені можуть знаходитися в умовах гострої або хронічної гіпоксії за різних обставин, в тому числі, при захворюваннях легень, ішемічній патології, при знаходженні в екстремальних або несприятливих умовах середовища (високогірна гіпоксія, вплив токсичних

факторів тощо). Однак зміни експресії iNOS у кардіореспіраторній системі після гострого гіпоксичного впливу та їх зв'язок зі змінами газообміну та патерну дихання мало досліджені.

Нами досліджено вплив гострої гіпоксії на індукцію білка iNOS у легенях та правому серці та функцію зовнішнього дихання у щурів різного віку.

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар віком 3 (ювенільні), 6 (молоді) та 12 місяців (зрілі). Тварин кожного віку поділяли на такі експериментальні групи: 1) контроль – інтактні щури (n=20); 2) щури, яких піддавали впливу гострої гіпобаричної гіпоксії («підйом» у барокамері на «висоту» 5600 м) протягом 3 год (n=20).

Встановлено, що у міокарді 3-місячних щурів експресія iNOS в контролі не визначається, а індукція є дуже слабкою (1-5% від показників у 6-місячних тварин). В групі щурів молодого віку (6 міс) було виявлено, що експресія iNOS у правому шлуночку є досить високою і зростає після 3-годинного гіпоксичного впливу (рис. 3.27). У 12-місячних тварин рівень експресії фермента в правому шлуночку був вдвічі меншим, а після впливу гіпоксії зменшувався у 2,5 рази. Експресія iNOS в легенях у молодих щурів була значно меншою порівняно з такою у міокарді, проте зростала у зрілих тварин. Вплив гіпоксії призводив до виразної індукції фермента у легенях.

Дослідження тварин різного віку дало змогу засвідчити існування значних відмінностей експресії білків протягом життя. Ювенільні тварини характеризуються мінімальною експресією і гіпоксичною індукцією iNOS. У молодих щурів експресія і індукція фермента у міокарді набуває найбільших значень, а у зрілих ці показники зменшуються. Це може бути пов'язано з віковим послабленням синтетичних процесів у міокарді і неможливістю розвитку достатньої реакції на вплив індуктора. В той же

час у легенях зрілих тварин відбувається зростання показників експресії, яке може мати компенсаторний характер, з огляду на зменшення ролі правого серця як джерела регуляторних факторів для пульмонарної циркуляції. Показано, що таке зростання експресії iNOS відбувається з віком і в центральній нервовій системі, нирках та судинній стінці артерій [4, 6, 13].

З огляду на результати визначення експресії iNOS, проведено вивчення iNOS-залежних змін фізіологічних показників у щурів 6- та 12-місячного віку. При аналізі одержаних результатів виявлено (табл.3.4), що негайно після завершення гіпоксичного сеансу споживання кисню є зниженням у молодих і зрілих тварин відносно контролю на 27 і 64% ($p < 0,05$) відповідно. Через добу спостерігали вирівнювання цих показників між групами за рахунок вірогідного подальшого зниження споживання кисню у молодих щурів. Зміни кисневого запиту організму суттєво впливали на показники патерну дихання. Вірогідно зменшувався хвилинний об'єм дихання (ХОБ) у 6- та 12-місячних щурів порівняно з контролем (на 26 і 48% відповідно). Відразу після гіпоксії у зрілих тварин це зменшення було вірогідно більшим (на 37%), ніж у молодих, проте через добу ці показники вирівнювалися. Зміни дихального об'єму (ДО) відповідали змінам вентиляції. Однак величина ДО одразу після гіпоксії знижувалася тільки у зрілих щурів (на 45%). Через добу спостерігали вірогідне зниження ДО у молодих тварин (на 30% відносно контролю) і вірогідне зростання ДО у зрілих – на 28% відносно стану після закінчення гіпоксичного сеансу. Частота дихання (ЧД) в цих групах змінювалася іншим чином: після гіпоксії мало місце вірогідне зниження показника на 29% у молодих тварин. Через добу показники у них відновлювались до рівня

	До гіпоксії		Після гіпоксії		Через добу після гіпоксії	
	6 міс	12 міс	6 міс	12 міс	6 міс	12 міс
Споживання кисню, мл/хв	3,64 ± 0,57	2,19 ± 0,40 [#]	2,67 ± 0,32	0,78 ± 0,07* [#]	1,05 ± 0,09*	1,06 ± 0,14*
Хвилиний об'єм дихання, мл/хв	194,77 ± 20,57	173,86 ± 26,32	144,73 ± 11,20	90,13 ± 5,74* [#]	134,17 ± 7,71*	113,38 ± 12,69
Частота дихання, хв-1	167,00 ± 6,28	152,17 ± 19,07	133,60 ± 8,69*	133,20 ± 9,98	164,00 ± 5,24	116,00 ± 7,46* [#]
Дихальний об'єм, мл	1,20 ± 0,14	1,32 ± 0,21	1,19 ± 0,16	0,73 ± 0,07* [#]	0,85 ± 0,07*	1,02 ± 0,11
Дихальний коефіцієнт	0,72 ± 0,03	0,81 ± 0,05	0,56 ± 0,04*	0,60 ± 0,06*	0,85 ± 0,03*	0,89 ± 0,03
Вентиляційний еквівалент, у.о.	58,77 ± 4,49	87,62 ± 8,24 [#]	11,78 ± 68,56	14,58* [#] ± 126,09	4,24* ± 126,67	7,87 ± 108,22
АВ/ХОД	0,61 ± 0,02	0,59 ± 0,02	0,56 ± 0,02	0,48 ± 0,04*	0,46 ± 0,02*	0,59 ± 0,03 [#]
Альвеолярна вентиляція, мл/хв	117,58 ± 11,52	104,78 ± 17,21	83,30 ± 7,42*	40,84 ± 1,59* [#]	60,72 ± 1,75*	63,51 ± 5,10
dV/dT	0,62 ± 0,06	0,70 ± 0,07	0,51 ± 0,04	0,35 ± 0,02* [#]	0,36 ± 0,02*	0,38 ± 0,04*

Таблиця 3.4 – Зміни показників патерну дихання і газообміну у щурів різного віку при впливі гострої гіпоксії (M±m)

* p<0,05 порівняно з показниками до гіпоксії;

$p < 0,05$ порівняно з показниками 6-місячних тварин

контролю, а у зрілих тварин продовжували знижуватися до рівня, вірогідно нижчого від контролю (на 24%). Альвеолярна вентиляція (АВ) в обох групах вірогідно знижувалася: на 29% у молодих щурів і значно більше, на 61% - у зрілих. Через добу АВ у молодих тварин редукувалася ще більше, на 48% відносно контролю, а у зрілих – виросла у 1,5 рази.

Показник dV/dT (прискорення потоку повітря на вдиху) після гіпоксії суттєво і вірогідно знижувався у зрілих тварин (на 50%). Протягом доби цей показник залишався сталим, тоді як у молодих тварин зменшився ще на 40 % відносно контролю і досяг рівня такого у зрілих щурів. Вентиляційний еквівалент Антоні (ВЕ, об'єм альвеолярного повітря, з якого споживається 1 мл кисню) відразу після гіпоксії також змінювався тільки у зрілих тварин, а сам е зростав на 44%. Через добу ВЕ вірогідно зростав (у 2,15 рази) у молодих тварин, а у зрілих суттєво не змінювався.

Таким чином, мають місце вікові відмінності у реакції системи дихання на гіпоксію. Дослідження газообміну свідчать, що у щурів розвивається гіпометаболічна реакція. Її розвиток більш швидкий і виразний у зрілому віці, він спостерігається безпосередньо під час гіпоксичного впливу і підтримується у відстроченому періоді. У молодих тварин гіпометаболічна реакція розвивається поступово і у відстроченому періоді поглиблюється. Оскільки іNOS індукується у молодих щурів протягом доби після гіпоксичного впливу, таке зменшення споживання кисню може бути пов'язано з гальмівною дією NO на функцію мітохондрій [3]. Таким же чином, зростання вихідних показників експресії іNOS у легенях тварин зрілого віку може бути підставою для зниження у цих тварин відповідних показників споживання кисню, а також пришвидшувати розвиток у них гіпометаболічної реакції на гіпоксію.

Зміни патерну дихання у тварин були тісно пов'язані зі змінами газообміну. Суттєвих вихідних відмінностей патерну дихання в цих групах, окрім ВЕ, не виявлялося, що свідчить про меншу ефективність дихання у зрілих тварин. Це може бути пов'язано з декількома причинами. По-перше, це зменшення еластичної тяги

легень при старінні сполучної тканини, внаслідок чого підвищується робота дихання по транспорту повітря до газообмінної зони; по-друге, з віком зменшується дифузійна властивість легень. Явище зростання експресії iNOS в легенях з віком може бути механізмом, спрямованим на компенсацію цих змін, насамперед за рахунок NO-залежного посилення легеневої перфузії та зменшення бронхіального тону. Після гіпоксичного впливу вікова реакція системи дихання більш суттєво відрізнялася: якщо в групі зрілих щурів відзначали максимальне зниження показників патерну дихання (ХОД, ДО, АВ та dV/dT) та газообміну (споживання кисню) відразу після гіпоксії і деяке підвищення їх за добу, то у молодих тварин спостерігалось їх поступове зниження протягом доби. Ця «прискорена» реакція у зрілих щурів також може бути пов'язана з дією iNOS, яка постійно експресована в легенях, тоді як у молодих тварин відповідне зростання експресії фермента відбувається пізніше.

Дещо по-іншому з віком змінювалася ЧД при гіпоксії. У зрілих тварин спостерігалось поступове зменшення показників, а у молодих тварин ЧД спочатку максимально знижувалася, а через добу зростала, що призводило до суттєвого росту ВЕ в цій групі та розвитку синдрому гіпервентиляції альвеол. Ці дані свідчать про ізовентиляторні зміни патерну дихання у тварин молодого віку. В той же час у зрілих тварин спостерігалися стеновентиляторні зміни патерну дихання, що вважається ознакою додаткового впливу на систему дихання метаболічних регуляторних факторів. Це узгоджується з нашим припущенням про участь індукцйбельних ферментів у регуляції функції системи дихання при гострій гіпоксії, насамперед, у тварин старшого віку.

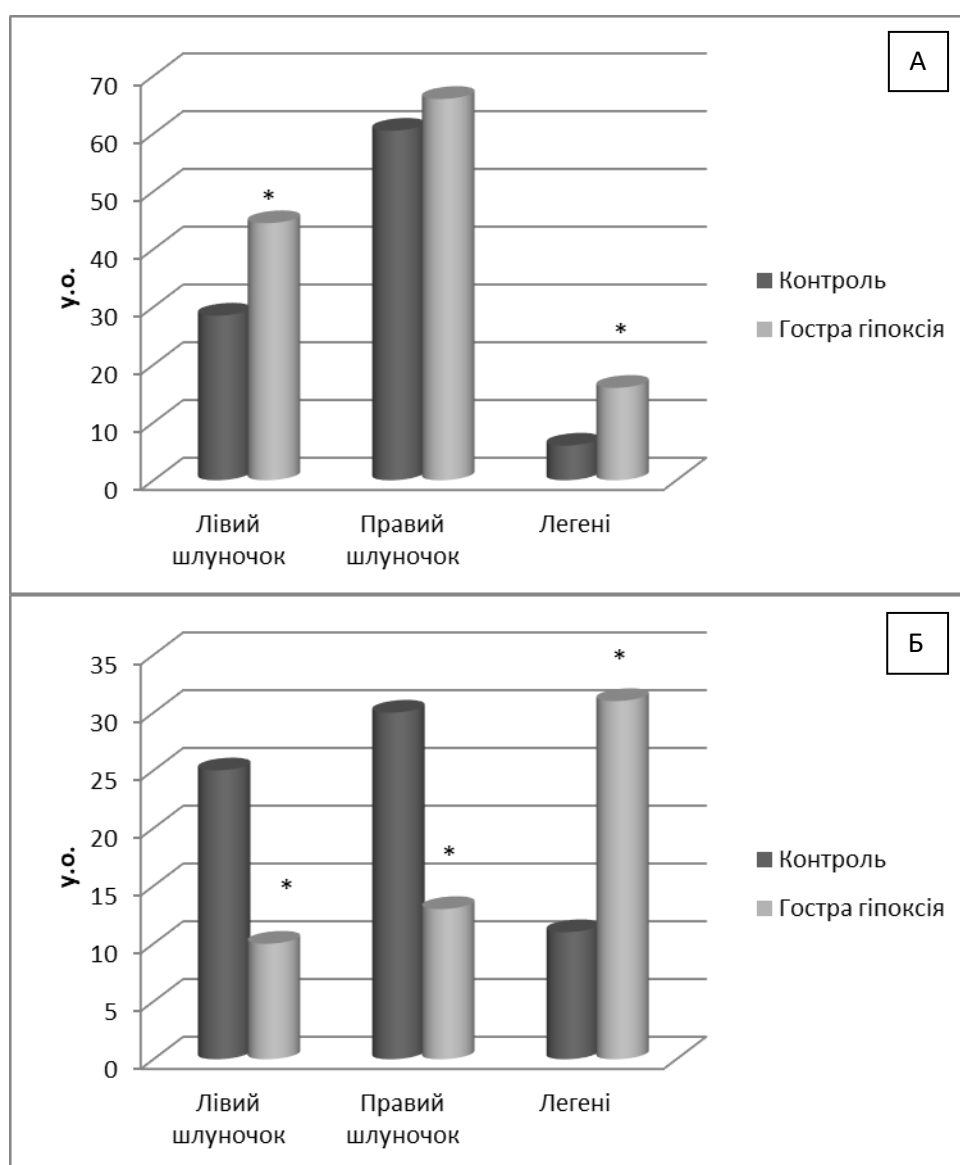


Рисунок 3.27 – Експресія iNOS у міокарді та легенях щурів віком 6 (А) та 12 (Б) місяців через 24 год після 3-годинного впливу гіпоксії. * $p < 0,05$ порівняно з контролем.

Таким чином, система дихання у щурів молодого і зрілого віку має різну толерантність до гіпоксичного навантаження: якщо щури зрілого віку реагують негайно на гіпоксичний вплив, то щури молодого віку демонструють поступовий розвиток реакції на гіпоксію, що може бути пов'язано з відмінностями експресії у них індукцибельних ферментів, зокрема iNOS. У щурів молодого віку регуляція забезпечення організму киснем при гіпоксичному навантаженні значною мірою реалізується через функцію і перебудову метаболізму правого серця, тоді як у зрілому віці зростає роль компенсаторних механізмів, які розвиваються в легенях.

3.4. Зміни мітохондріального дихання в періоді відновлення після дії гострої гіпобаричної гіпоксії

Для виявлення механізмів, які лежать в основі змін споживання кисню організмом, ми досліджували стан мітохондріального дихання в печінці в динаміці періоду відновлення після сеансу гострої гіпобаричної гіпоксії (ГГГ). В якості субстратів окиснення використовувалися – сукцинату (Ск), глутамату (Гл) і пальмітоїлу (Пм).

На рис. 3.28 показана динаміка зміни швидкості окислення субстратів в активному стані 3 (V3). Якщо відразу після ГГГ ми бачимо зниження V3, при окисленні Гл і Пм, то окислення Ск суттєво не змінюється. Проте вже через добу з'являється значний ріст фосфорилювального окиснення всіх субстратів, особливо ФАД залежного Ск. На третю добу спостерігається зниження фосфорилювального окиснення Ск до рівня відразу після сеансу ГГГ. Надалі спостерігалось зниження фосфорилювального окиснення всіх ФАД- і НАД- залежних субстратів мітохондріями печінки, з мінімумом на 7 добу, після ГГГ. До цього часу швидкість окислення субстратів печінки була істотно нижче, ніж у вихідному стані. Після 7 діб спостерігається перелом і вже на 14 добу спостерігається поступове відновлення швидкості фосфорилювального окислення всіх субстратів в печінці. Повного відновлення швидкості фосфорилювального окиснення всіх субстратів в цьому терміні не спостерігається, вони залишаються вірогідно нижче, ніж вихідні дані, особливо швидкість окислення Гл.

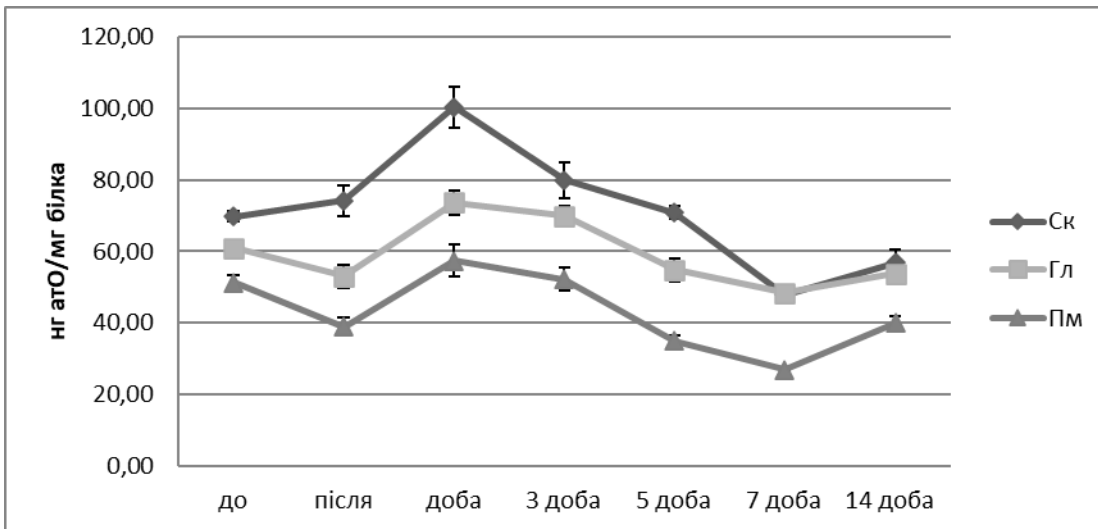


Рисунок 3.28 – Дихання мітохондрій в метаболічному стані 3 (V3), активне фосфорильовальне дихання під час періоду відновлення після 3 годинної гіпобаричної гіпоксії.

Контрольоване дихання – вільне дихання енергізованими мітохондріями без утворення АТФ (метаболічний стан 4). Динаміка зміни контрольованого дихання в печінці (рис. 3.29), відрізняється від змін активного метаболічного стану 3 тим, що відразу після впливу достовірно зростає контрольоване дихання як після Ск, так і Гл, а після Пм значно падає.

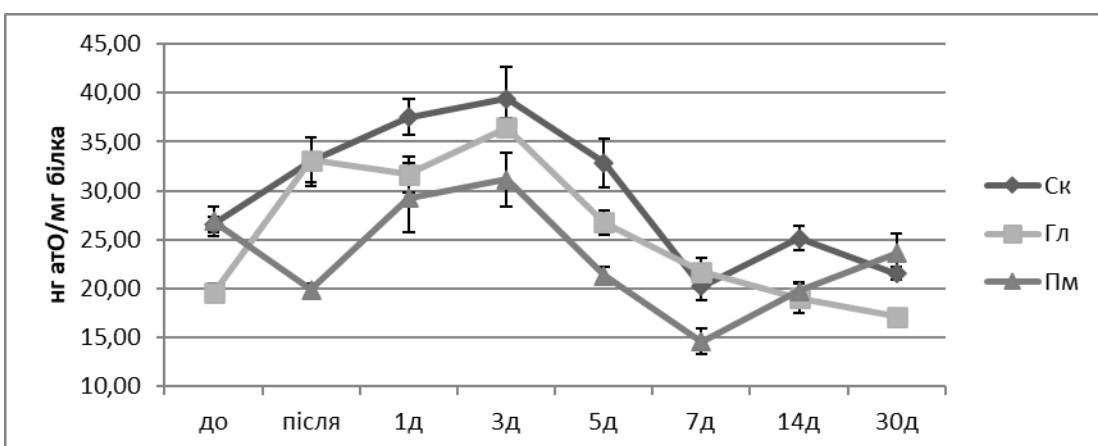


Рисунок 3.29 – Дихання мітохондрій в метаболічному стані 4 (V4) контрольоване дихання під час періоду відновлення після 3 часової гіпобаричної гіпоксії

Вже через добу після сеансу ГГГ достовірного зростання контрольованого дихання після Ск, Гл не спостерігається, зате значно і достовірно збільшується контрольоване дихання після Пм. На 3 добу спостерігається максимальні значення контрольованого дихання після НАД і ФАД субстратів. Надалі, спостерігається плавне зниження контрольованого дихання після всіх субстратів з мінімумом на 7 добу, як і в метаболічному стані V3.

На 14 контрольоване дихання після Гл продовжує знижуватися, при плавному зростанні контрольованого дихання Ск і Пм. Тим не менше, воно не повертається до вихідного рівня.

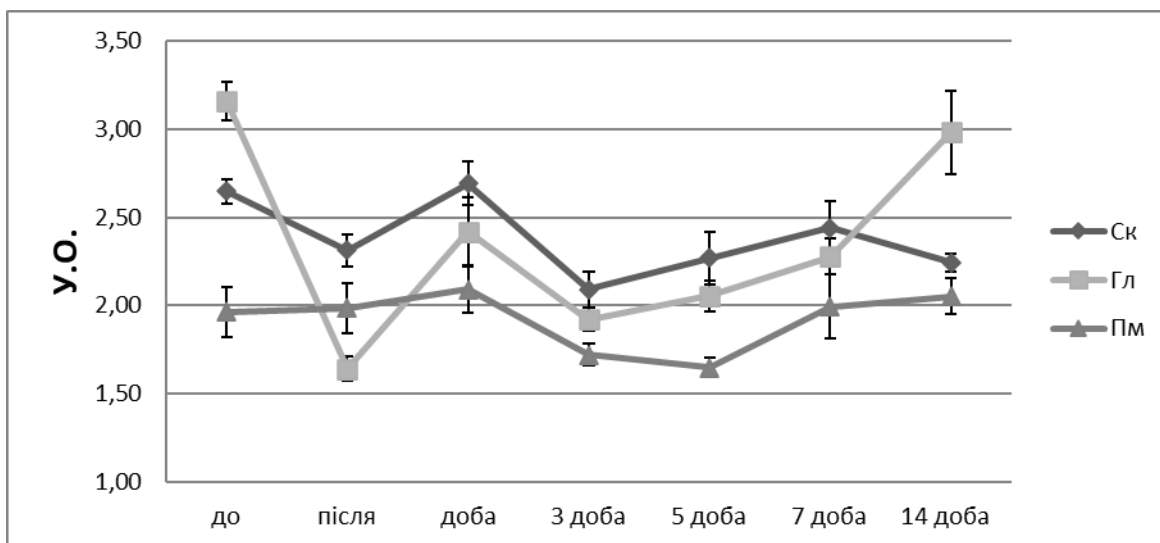


Рисунок 3.30 – Стан дихального контролю (V3/V4) під час періоду відновлення після 3-годинної гіпобаричної гіпоксії

На рис. 3.30 можна побачити зміни дихального контролю, співвідношення активного фосфорильованого дихання до контрольованого дихання. Відразу після сеансу спостерігається різке падіння дихального контролю при Гл і невелике, хоча і достовірне зниження при Ск, при Пм цей показник не змінюється. Через добу після

дії спостерігається відновлення дихального контролю при окисненні Ск до вихідного рівня, і часткове відновлення дихального контролю при окисненні Гл. Дихальний контроль при окисненні Пм, не змінюється. На 3 добу дихальний контроль при окисненні всіх субстратів падає до мінімальних значень. На 5-7 добу спостерігається плавне збільшення дихального контролю при окисненні Ск та Гм, а до 7 діб зростає і дихальний контроль при окисненні Пм, досягаючи контрольного рівня і не змінюючись в подальшому. На 14 добу, виявляється значне зростання дихального контролю при окисненні Гм, і він досягає контрольного рівня, не змінюючись в наступні терміни.

Ефективність використання кисню АДФ/О - показник, який демонструє, скільки молекул АТФ утворюється при споживанні одного атома кисню, і визначає економічність окисного фосфорилування при окисненні різних субстратів. У періоді відновлення можна побачити (рис. 3.31), що відразу після сеансу ГГТ спостерігається значне достовірне падіння економічності окисного фосфорилування мітохондріями печінки при окисненні Гл і Ск майже в 2 рази, змін при АДФ/О при окисненні Пм не виявлено.

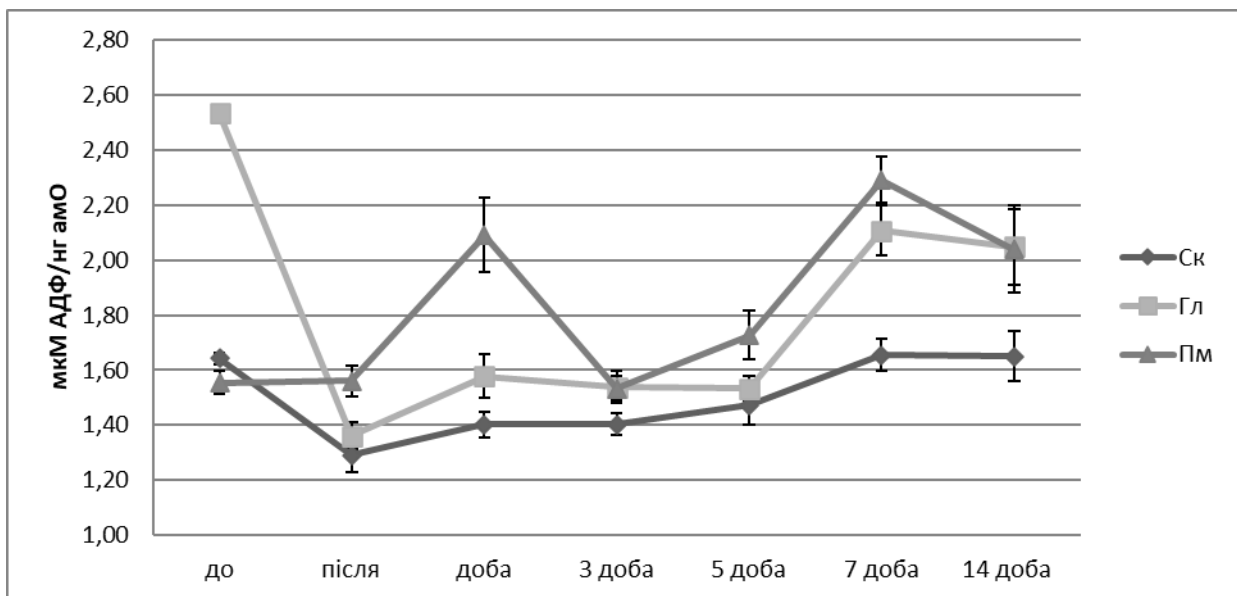


Рисунок 3.31 – Ефективність використання кисню (АДФ/О) під час періоду відновлення після 3-годинної гіпобаричної гіпоксії

Через добу спостерігається достовірне, хоча і незначне, зростання АДФ/О при окисленні Ск і Гл, і виражене зростання цього показника при окисленні Пм. На 3 добу АДФ/О при фосфорилувальному окисненні Ск і Гл істотно не змінився, а при Пм знизився до вихідних значень. Надалі, спостерігається достовірне зростання економічності окисного фосфорилування Ск, і цей показник досягає контрольного рівня на 7 добу та суттєво не змінюється у наступні терміни. АДФ/О при окисненні Пм, плавно зростає після 5 сеансу і після 7 сеансу значно зростає, достовірно не відрізняючись від рівня, який спостерігався через добу після ОГГ, на 14 він плавно знижується, достовірно не відрізняючись від вихідного рівня. Значне зростання АДФ/О, при окисленні Гл, спостерігається на 7 добу, після цього він до 14 діб не змінюється. До 4 доби ефективність окисного фосфорилування при окисленні всіх субстратів суттєво не відрізнялася від контрольних значень.

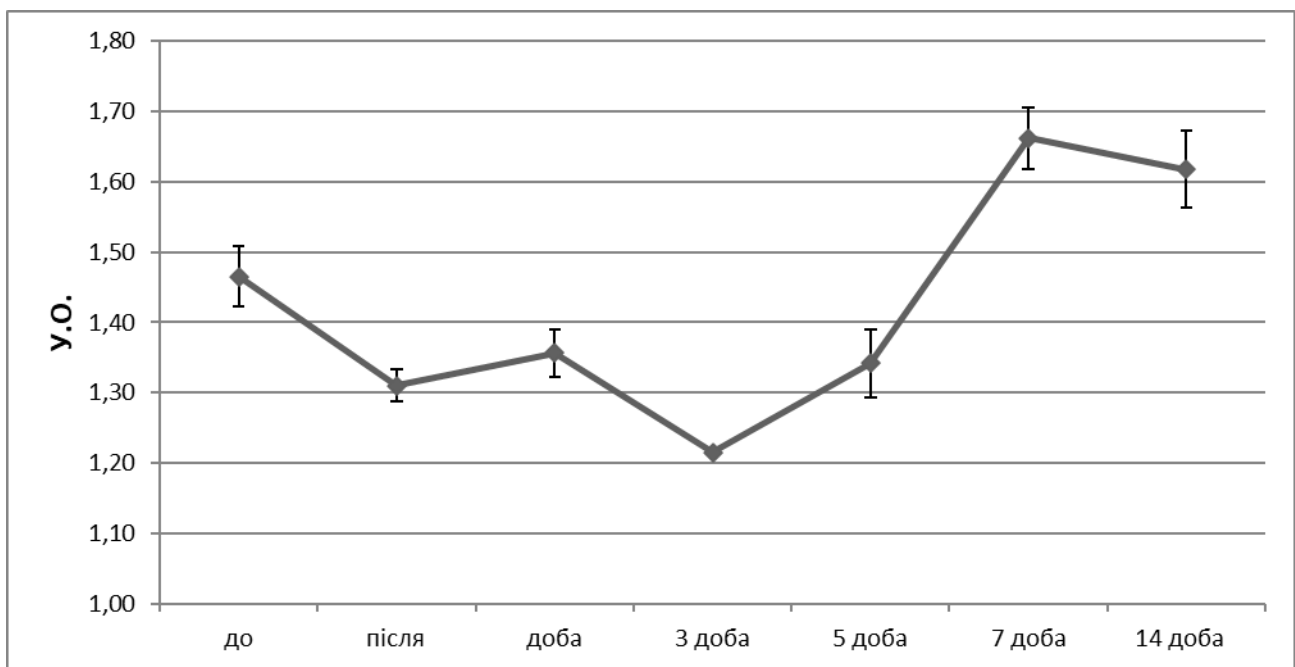


Рисунок 3.32 – Резерв дихального контролю (РДК) під час періоду відновлення після 3-годинної гіпобаричної гіпоксії.

Для оцінки резервної потужності мітохондрій використовується резерв дихального контролю, це відношення швидкостей окисного фосфорилування без додавання

роз'єднувача окиснення з фосфорилуванням СССР і з додаванням роз'єднувача в полярографічній комірці (рис. 3.32). Відразу після ГГГ він значно знижується, через добу - незначно підвищується, на третю добу - значно падає, досягаючи мінімальних значень. На 5-7 добу він підвищується, значно перевищуючи контрольний рівень, до 14 діб він не змінюється.

Відомо, що активація Ск-залежного дихання мітохондрій пов'язана з активацією другого комплексу дихального ланцюга і це часто спостерігається при гіпоксичному впливі [352]. Гл-залежне дихання мітохондрій пов'язано з роботою першого комплексу, таким чином, можна стверджувати, що фазові зміни, які ми спостерігаємо після одноразового підйому у барокамері, пов'язані зі змінами у мітохондріальному апараті клітин.

3.5. Динаміка змін НІФ опосередкованих молекулярних механізмів в різних фазах періоду відновлення після гострої гіпоксії

При патологічних станах в багатьох випадках серцевому м'язу часто не вистачає кисню, але з іншого боку, гіпоксія міокарду може виступати як фактор прекодиціювання міокарду і мати суттєве терапевтичне значення.

Однак, не зважаючи на це, основні закономірності і послідовність метаболічних процесів, які проходять в серцевому м'язі, вивчені недостатньо, тому ціллю нашого дослідження було визначити закономірності змін метаболічних процесів, які проходять в міокарді після гострого гіпоксичного впливу в правому і лівому шлуночках серця.

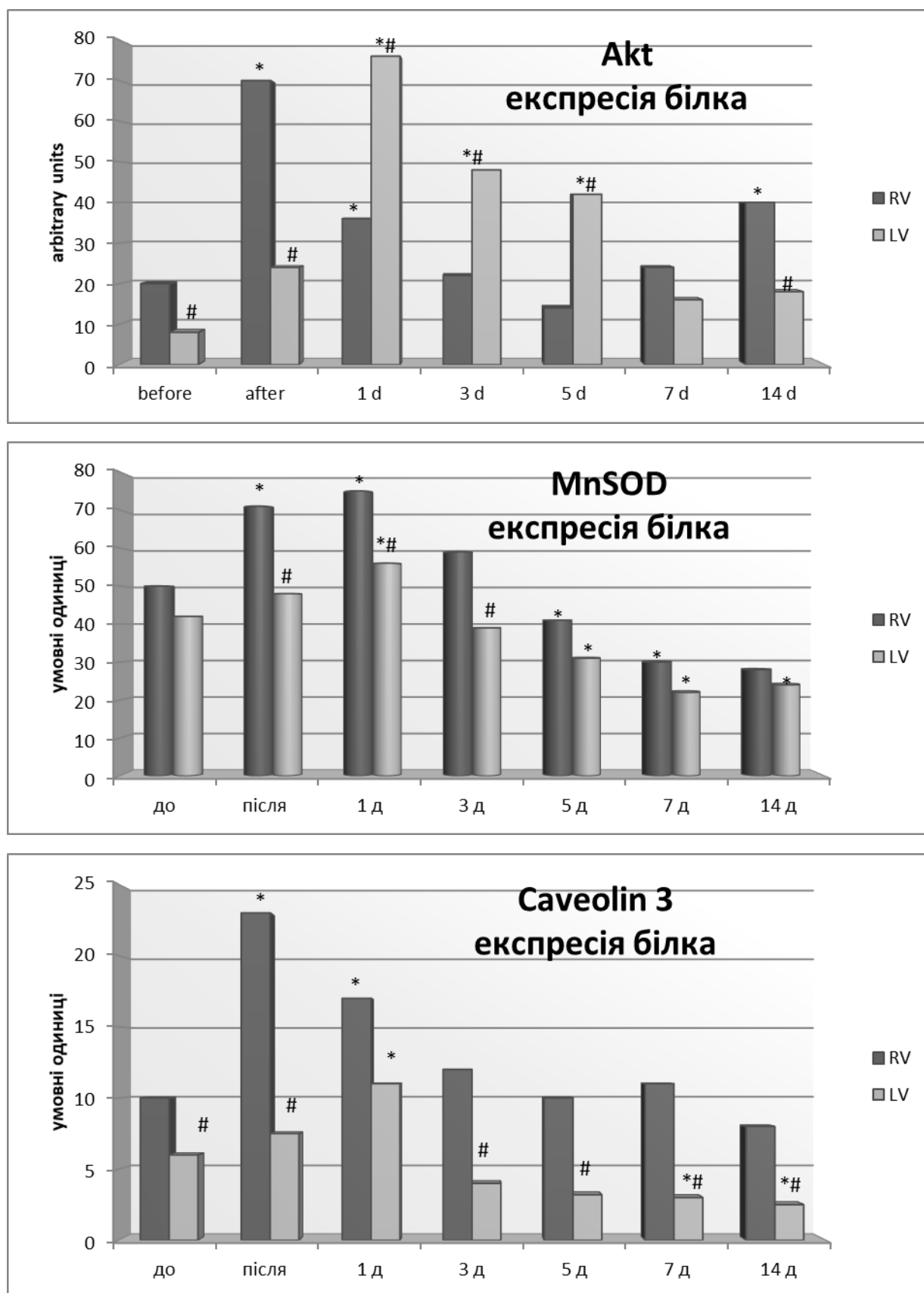


Рисунок 3.33. Експресія протеїнів MnSOD, caveolin 3 and Akt у шлуночках серця в періоді відновлення після гострої гіпоксії. * $P < 0.05$ з початковим рівнем; # $P < 0.05$ з правим шлуночком.

У щурів, як показано вище, визначалися фазові зміни дихання і енергетичного метаболізму, див. вище. Експресії білків після гострої 3-годинної гіпоксії були різними.

MnSOD і кавеолін 3 відзначалися максимальною індукцією в першій фазі періоду відновлення і частково знижувалися в гіперметаболичній фазі (рис. 3.33). Проте протеїнкіназа Akt після індукції в гіпометаболичній фазі демонструвала реіндукцію в гіперметаболичній фазі. Таким чином, Akt-опосередована зберігалася в навантаженому міокарді, особливо у правому шлуночку. Індукція всіх білків у відповідь на гіпоксію характеризувалася більш значною відповіддю у міокарді правого шлуночка, також спостерігалась часова затримка індукції цих протеїнів у лівому шлуночку серця.

Таким чином, виявлені загальні закономірності фазових змін міокарді пов'язані з різними з різними механізмами захисту міокарду.

У гіпометаболичній фазі антиоксидантний захист підсилювався за рахунок індукції MnSOD, а механізми захисту серця, пов'язані з мембраною посилювалися за рахунок індукції кавеоліна-3.

В гіперметаболичній фазі стимулювалися кінази Akt і Akt-залежні механізми захисту міокарда, які сприяли антиапоптичним механізмам і прогіпертрофічним ефектам.

3.6. Вплив на розвиток ГМС при гіпоксії за умов модуляції K^+ _{АТФ} залежних каналів.

В останні роки зацікавленість багатьох фармакологів у всьому світі направлена на нову групу фармакологічних препаратів – модулятори калієвих каналів. Фізіологічний вплив активаторів калійних каналів (АКК) пов'язаний з дією на клітину, встановлено, що АКК сприяють виходу іонів K^+ з клітини і підвищенню в ній концентрації іонів Ca^{++} , виникає гіперполяризація мембрани. Внаслідок чого

клітина стає менш збудливою і потребує більш жорстких стимулів для деполяризації.

Наша робота була присвячена дослідженню впливу глібенкламід, як блокатора АТФ-залежних калієвих каналів і ПФ5, як активатора, на переносимість гострої гіпоксії у щурів.

Для оцінки можливості виникнення гіпометаболічного стану при дії гострої гіпоксичної гіпоксії вивчали зміни об'ємно-часових показників дихання та інші показники роботи легень у процесі газообміну. При дії цього чинника апарат дихання має в повному обсязі забезпечити необхідну кількість кисню для нормального функціонування тканин в умовах недостатньої кількості його у вдихуваному повітрі. З огляду на це, логічно вважати за необхідне підвищення функції усіх систем доставки для повного забезпечення потреб організму. З іншого боку відомо (), що при гіпометаболічному стані, який спостерігається при гіпоксії, знижується енергетичний метаболізм клітин (), на рівні усього організму це проявляється як зниження споживання кисню. Ця вигідна стратегія призводить до зменшення навантаження на всі системи доставки кисню і, тим самим, збереження органів і тканин від пошкодження. Тому при аналізі наших даних ми приділяли головну увагу цьому показнику.

Для вивчення дії гострої важкої гіпоксії щурів лінії Вістар вміщували в камеру з газовою сумішшю 7% кисню в азоті, якою тварини дихали на протязі 30 хвилин. Вимірювання показників патерну дихання і газообміну у ненаркотизованих тварин проводили перед вміщенням в гіпоксичну камеру і одразу після дії гіпоксії в стабільному стані.

Динаміка змін цих показників характеризує складний процес переналагодження апарату дихання до умов нового режиму функціонування організму тварини в гіпоксичному середовищі, а також характеризує стабільні зміни метаболізму після дії гіпоксії.

Для вивчення впливу на активації $K^+_{ATФ}$ -залежних каналів використовували нову підгрупу препаратів – фторвмістящі активатори калієвих каналів. Як показують автори, ці препарати менш токсичні, і також мають властивості АКК.

Не дивлячись на значний спектр досліджень по вивченню дії АКК на різні функції організму людини і тварин, практично немає в доступній літературі досліджень по впливу АКК на об'ємно-часові показники дихання, на перебіг гіпоксії.

Метою нашого дослідження було вивчити реакцію дихання та газообміну на введення активатора і блокатора калійних АТФ-залежних каналів на гіпоксичну.

Реакція на гостру гіпоксію у інтактних щурів характеризувалася зниженням хвилинного об'єму дихання (табл. 3.5) відносно контрольної групи за рахунок достовірного зменшення дихального об'єму на 80% і підвищення на 37% частоти дихання. Це тахіпное, яке спостерігалось після гострого гіпоксичного тесту, супроводжувалося достовірним зниженням споживання кисню на 105% (табл.3.5), також знижувалася альвеолярна вентиляція на 47%. Дихальний паттерн став менш економічний і більш енергозатратний, про що свідчать підвищення на 59% вентиляційного еквіваленту кисню Антоні і значне зниження - на 180% - кисневого ефекту дихального циклу. При цьому можна побачити зменшення часу вдиху на 36%, що свідчить про зменшення центрального впливу на дихання.

У групі щурів, якій перед цим вводили блокатор $K^+_{атф}$ залежних каналів глібенкламід (табл.3.4), реакція на гострий гіпоксичний тест дещо відрізнялася від попередньої. Ця група по показниках вентиляції легень практично не відрізнялася від контролю (після впливу) гіпоксії, але малися тенденції до збільшення дихального об'єму на 32%, достовірно нижчою була частота дихання - на 35%, за рахунок чого практично в два рази достовірно виріс кисневий ефект дихального циклу. Проте підвищився час видиху в цій групі - на 58%, що свідчить про погіршення біомеханичних властивостей легень. Зміни часових показників дихання нагадували такі, одержані після введення глібенкламиду без гіпоксії. У тварин, яким вводили активатор калієвих каналів ПФ-5 (табл.3.5) спостерігалися більш суттєві зміни реакції дихання, та газообміну на гіпоксію.

Таблиця 3.5 Показники дихання та газообміну при гіпоксії, та при введенні перед гіпоксією глібенкламідом та ПФ-5.

Показники	Контроль	Гостра важка гіпоксія	Гостра важка гіпоксія з глібенкламідом	Гостра важка гіпоксія з ПФ-5
V _T , мл/100г	0.87± 0.11	0.48± 0.05**	0.64± 0.05	0.90± 0.11 ^{OO+}
F, 1 ⁻¹	113.14± 7.04	142.41 ± 7.92*	105.65±8.54 ^{OO}	81.26± 7.33 ^{OOO}
V _E , мл/хв/100г	96.43 ±12.42	67.16± 5.88*	63.97± 4.66	70.59± 10.17
VE, у.о.	49.61 ± 4.47	78.28 ± 8.82*	64.01±11.31	42.85 ± 2.67 ^{OO}
Кисневий ефект дихального циклу,мкл./100г	17.69±2.51	6.74±0.90**	12.95±2.06 ^O	21.25±3.27 ^{OOO++}
V _{O2} ,мл/хв/100г	1.93 ± 0.26	0.92 ± 0.12**	1.22 ±0.15	1.68 ±0.29 ^O
V _A ,мл/хв/100г	68.66 ± 3.09	47.51± 4.09*	52.95± 3.41	47.60± 5.25
Ti	0,306± 0,030	0,220±0,018*	0,290± 0,028	0,375±0,030 ^{OO}
Te	0,247± 0,011	0,206 ± 0,023*	0,326±0,025 ^{OO}	0,423± 0,051 ^{OO}
Ti/Te	1,157± 0,090	1,077± 0,088	0,921±0,079	0,976±0,087
Ti/Tt	0,526 ± 0,018	0,512±0,023	0,487±0,018	0,488±0,019
Te/Tt	0,469±0,021	0,492±0,021	0,528±0,019	0,513±0,011

* -P<0.05 в порівнянні з контролем

** -P<0.01 в порівнянні з контролем

*** -P<0.001 в порівнянні контролем

^O -P<0.05 в порівнянні з контролем гіпоксії

^{OO} -P<0.01 в порівнянні з контролем гіпоксії

^{OOO} -P<0.001 в порівнянні контролем гіпоксії

+ -P<0.05 в порівнянні між собою

++ -P<0.01 в порівнянні між собою

Якщо в контролі після гіпоксії у щурів зменшувався дихальний об'єм і підвищувалася частота дихання, то в цій групі знижувалася частота дихання на 39% відносно інтактних тварин, за рахунок чого подовжувалися час вдиху, і більш виражено - час видиху (на 100%). Час вдиху відносно інтактних тварин достовірно не відрізнявся, проте він був достовірно вищим - на 70%, ніж у контрольній групі

після гіпоксії. Це свідчить про посилення центрального впливу на паттерн дихання в цій групі. Незважаючи на деяке погіршення біомеханичних властивостей легень, дихання стає більш економічним, про це свідчить нормалізація вентиляційного еквіваленту кисню Антоні і кисневого ефекту дихального циклу.

Одержані дані свідчать про неоднозначний вплив модуляторів калієвих каналів на дихання і газообмін до і після гострого гіпоксичного тесту. Перш за все, об'ємно-часові показники дихання характеризують складний процес переналаштування апарату дихання до умов нового режиму функціонування під час вміщення тварини до гіпоксичного середовища. Це обумовлено, в найбільшій мірі, зменшеною кількістю кисню, який поступає в легені, в кров, в тканини організму, і виникаючою, внаслідок цього, гіпоксією тканин. Гостра важка гіпоксія приводить до деяких фізіологічних реакцій зі сторони реакції судин легень. Це загальновідомий рефлекс Ейлера, пов'язаний зі спазмом легневих судин і зменшенням кровотоку через альвеоли. Окрім цього, підвищення вентиляції легень, обумовлене зниженням парціального тиску кисню, призводить до підвищення видалення вуглекислого газу з легень і виникнення, так званого, синдрому «висотної гіпервентиляції». Головним негативним наслідком якого виявляється зниження парціального тиску CO_2 у судинах, що призводить до зміщення кривої дисоціації гемоглобіну вправо і зменшує передачу кисню еритроцитами в тканинах. Таким чином, можна відмітити, що гостра гіпоксична гіпоксія визиває порушення системи транспорту кисню практично на всіх ланках і призводить не тільки до суттєвого скорочення доставки кисню до тканин, а і погіршення умов дифузії його в тканини. Головним моментом, який обумовлює порушення доставки кисню є гіпоксична вазоконстрикція судин легень, яка є головним чинником у виникненні гіпометаболічного стану. Гостра гіпоксії після введення глібенкламід, перебігає дещо краще, ніж в контрольній групі, можливо внаслідок того, що глібенкламід з одної сторони - гальмує розвиток гіпометаболічного стану, з іншої - підсилює тонус легневих артерій. Тому ми спостерігаємо з одної сторони зменшення показників дихання, хоча і не таке виражене, як в групі з лише гострою гіпоксією. Споживання кисню також мало тенденцію до зниження, проте вірогідно не відрізняється ні від

контролю, ні від гострої гіпоксії. Після дії активатора $K^+_{атф}$ залежних каналів, виникає несприятливість до гіпоксії, внаслідок блокування гіпоксичної вазоконстрикції і організму тварин досить підвищення параметрів дихання, для того, щоб забезпечити достатню доставку кисню тканинам, В цій групі також не спостерігається розвиток гіпометаболічного стану.

Таким чином, модуляція $K^+_{атф}$ залежних каналів як блокатором, так і активатором є протективною, однак дія активатора $K^+_{атф}$ залежних каналів є більш ефективною.

3.7. Вплив блокаторів АПФ на розвиток гіпометаболічного стану при гострій важкій гіпоксії.

Для вивчення впливу інгібітора АПФ, на перебіг гострої гіпоксії і вивчення ролі ендогенного ангіотензину II у гіпоксичній вазоконстрикції використовували модель гострої гіпоксичної гіпоксії, розроблену у відділі по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України.

Досліди проводили на щурах-самцях лінії Вістар масою 250-370 г з використанням хлоралозо-уретанового наркозу (5мг/100г хлоралози і 50 мг/100г уретану), а також на ненаркотизованих тваринах.

Наркотизованих щурів під'єднували до установки через трахеостомічну канюлю. Далі проводили реєстрацію дихання за допомогою метода breath by breath, що дозволяло одержувати запис змін показників патерну дихання, газообміну та ін. в динаміці дослідження.

3.7.1. Вплив попереднього введення препарату Енап на перебіг гострої важкої гіпоксії у щурів.

Вплив гострої важкої гіпоксії на організм щурів проявлявся, як видно на Рис.34, значними змінами зовнішнього дихання, які були викликані перебудовою системи дихання. Під час гіпоксії спостерігали ізовентиляторне перебудування дихального паттерну, при якому вентиляція легень змінювалася незначно, однак мало місце зростання частоти дихання на 8%, а дихальний об'єм скорочувався на 12%. При цьому спостерігали зменшення споживання кисню на 50%. Скорочення споживання кисню обумовлено перш за все скороченням кровообігу, оскільки спазм судин легеневої артерії призводить до зменшення можливостей серця підтримувати МОК на попередньому рівні, і виникає гострий гіпометаболічний стан. При гіпометаболічному стані виникає рефлекторне зменшення споживання кисню, що вважається захисною реакцією організму на гіпоксію.

Після дії гіпоксії спостерігали фазу гіпервентиляторної реакції, при якій організм тварини скорочує кисневий борг, який накопичився після дії гіпоксії. Знову спостерігали ізовентиляторну перебудову патерну дихання, при якому вентиляція легень суттєво не змінювалася, однак частота дихання зменшувалася нижче початкового рівня на 10%, а дихальний об'єм зростав щодо початкового рівня на 11%. При цьому значно зростало споживання кисню, перевищуючи початковий рівень на 20%.

Зміни частоти дихання під впливом важкої гіпоксії

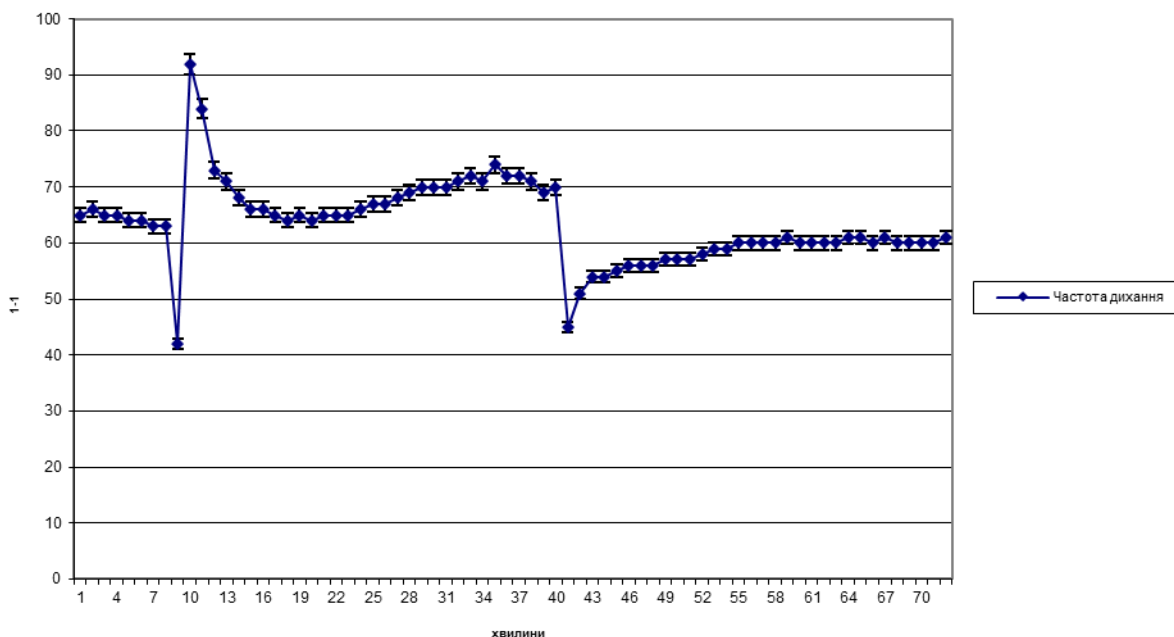


Рис.34 Зміни частоти дихання під впливом важкої гіпоксії 30 хв 10%

Після гострого введення препарату Енап (Рис.32) спостерігали стеновентиляторну зміну патерну дихання, при якій вентиляція легень зросла на 12% за рахунок дихального об'єму, а частота дихання лишилася незмінною, спостерігалось невелике, на 10%, підвищення споживання кисню.

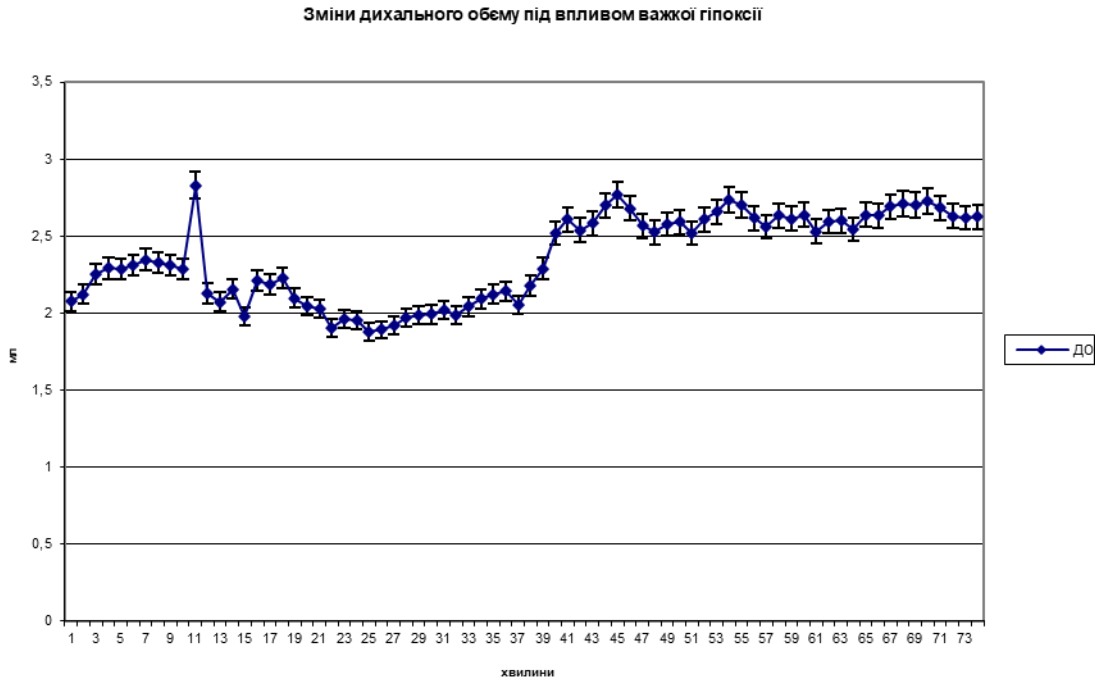


Рис.35 Зміни частоти дихання під впливом важкої гіпоксії 30 хв 10%

Вплив важкої гострої гіпоксії після превентивного введення препарату Енап мав суттєві відмінності щодо змін зовнішнього дихання і газообміну від дії гіпоксії без введення Енап. На фоні введення препарату вентиляція легень суттєво не змінилась, оскільки частота дихання вірогідно не зростала (4%), і спочатку не спостерігалось суттєвого зменшення дихального об'єму (1-2%).

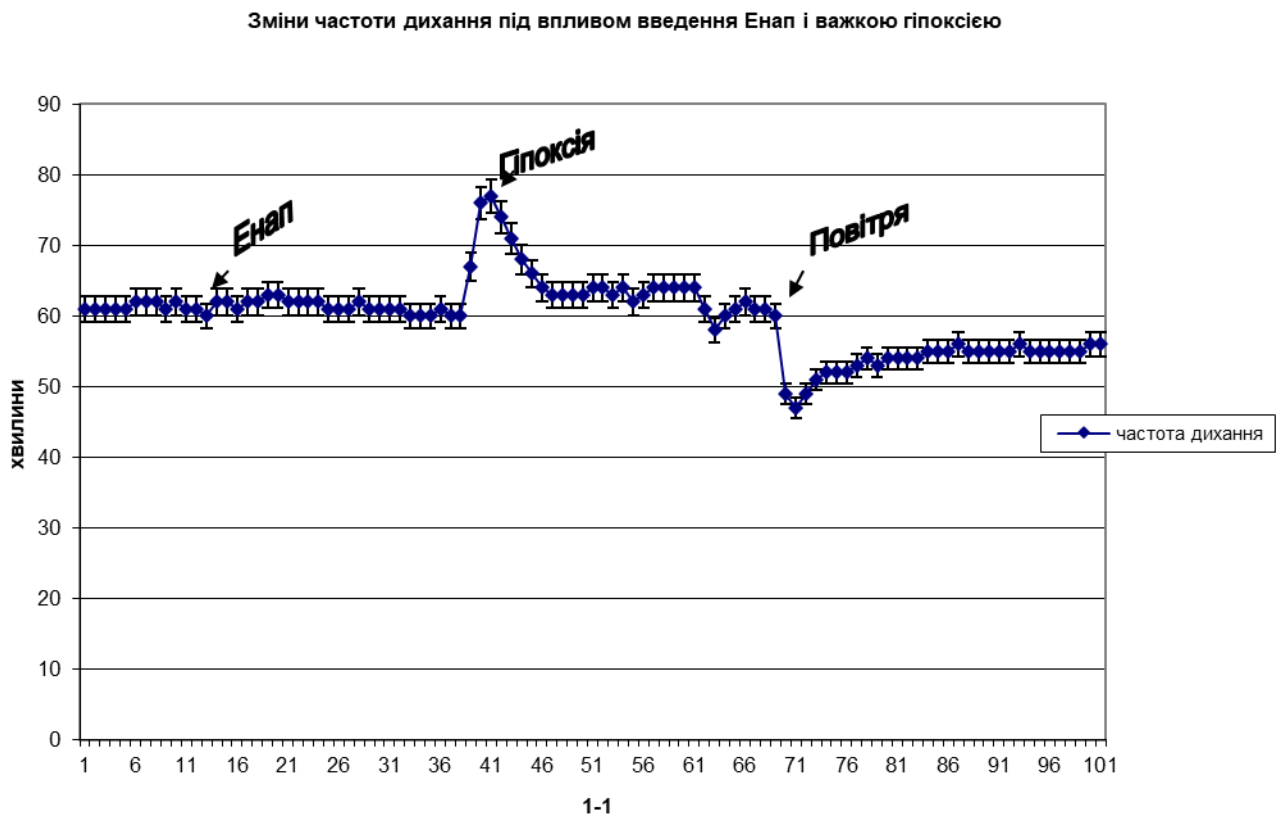


Рис.36 Зміни f під впливом важкої гіпоксії 30 хв 10% після введення Енап

Лише через 15 хвилин після дії гіпоксії дихальний об'єм зменшився на 12% і дійшов рівня який спостерігався до введення препарату. Таким чином, ізовентиляторна перебудова патерну дихання, яка спостерігалася при гострій важкій гіпоксії без введення Блокатора АПФ, у тварин під дією препарату не розвивалася. Не спостерігалось і значного зниження споживання кисню у тварин цієї групи, воно було помірним – лише на 18%. Однак, період відновлення проходив подібно до такого у тварин без дії препарату - спостерігалася ізовентиляторна перебудова паттерну дихання, при цьому вентиляція легень суттєво не змінювалася, однак частота дихання зменшувалася нижче початкового рівня на 10%, а дихальний об'єм зростав понад початковим на 11%. Однак при цьому вірогідного зростання споживання кисню не спостерігалось.

Зміни дихального об'єму під впливом введення Енап і важкою гіпоксією

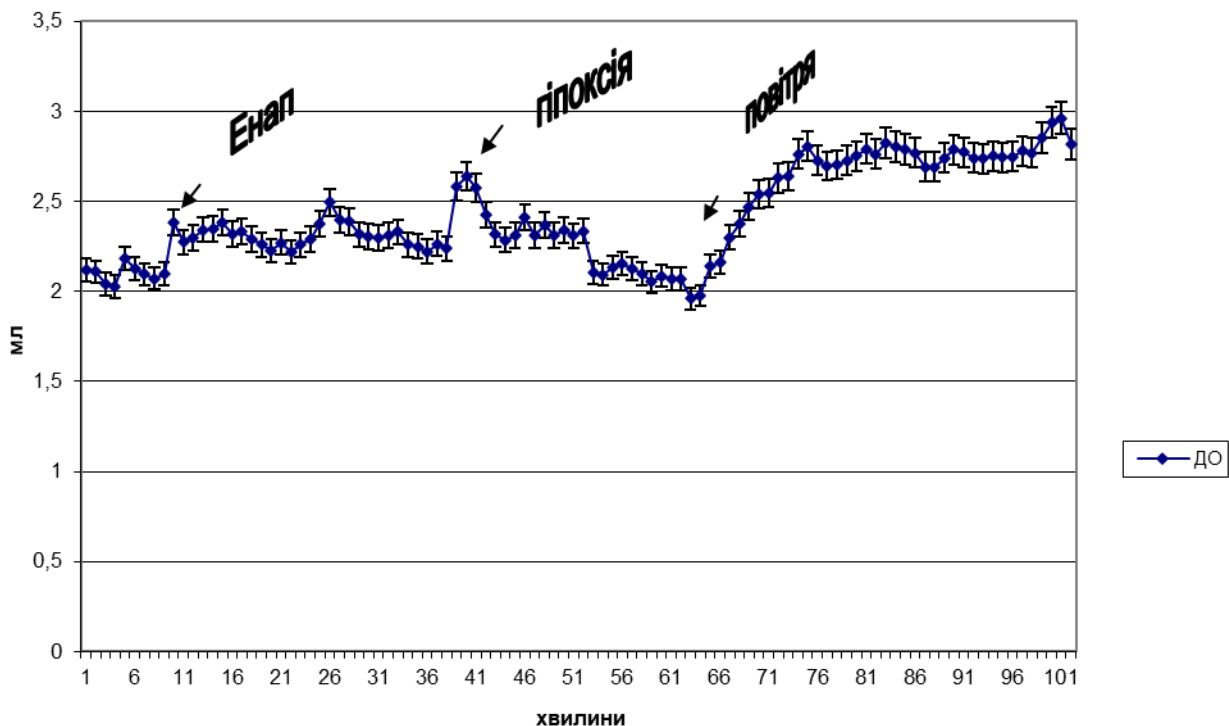


Рис.37 Зміни VT під впливом важкої гіпоксії 30 хв 10% після введення Енап

Виходячи з одержаних результатів, можна припустити, що після введення препарату Енап, внаслідок його дії як інгібітора АПФ на судини легень, не виникала гіпоксична вазоконстрикція і скорочення кровообігу. За умов відсутності

циркуляторного компоненту, який грає суттєву роль у розвитку і компенсації тканинної гіпоксії, дуже вірогідно, що внаслідок компенсаторних реакцій суттєвих гіпоксичних порушень не виникало. Про це непрямо свідчить відсутність значного кисневого боргу у цих тварин у періоді після дії гіпоксії. Таким чином, превентивне введення Енап може зменшувати прояви гострої важкої гіпоксії і потенціювати розвиток компенсаторних реакцій організму на гіпоксію.

3.7.2. Вплив блокатора АПФ на патерн дихання і швидкість газообміну при його введенні щурам після гострої гіпоксичної гіпоксії.

Для перевірки можливості корекції Енапом стану, який виникає після дії важкої гіпоксичної гіпоксії, препарат вводили щурам одразу після впливу гіпоксії, а також протягом 3-х наступних днів.

	до гіпоксії	1 доба після гіпоксії	3 доба після гіпоксії
ЧД, 1⁻¹	124,00 ± 6,5	118,33 ± 10,2	157,00 ± 4,4**
ХОД_{ВТРС}, МЛ/ХВ	83,70 ± 12,67	107,52 ± 7,51	83,36 ± 8,89
ДО_{ВТРС}, МЛ	0,67 ± 0,07	1,05 ± 0,16*	0,54 ± 0,03*
ПО₂, МЛ/ХВ	1,40 ± 0,15	2,60 ± 0,20*	0,67 ± 0,08**
ВСО₂, МЛ/ХВ	0,71 ± 0,08	1,94 ± 0,21*	0,42 ± 0,06
РА, O₂, ММ.РТ.СТ.	118,20 ± 1,39	112,94 ± 1,53	126,95 ± 3,66
РА, CO₂, ММ.РТ.СТ.	25,08 ± 1,94	30,19 ± 1,07	15,76 ± 2,58
АВ/ХОД	0,61 ± 0,05	0,69 ± 0,05	0,46 ± 0,04
АВ_{ВТРС}, МЛ/ХВ	47,23 ± 4,84	73,20 ± 6,76*	37,29 ± 4,65
ФМДП_{ВТРС}, МЛ	0,30 ± 0,05	0,38 ± 0,11	0,30 ± 0,03
АО_{ВТРС}, МЛ	0,39 ± 0,04	0,67 ± 0,07*	0,24 ± 0,01
Ті/Те	1,08 ± 0,01	0,92 ± 0,13	1,07 ± 0,05
Пікова	5,17 ± 0,73	7,38 ± 0,52*	4,55 ± 0,39

швидкість вдишу, мл/с Пікова швидкість видишу, мл/с	6,00 ± 0,03	6,66 ± 0,05*	4,74 ± 0,03
dV/dt вдишу, , мл/ dV/dt видишу, , мл/с²	0,43 ± 0,06	0,55 ± 0,01*	0,39 ± 0,05
O₂ RC, МКЛ	0,57 ± 0,05	0,51 ± 0,01	0,47 ± 17,90
	11,3 ± 0,3	22,0 ± 1,1*	4,3 ± 0,7**

Таблиця 3.6 Зміни основних показників газообміну і паттерну дихання до і після важкої гіпоксичної гіпоксії на першу і на третю добу (M±m), * - P<0.05, **P<0.01

Як можна побачити з Таблиці 3.6 через добу після впливу гіпоксичної гіпоксії залишалися вірогідно підвищеним дихальний об'єм (на 28%), незначно зниженою частота дихання (на 5%) і підвищеним споживання кисню (більш ніж у 2 рази). Також були підвищеними показники альвеолярної вентиляції (на 55%), альвеолярного об'єму (на 70%), пікових швидкостей як вдишу (на 42%), так і видишу (на 12%), dV/dt на вдишу (на 28%) та кисневого ефекту дихального циклу (більш ніж у два рази). На третій день спостерігали зворотні зміни паттерну дихання, а саме, зростання частоти дихання на 33% і зменшення дихального об'єму практично у 2 рази. При цьому спостерігали зменшення споживання кисню практично у 3 рази. Така перебудова дихання приближує функцію зовнішнього дихання у групі до початкового рівня, однак, імовірно, внаслідок різкого падіння споживання кисню нижче початкового рівня, у тварин спостерігається синдром гіпервентиляції. Для цього стану характерні підвищена частота дихання, зниження співвідношення АВ/ХОД.

При корекції цього стану введенням препарату Енап (Таблиця 3.7), спостерігалось вірогідне підвищення вентиляції легень у два рази, як за рахунок частоти дихання (на 36%), так і за рахунок дихального об'єму (на 60%), це значне зростання вентиляції було обумовлене високим рівнем споживання кисню, який зріс більш ніж у три рази у порівнянні з початковими показниками. Можна припустити наявність невідомих механізмів впливу інгібіторів АПФ на щурів після гострої

гіпоксичної гіпоксії. Можна побачити вірогідне зменшення P_{AO_2} і зростання P_{ACO_2} в альвеолах, що свідчить про напруженість механізмів внутрішньолегеневого газообміну у цій групі і можливість розвитку синдрому альвеолярної гіповентиляції. Також підвищувалися інші показники патерну дихання – альвеолярної вентиляції на 56%, альвеолярного об'єму на 71%, пікових швидкостей вдиху (на 44%) і видиху (на 42%), dV/dt на вдиху на 68% та кисневого ефекту дихального циклу більш ніж у 3 рази. Можливість такого зростання споживання кисню у цих тварин не може бути пояснена, виходячи з гострої реакції на гіпоксію, оскільки, як показано вище, значного кисневого боргу у тварин цієї групи не виявлено.

	до гіпоксії	1 доба після гіпоксії+енап	3 доба після гіпоксії+енап
ЧД, 1⁻¹	121,00 ± 6,5	165,00 ± 11,5*	128,50 ± 9,4*
ХОД ВTPS, МЛ/ХВ	85,70 ± 12,67	168,29 ± 21,42*	92,88 ± 15,35
ДО ВTPS, МЛ	0,69 ± 0,07	1,11 ± 0,24*	0,70 ± 0,08
ПО₂, МЛ/ХВ	1,40 ± 0,15	3,71 ± 0,89*	1,89 ± 0,18
ВСО₂, МЛ/ХВ	0,71 ± 0,08	2,77 ± 0,75*	1,29 ± 0,15
РА, О₂, ММ.РТ.СТ.	118,20 ± 1,39	106,77 ± 3,68	115,82 ± 0,09
РА,СО₂, ММ.РТ.СТ	25,08 ± 1,94	33,34 ± 3,51*	23,12 ± 1,21
АВ/ХОД	0,61 ± 0,05	0,60 ± 0,03	0,64 ± 0,03
АВ ВTPS, МЛ/ХВ	48,23 ± 4,84	103,30 ± 18,20*	61,27 ± 12,88
ФМДП ВTPS, МЛ	0,28 ± 0,05	0,42 ± 0,06*	0,24 ± 0,01
АО ВTPS, МЛ	0,41 ± 0,04	0,70 ± 0,18*	0,46 ± 0,07
Ті/Те	1,08 ± 0,01	1,06 ± 0,01	0,96 ± 0,03
Пікова швидкість вдиху, МЛ/С	5,17 ± 0,73	9,18 ± 1,08*	5,49 ± 0,95
Пікова швидкість видиху, МЛ/С	6,00 ± 0,74	10,22 ± 1,00*	6,95 ± 0,88
dV/dt вдиху, МЛ/С	0,43 ± 0,08	0,70 ± 0,04*	0,36 ± 0,05
dV/dt видиху, МЛ/С²	0,57 ± 0,08	0,80 ± 0,04*	0,61 ± 0,05
О₂ RC, МКЛ	11,66 ± 0,47	22,16 ± 1,24*	14,5 ± 0,14

Таблиця 3.7 Зміни основних показників газообміну і патерну дихання до і після важкої гіпоксичної гіпоксії на першу і на третю добу за умов лікування Енап ($M \pm m$) * - $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ відносно початкового рівня.

Цікаво, що на третій день показники дихання у щурів цієї групи зменшилися практично до початкового рівня, лише показники газообміну, хоча і знизилися у 2.5 рази, лишалися підвищеними відносно початкового рівня на 35 відсотків.

Таким чином, введення препарату Енап після сеансу гострої гіпоксичної гіпоксії на протязі трьох днів характеризувалося більш високим зростанням споживання кисню у тварин цієї групи, ніж у тварин без застосування Енап. Значне зростання цього показника викликало перенавантаження на системи доставки кисню і розвиток альвеолярної гіповентиляції. На третій день після сеансу гіпоксії споживання кисню вирівнювалося, але не доходило до початкового рівня. З огляду на це, перебіг періоду відновлення після впливу гіпоксії обтяжувався при введенні Енап.

3.7.3. Дія важкої гострої гіпоксичної гіпоксії на паттерн дихання і швидкість газообміну у щурів на фоні подовженого введення препарату Енап.

Для вивчення впливу важкої гострої гіпоксичної гіпоксії на паттерн дихання і швидкість газообміну на фоні вживання препарату Енап, групі щурів вводили його на протязі 2 днів перед сеансом гіпоксичної гіпоксії. На третій день після введення перед сеансом гіпоксичної гіпоксії мала місце стеновентиляторна перебудова паттерну дихання (Табл. 3.7), при якій спостерігалось при незначному, але вірогідному зниженні частоти дихання (на 17%) значне зростання дихального об'єму (на 106%). При цьому у два рази зростало споживання кисню. Звертає на себе увагу зниження співвідношення \dot{V}_A/\dot{V}_E (до 0.43) за рахунок підвищення у три рази функціонального мертвого дихального простору. Враховуючи те, що альвеолярний об'єм зріс лише у два рази, а частота дихання зменшилася, можна

вважати що, ефективність дихання порушилася. Це могло розвиватися, перш за все, за рахунок порушення механізмів оксигенації крові в легенях, імовірно, внаслідок зростання шунтування крові у легенях, порушення співвідношення вентиляція/кровообіг, підвищення кровообігу через анатомічні шунти. Також можна побачити підвищення співвідношення часу вдиху до часу видиху на 15%, підвищенню $d\dot{V}/dt$ видиху на 38% і зростання пікової швидкості видиху на 76%. Ці зміни патерну дихання свідчить про порушення внутрішньолегеневого змішування газу. Через добу після сеансу гіпоксичної гіпоксії, можна побачити вірогідне зменшення вентиляції легень практично до початкового рівня за рахунок зменшення дихального об'єму на 78%.

	до Енап	перед гіпоксією+ Енап	1 доба після гіпоксії+енап	3 доба після гіпоксії+Енап
ЧД, l⁻¹	157,50 ± 4,7	134,50 ± 9,7*	128,50 ± 0,94*	130,00 ± 5,1*
ХОД ВTPS, мл/хв	83,18 ± 6,77	161,21 ± 18,84*	92,88 ± 15,35	82,51 ± 17,36
ДО ВTPS, мл	0,59 ± 0,08	1,25 ± 0,15*	0,70 ± 0,08	0,65 ± 0,14
По₂, мл/хв	0,94 ± 0,02	1,91 ± 0,36*	1,89 ± 0,26*	2,15 ± 0,45*
ВСО₂, мл/хв	0,74 ± 0,00	1,93 ± 0,50*	1,29 ± 0,25*	1,51 ± 0,30*
РА, O₂, мм.рт.ст	124,78 ± 1,89	121,53 ± 1,51	115,82 ± 0,09	113,43 ± 1,13
РА, CO₂, мм.рт.ст	25,01 ± 1,78	26,03 ± 2,22	23,12 ± 1,21	22,60 ± 3,28
АВ/ХОД	0,65 ± 0,02	0,43 ± 0,05*	0,64 ± 0,03	0,71 ± 0,11
АВ ВTPS, мл/хв	54,98 ± 6,26	74,14 ± 16,26*	61,27 ± 12,88	59,24 ± 13,34
ФМДП ВTPS, мл	0,21 ± 0,04	0,68 ± 0,08*	0,24 ± 0,01	0,19 ± 0,06
АО ВTPS, мл	0,38 ± 0,04	0,57 ± 0,12*	0,46 ± 0,07	0,46 ± 0,09
Ті/Те	1,01 ± 0,05	1,16 ± 0,05*	0,96 ± 0,03	1,05 ± 0,09
Пікова швидкість вдиху у, мл/с	5,32 ± 0,50	7,78 ± 1,16*	5,49 ± 0,95	5,91 ± 0,25
Пікова швидкість видиху, мл/с	5,30 ± 0,08	9,36 ± 0,05*	6,95 ± 0,88*	7,26 ± 0,05*
dV/dt видиху, мл/с²	0,58 ± 0,06	0,51 ± 0,09	0,45 ± 0,05	0,47 ± 0,01
dV/dt видиху,	0,49 ± 0,06	0,68 ± 0,09*	0,61 ± 0,05*	0,60 ± 0,01*

$\frac{\text{мл/с}^2}{\text{O}_2 \text{ RC, МКЛ}}$	5,93 ± 0,44	14,21* ± 0,91	14,7 ± 1,42	16,5 ± 0,76
--	-------------	---------------	-------------	-------------

Таблиця 3.8 Зміни основних показників газообміну і паттерну дихання до введення Енап, на 3 добу введення Енап і на першу і на третю добу після важкої гіпоксичної гіпоксії за умов лікування Енап ($M \pm m$) * - $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ відносно начального рівня, +- $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$ відносно до гіпоксії +Енап.

Можна побачити, що рівень споживання кисню суттєво не змінився відносно стану до сеансу гіпоксії, проте вирівнялися показники співвідношення альвеолярна вентиляція/хвилинний об'єм дихання та часові співвідношення дихального циклу T_i/T_e , що свідчить про виправлення порушень дихання, які виникли після вживання Енап через добу після гіпоксичної гіпоксії. Можна побачити, що на третю добу після важкої гіпоксичної гіпоксії істотних змін відносно першої доби не виявлено. Однак слід зазначити, що до початкового рівня показники споживання кисню не повернулися. Слід зауважити, що кисневий ефект дихального циклу ($\text{O}_2 \text{ RC}$), який показує, скільки кисню входить в легені за один дихальний цикл, підвищився на фоні Енап, це непрямо свідчить про зростання швидкості дифузії кисню в легенях.

Таким чином, препарат Енап при гострому введенні перед гіпоксією полегшує перебіг сеансу гіпоксії. При корегуванні наслідків гіпоксичного сеансу препаратом Енап виявляються реакції зовнішнього дихання та газообміну, які на фоні деякого прискорення періоду відновлення обтяжують його перебіг. При проведенні гіпоксичного сеансу на фоні тривалого прийому препарату Енап спостерігається загалом позитивна дія препарату на перебіг гіпоксії і негативний вплив прийому препарату за відсутності гіпоксії.

Основні результати розділу 3 опубліковані в таких статтях:

1. Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia / Kurhaluk N., Lukash O., Nosar V., Portnychenko A., **Portnichenko V.**,

- Wszedybyl-Winklewska M., Winklewski P. // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2019. Vol. 97, No 5. P. 392-399. (Здобувач брав участь у плануванні експерименту, аналізі отриманих результатів та написанні статті) IF 2,210 Q2
2. Влияние различных режимов умеренной гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1альфа в неокортексе крыс / Сидорова М.В., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В., **Портниченко В.И.**, Самойлов М.О. // Фізіологічний журнал. 2013. Т.59, №6. С.111-115. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті) Q4
 3. **Портниченко В.И.**, Портниченко А.Г., Сидоренко А.М. Глікемія як визначальний фактор шляхів перебудови метаболізму і системи дихання при гіпоксії // Патологія. 2011. Т. 8, №2. С. 52-55. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні досліджень, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)
 4. **Портниченко В.И.**, Портниченко А.Г., Сурова О.В. Гіпоглікемія та індукція генів у міокарді і легенях щурів при гіпобаричній гіпоксії // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2009. №2. С. 65-68. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)
 5. Морфологічні передумови розвитку гіпометаболічного стану після дії гострої гіпоксії / **Портниченко В.И.**, Павлович С.І., Портниченко А.Г., Маньковська І.М. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2007. №2. С.131-134. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)
 6. Патерн дихання та експресія іNOS в легенях і правому серці в онтогенезі при дії гострої гіпоксії / **Портниченко В.И.**, Портниченко А.Г., Василенко М.І., Сидоренко А.М. // Архів клінічної та експериментальної медицини. 2007. Т.16, № 2. С. 190-193. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні

експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)

7. **Портніченко В.І.** Два типи енергетичного метаболізму у щурів і їх реакція на гостру гіпоксію при активації калієвих каналів // Клінічна та експериментальна патологія. 2004. Т.ІІІ, №2. С. 86-88. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)

ПРИ ПЕРІОДИЧНІЙ ГІПОКСІЇ

4.1. Основні закономірності змін патерну дихання, газообміну, енергетичного метаболізму при періодичній гіпоксії у щурів та їх статеві особливості

Періодичну гіпобарічну гіпоксію (ПГ) можна представити як серію гострих гіпоксичних впливів з досить тривалими нормоксичними перервами (від однієї до декількох діб), на чому ґрунтується її істотна відмінність від переривчастої (intermittent) гіпоксії, коли тривалість гіпоксичних і нормоксичних епізодів обчислюється хвилинами. Ці відмінності, перш за все, можуть бути пов'язані з функцією клітинного кисневого сенсора HIF-1 α , який стабілізується при нестачі кисню і дестабілізується при нормоксії. Тому активність цього білка як фактора транскрипції адаптивних генів може суттєво відрізнятися в залежності від гіпоксичного режиму. Для експресії індукцибельних генів, як правило, необхідно кілька годин, а тривалість експресії генів-ефекторів клітинного стресу, до якого можна віднести і кисневу депривацію, становить декілька діб [див. розд. 1]. Накладення нового гіпоксичного епізоду в періоді активної гострої адаптації здатне внести різноспрямовані корективи в пристосувальні процеси, опосередковані генетичною активацією. Однак відмінності гіпоксичних режимів з точки зору індукції адаптивних генів надзвичайно мало вивчені.

Встановлено, що відразу після гострої гіпоксії спостерігається гіпометаболічна реакція (див. розд. 3), яка супроводжується зниженням споживання кисню і температури тіла і модуляцією рівня глюкози у дрібних лабораторних тварин. Вона викликається комплексом пристосувальних механізмів, які організм дрібних тварин виробив в процесі еволюції, зустрічаючись з гіпоксією.

У зв'язку з цим виникає закономірне питання: як ця гіпометаболічна реакція впливає на проведення наступного сеансу гіпоксії, які зміни відбуваються з аеробної частиною енергетичного обміну в період після сеансу, у відповідь на наступний сеанс, чи зберігається гіпометаболічна реакція в процесі ПГГ. На

жаль, на ці питання ми не знайшли відповідей в сучасній літературі. Для вивчення таких процесів найбільш доцільним є проведення гіпоксичних сеансів з періодичністю кожні 3-4 доби, що адекватно співвідноситься з термінами експресії адаптивних генів. Результати наших попередніх досліджень підтвердили, що саме цей термін можна вважати відправною точкою формування метаболічних змін. На 3 добу після гострої гіпоксії гіпометаболічна реакція досягала максимальних значень, а після цього терміну наступала поступова активація метаболізму. Однак закономірності, які характеризували зміни енергетичного метаболізму досі не відомі.

Також важливим питанням є статеві особливості при проведенні гіпоксичних тренувань.

В даному розділі досліджували основні закономірності змін аеробної частини енергетичного обміну, що виникають при проведенні періодичної гіпоксії, на підставі вивчення газообміну і температури тіла, як фізіологічних показників, що визначають стан аеробної частини енергетичного обміну, а також мітохондріального дихання в міокарді, як основного показника, що відображає стан біохімічних процесів в одному з центральних органів, які забезпечують доставку кисню до тканин. Вивчали також статеві особливості перебігу періодичних гіпоксичних сеансів.

Зміни газообміну у самців і самиць щурів при періодичній гіпобаричній гіпоксії

Для вивчення змін метаболізму та стану кисеньтранспортної системи під час ПГ були проведені дослідження патерну дихання, альвеолярної вентиляції, газообміну та змін температури тіла у щурів в динаміці тренувань.

Вихідні дані (табл. 4.1) обох груп тварин суттєво не відрізнялися одна від одної, тому, розглядаючи зміни показників дихання і газообміну в динаміці періоду відновлення, ми використали відносні показники у відсотках від початкового значення.

Таблиця 4.3. Основні показники дихання, газообміну, температури у щурів самців і самиць до впливу періодичної гіпоксії

	самці	самиці
T_T	37,27 ± 0,05	37,68 ± 0,04
f	132,44 ± 8,91	124,35 ± 4,98
V_T	3,77 ± 0,18	4,26 ± 0,35
\dot{V}_E	497,40 ± 29,80	428,48 ± 42,30
\dot{V}_{O_2}	18,61 ± 2,00	21,35 ± 1,91
\dot{V}_{CO_2}	15,06 ± 1,52	17,86 ± 1,78
RQ	0,79 ± 0,03	0,84 ± 0,03
T_I/T_E	1,05 ± 0,04	1,11 ± 0,03
\bar{V}_E	14,81 ± 0,94	18,80 ± 1,58

Для характеристики механізмів впливу сеансів гіпоксії на показники газообміну і температури тіла, патерну дихання і альвеолярної вентиляції ми виділили три часові проміжки (time points) оцінки впливу періодичної гіпобаричної гіпоксії. Перший (А) – це стан організму перед кожним сеансом гіпоксії; другий (В) – стан одразу після сеансу гіпоксії, він віддзеркалює чутливість організму на вплив сеансу ПГ; і третій (С) – це стан через добу після проведеного сеансу, що відображує вплив компенсаторних реакцій, що розвинулися на зміни показників внаслідок дії сеансу ПГ. На рисунках ці динамічні зміни представлені графіками А, В і С, відповідно. Показники виміряні перед наступним сеансом ПГ, теж віддзеркалюють компенсаторні реакції, однак вже через три доби після сеансу гіпоксії.

При дослідженні споживання кисню під час ПГ виявлено досить яскраву динаміку (рис. 4.1), подібну до виявленої раніше у періоді відновлення після гострої гіпоксії аналогічної тривалості (1 год, див. рис. 3.1).

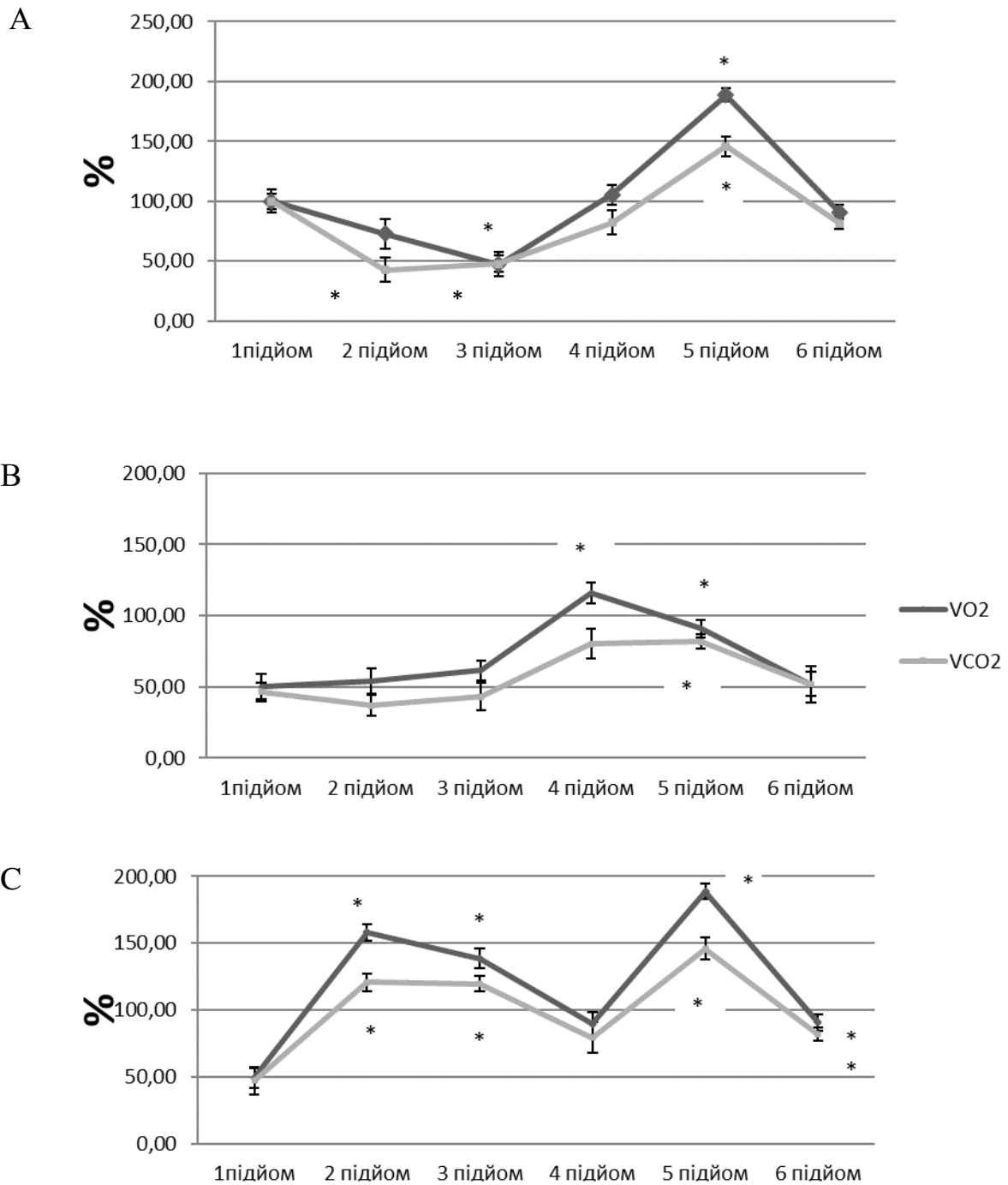


Рис. 4.1. Споживання кисню і виділення діоксиду вуглецю в динаміці сеансів періодичної гіпобаричної гіпоксії у 6 місячних самців-щурів: перед (А), після (В) та через добу (С) ($M \pm m$). $*P < 0,05$ порівняно з 1 сеансом.

Споживання кисню після першого сеансу гіпоксії знижувалося (рис. 4.1, А, В) і не відновлювалося протягом 3 днів до проведення 2 сеансу (рис. 4.1, С). Далі споживання кисню (вихідні показники перед сеансами) поступово зростало з

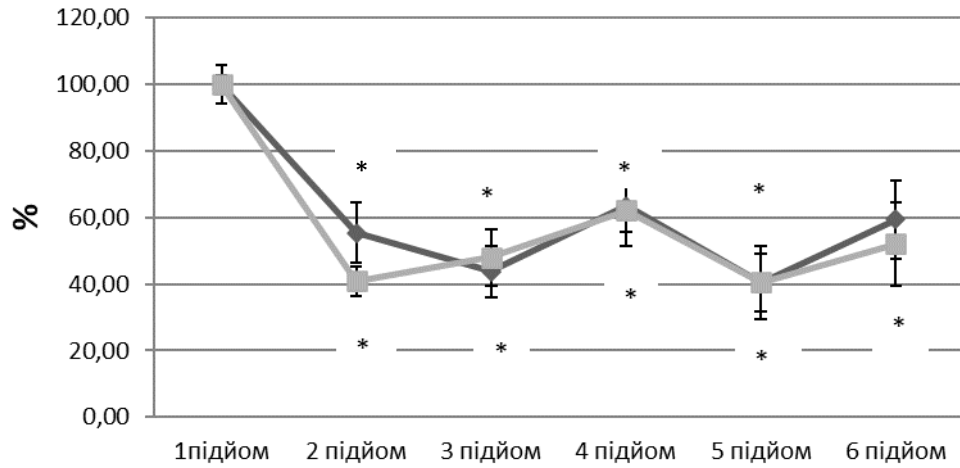
максимумом на четвертому і п'ятому сеансах (12-15-та доба експерименту) з подальшою нормалізацією до вихідних значень.

Однак, внаслідок впливу повторних гіпоксичних сеансів спостерігалися і відмінності реакції. Після 2-3-го сеансів споживання кисню залишалося зниженим (рис. 4.1, В), але через 1 добу значно зростало (рис. 4.1, В, С), що вказує на прискорення компенсаторної відповіді у порівнянні з динамікою змін \dot{V}_{O_2} на гостру гіпоксію (див. рис. 3.1.). Четвертий сеанс характеризувався зсувом реакції на гіпоксію: нормалізацією показників перед сеансом та відсутністю реакції відразу та через 1 добу після сеансу. Перед 5-м сеансом споживання кисню максимально зростало, відновлювалася і зростала реакція на гіпоксію (зниження показників після сеансу та максимальне зростання через 1 добу). Цей характер відповіді зберігався і після 6-го сеансу, незважаючи на нормалізацію показників до впливу (рис. 4.1, А, В, С). що робить цей сеанс подібним до початку експерименту.

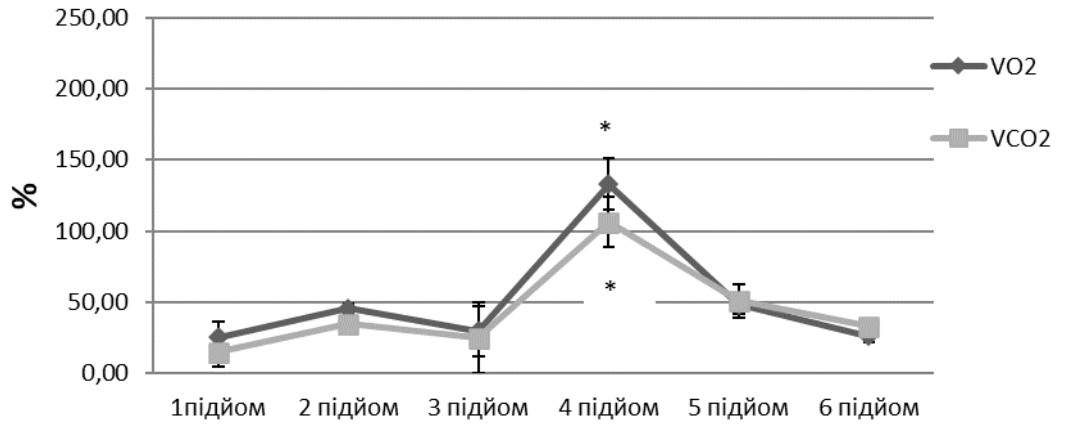
Схожу до споживання кисню динаміку мали показники виділення діоксиду вуглецю організмом щурів (рис. 4.1, А, В, С). При аналізі динаміки цих показників звертає на себе увагу наявність піку реакції показників до і після впливу на 4-5 сеансах (рис. 4.1, А, В) і двогорбий характер змін показників через 1 добу після впливу (рис. 4.1, С) з «точками зсуву» на 4 і 6 сеансах.

При порівнянні з самцями у самиць того ж віку спостерігалася схожа динаміка змін газообміну, однак мали місце і відмінності. перед наступними сеансами показники у самиць вірогідно знижувалися, але все ж споживання кисню залишалося вище, ніж у самців, що свідчить про більшу швидкість відновлювальних процесів у самиць. В останніх більш значною була амплітуда коливань показників газообміну після сеансів ПГ (рис. 4.2, В; див. рис. 4.1, В).

A



B



C

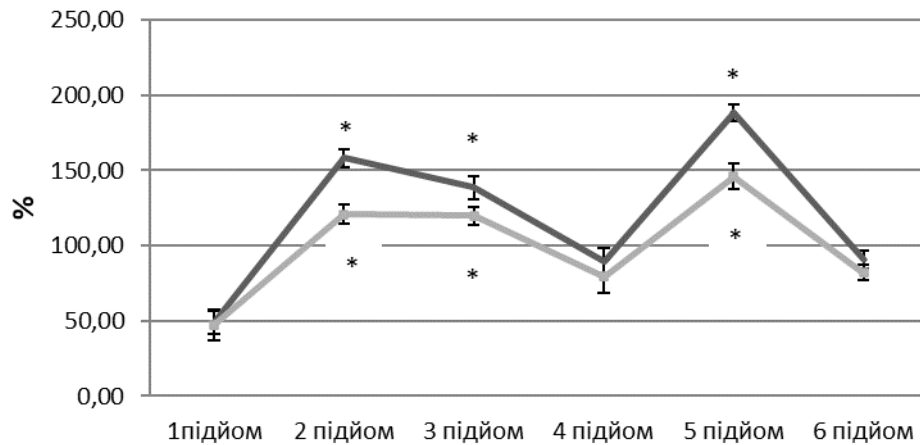
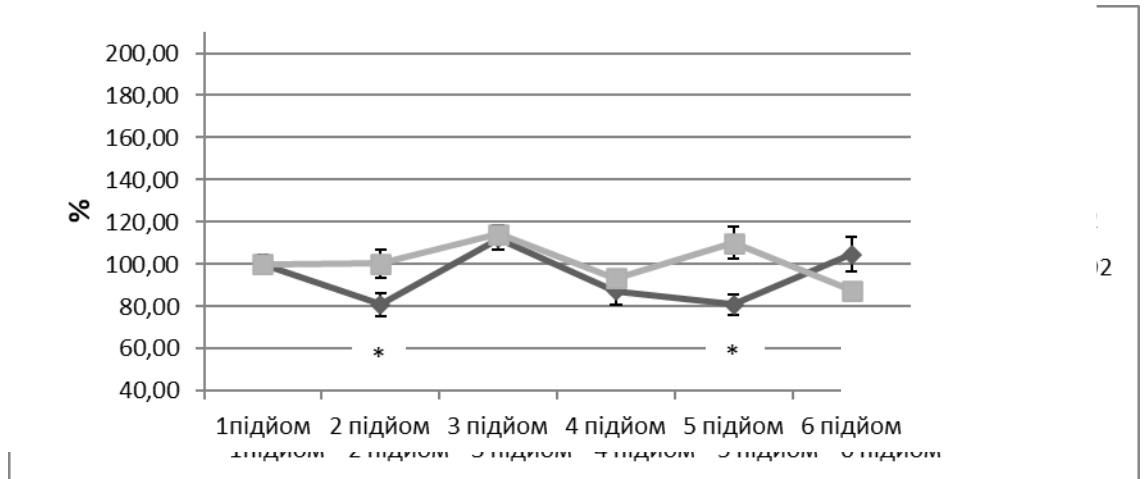


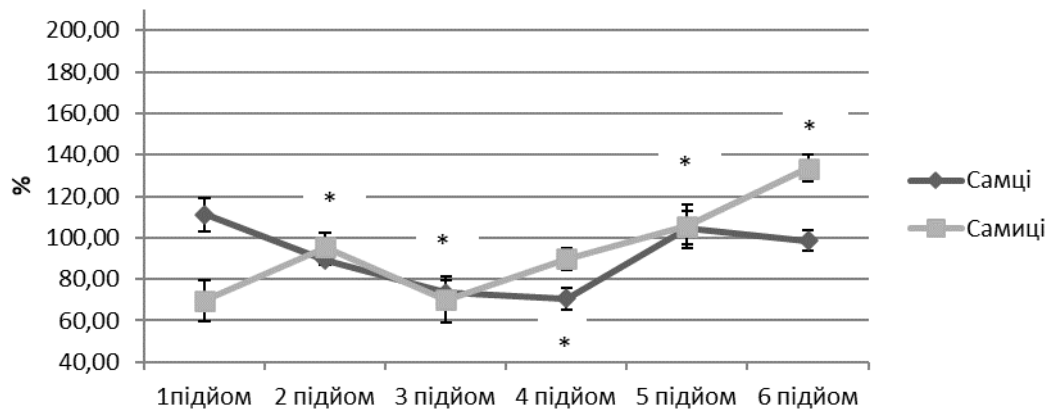
Рис. 4.2. Споживання кисню і виділення діоксиду вуглецю в динаміці сеансів періодичної гіпобаричної гіпоксії (A), після (B) та через добу (C) у 6-місячних самиць щурів ($M \pm m$). * $P < 0,05$ порівняно з 1 сеансом.

При аналізі змін дихального коефіцієнта (співвідношення вивільнення діоксиду вуглецю до споживання кисню) виявлено наступні зміни (рис. 4.2):

А



В



С

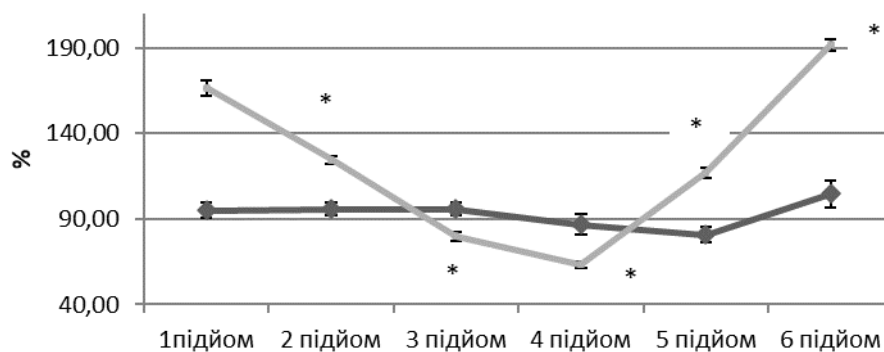


Рис. 4.3. Дихальний коефіцієнт в динаміці сеансів періодичної гіпобаричної гіпоксії (А), після (В) та через добу (С) у 6 місячних самців і самиць щурів ($M \pm m$). * $P < 0,05$ порівняно з 1 сеансом.

в періоді перед сеансами спостерігаються коливання дихального коефіцієнта, обумовлені, з одного боку, змінами енергетичного обміну, а з іншого боку – нерівномірністю вентиляції легень. Перед 1-3-м сеансами ПГ динаміка показників у самців була подібною до змін у відновлювальному періоді після гострої гіпоксії, але перед 4-5-м сеансами показники набували більш низьких значень (рис. 4.2, див. рис. 3.2), що може вказувати на більш істотне використання ліпідних метаболічних субстратів. У самиць, на відміну від самців, звертало на себе увагу вірогідне зростання дихального коефіцієнта з 0.68 ± 0.04 до 1.21 ± 0.13 перед четвертим і п'ятим сеансами, відповідно, за рахунок зростання виділення діоксиду вуглецю (рис. 4.2, А, див. рис. 4.1). Іншою відмінністю було значне зниження показників у самиць після впливу 1-го сеансу ПГ, тоді як показники у самців зростали (рис. 4.2, В), що може свідчити про переважне використання різних метаболічних субстратів для забезпечення енергетичних потреб при гіпоксії, але при адаптації до сеансів ПГ ці статеві відмінності нівелювалися.

Звертає на себе увагу сталий рівень RQ через добу після сеансів ПГ у самців, в той час як у самиць його показники значно знижувалися від 1 до 4 підйому, а надалі – значно зростали (рис. 4.2, С). Зміни дихального коефіцієнта у самців були пов'язані, найімовірніше зі змінами обміну, обумовленими ПГ, та, можливо з синдромом гіпервентиляції легень. Зміни дихального коефіцієнта у самиць мали інший характер. Пов'язано це було з можливим розвитком синдрому гіповентиляції легень, коли кисневий запит не відповідає можливостям системи доставки кисню.

У підсумку можна зазначити, що основними характеристиками динаміки показників у самців було зниження споживання кисню і розвиток гіпометаболічного стану, який виникав вже після першого сеансу ПГ. В подальшому, на 4-5 сеансах ПГ, спостерігалось зростання споживання кисню, інколи до початкового рівня (до сеансів гіпоксії). У самиць спостерігалася схожа динаміка, однак рівень споживання кисню не падав настільки, як у самців, а

також виявлялися більш швидкі темпи відновлення енергетичного обміну. На деяких етапах спостерігалось зростання дихального коефіцієнта, що може свідчити про розвиток метаболічного ацидозу на момент дослідження і, можливо, вторинної тканинної гіпоксії.

На підставі цих даних можна зробити висновок про існування при ПГ, як і в періоді відновлення після гострої гіпоксії, чотирьох фаз змін енергетичного метаболізму: перша – фаза первинного гіпометаболічного стану, друга – перехідна фаза, третя – фаза відновлення енергетичного метаболізму або гіперметаболічна, і четверта (під час цих тренувань ми бачимо лише її початок) – адаптаційна фаза, або фаза адаптованого організму. Однак суттєвою різницею між гострою гіпоксією і ПГ є довжина фаз. Якщо після гострої гіпоксії перша фаза триває біля 5 діб, то після ПГ – а близько 9 діб.

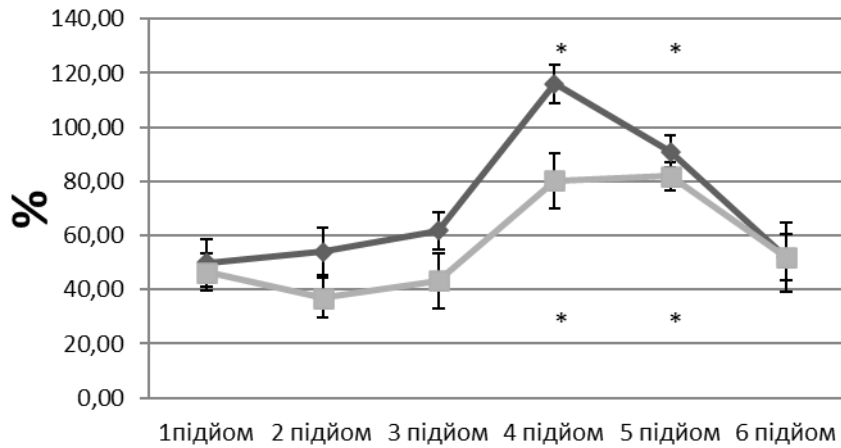
Зміни температури тіла у самців і самиць щурів при періодичній гіпобаричній гіпоксії

При аналізі динаміки змін ректальної температури (Тт) у 6-місячних самців (Рис. 4., А, В) виявлено, що зниження Тт відбувалося лише після перших сеансів ПГГ, і не спостерігалось після 4-6 сеансах. Таким чином, температурні показники відрізнялися від таких після гострої гіпоксії, коли відновлення Тт мало місце на 5 добу, а надалі вони знижувалися (див. рис. 4.3).

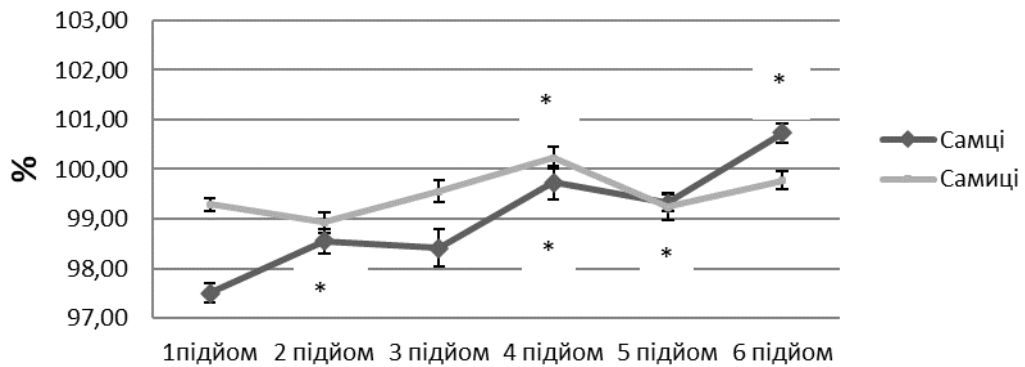
Динаміка Тт перед сеансами ПГГ характеризувалася зниженням Тт перед 4-м сеансом (Рис. 4.). Динаміка змін Тт одразу після сеансів ПГГ характеризувалася падінням Тт після першого сеансу гіпоксії практично на 1,25 °С з подальшим поступовим зростанням (Рис. 4.). Зміни Тт через добу після сеансів гіпоксії характеризувалися двома періодами зниження, розділеними зростанням показників після 4-5 сеансів (Рис. 4.).

Тт у самиць була вірогідно вища за Тт у самців на 0.3 градуси. Показники Тт у самиць характеризувалися, на відміну від самців, сталістю перед сеансами ПГГ (рис. 4.3, А), менш виразним падінням після 1-3 сеансів (рис. 4.3, В), повним відновленням через добу після 1-3 і зростанням – після 5-6 сеансів (рис. 4.3, С).

А



В



С

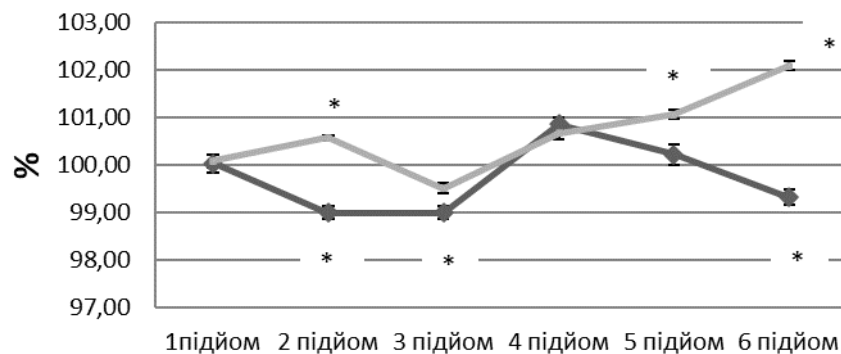


Рис. 4.4. Температура тіла в динаміці сеансів періодичної гіпобаричної гіпоксії (А), після(В) та через добу (С) у 6 місячних самців і самиць щурів ($M \pm m$). * $P < 0,05$ порівняно з 1 сеансом.

Таким чином, динаміка змін T_t у 6 місячних самців свідчить про поступове зростання стійкості функції термогенезу до сеансів ПГ. Зміни T_t у самиць мали

значні відмінності від самців, що свідчить не тільки про повне відновлення термогенезу, а і про його зростання, можливо, як механізми запобігання гіпоксичному пошкодженню. Слід відмітити, що динаміка змін T_t у самиць після ПГГ дуже схожа на динаміку змін T_t у самців, але яка виникла лише через добу після сеансів ПГГ. Це наводить на думку про те, що темпи відновлення термогенезу у самиць набагато швидші, ніж у самців.

Порівнюючи дані про T_t і газообмін у щурів при ПГГ, можна зробити висновок, що у самок підтримується більш висока температура тіла, ніж у самців, за рахунок чого можливість знижувати у перших споживання кисню обмежена, внаслідок цього у самиць може спостерігатися нездатність системи доставки кисню забезпечити кисневий запит організму, що супроводжується розвитком вторинної тканевої гіпоксії і метаболічного ацидозу, що може відображатися у підвищенні дихального коефіцієнта в цих тварин.

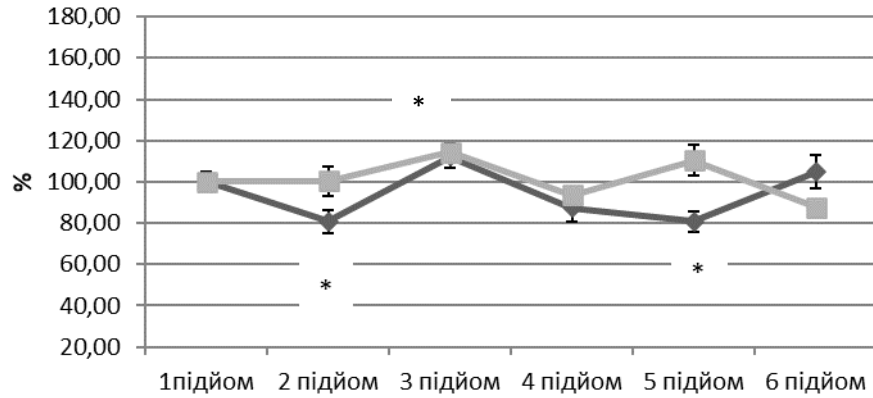
Зміни зовнішнього дихання у самців і самиць щурів при періодичній гіпобаричній гіпоксії

Вентиляція легень, як і показники газообміну, змінювалася у шестимісячних самців протягом перших сеансів ПГГ в цілому подібно до змін цих величин після гострої гіпоксії, але відмічалися відмінності в подальшому періоді спостережень. Зокрема, перед 4-5 сеансами ПГГ спостерігалось повторне зменшення \dot{V}_E (рис. 4.5, А) після його зростання перед 3-м сеансом ПГГ, що не відбувалося при впливі гострої гіпоксії (див. рис. 3.5).

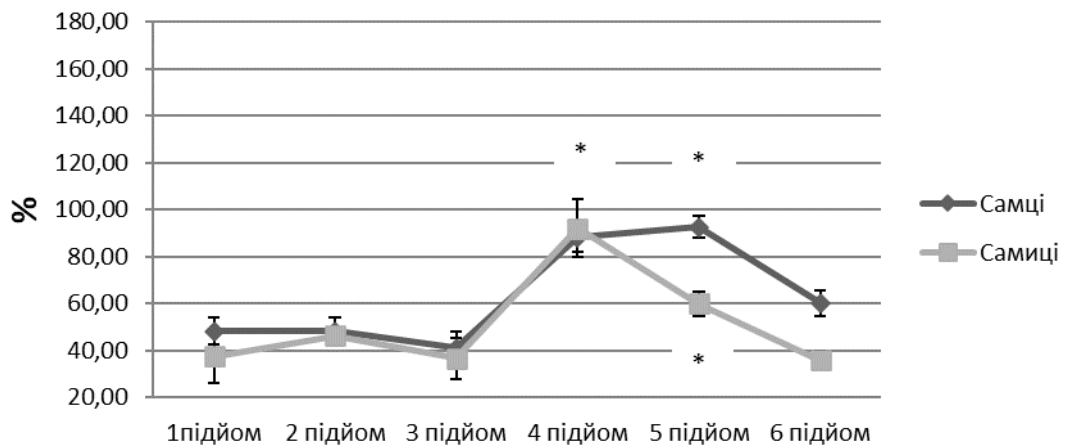
Зниження \dot{V}_E після першого сеансу ПГГ проходило за рахунок зменшення як частоти дихання, так і дихального об'єму, в подальшому f поступово вирівнювалася, а V_T продовжував знижуватися з мінімумом через добу після першого сеансу (рис. 4.5-4.7, А, В). Однак цей показник, як і ХОД, поступово зростав з максимумом на п'ятому сеансі. На шостому сеансі V_T знижувався до рівня, зафіксованого після першого сеансу ПГГ.

Динаміка змін дихального об'єму перед сеансами гіпоксії була схожою на динаміку змін \dot{V}_E (рис. 4.5, А; 4.7, А). Однак на п'ятому підйомі відбувалося більш виражене зростання V_T , ніж \dot{V}_E .

А



В



С

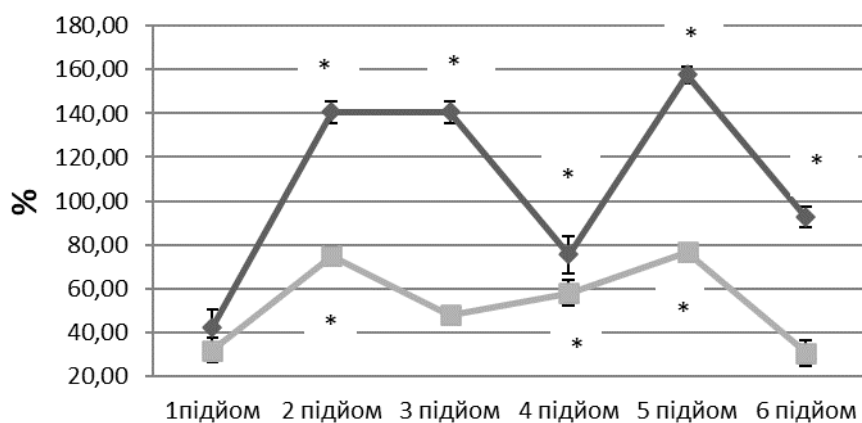
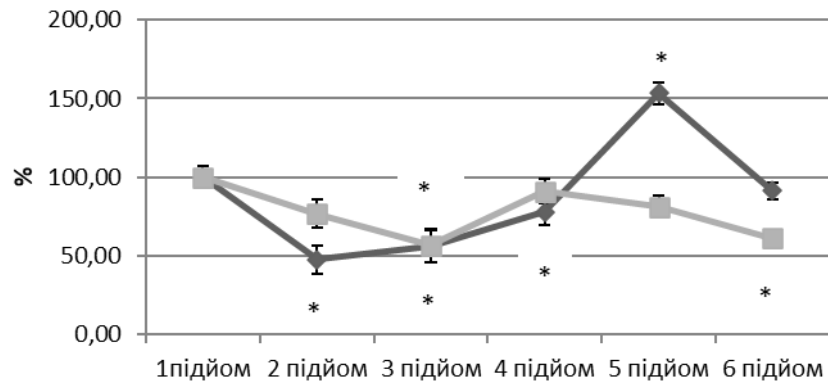
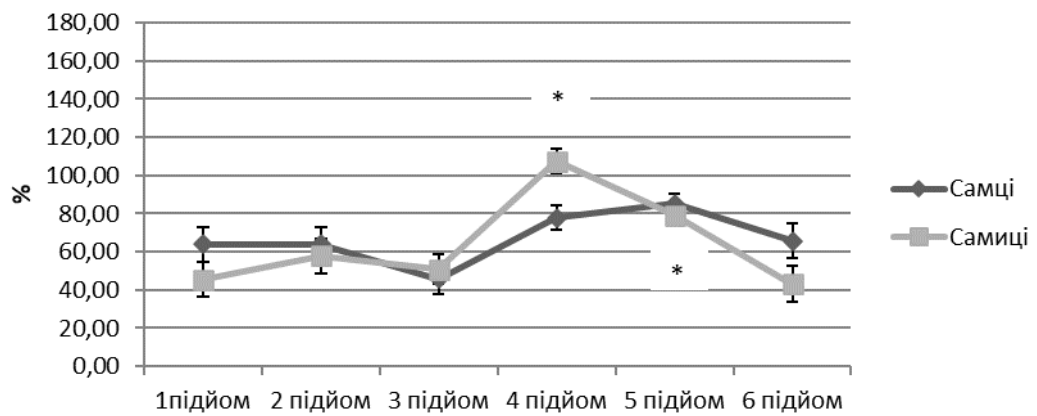


Рис. 4.5. Хвилинний об'єм дихання в динаміці сеансів періодичної гіпобаричної гіпоксії (А), після (В) та через добу (С) у 6 місячних самців і самиць щурів ($M \pm m$). * $P < 0,05$ порівняно з 1 сеансом.

А



В



С

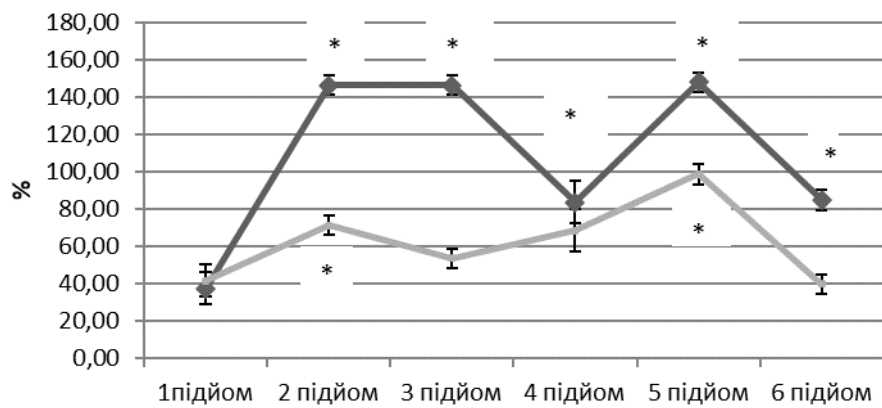


Рис. 4.6. Дихальний об'єм в динаміці сеансів періодичної гіпобаричної гіпоксії (А), після(В) та через добу (С) у 6 місячних самців і самиць щурів ($M \pm m$). * $P < 0,05$ порівняно з 1 сеансом.

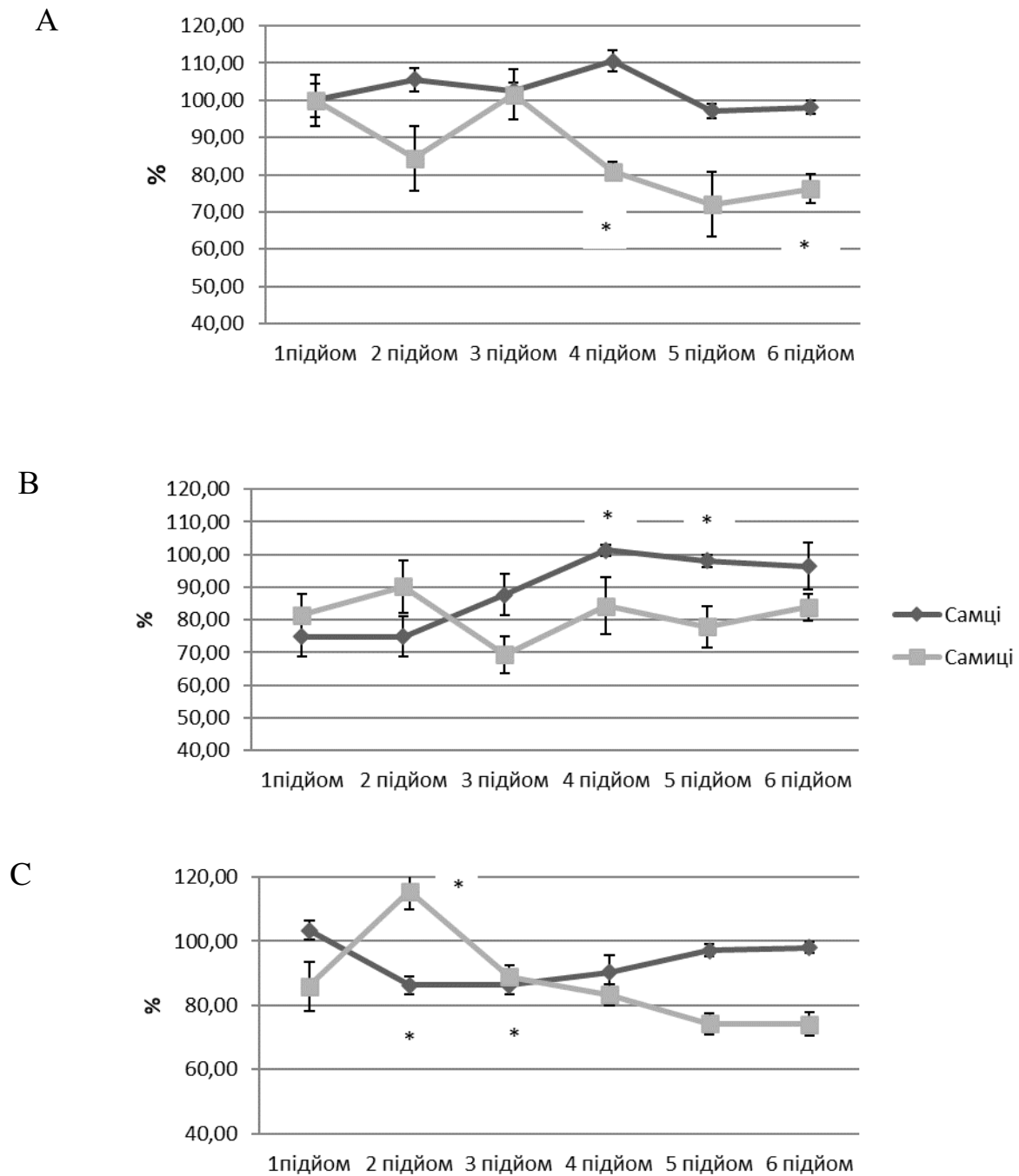


Рис. 4.7. Частота дихання в динаміці сеансів періодичної гіпобаричної гіпоксії (А), після (В) та через добу (С) у 6 місячних самців і самиць щурів ($M \pm m$). * $P < 0,05$ порівняно з 1 сеансом.

Через добу після першого сеансу ПГ спостерігали значне зниження вентиляції відносно рівня до сеансів гіпоксії, з подальшим значним зростанням \dot{V}_E через добу після 2-3 сеансів (рис. 4.5, С). Ці зміни відбувалися за рахунок значного збільшення дихального об'єму (рис. 4.6, С) і вірогідного зниження частоти дихання (рис. 4.7, С). Таким чином, ми спостерігаємо через добу після сеансу ПГ у 6 місячних самців протифазні коливання (різного ступеня прояву) V_T і f , які формують \dot{V}_E . Це може свідчити, про активність регуляторних процесів у дихальному центрі саме в цей термін після ПГГ і ізовентиляторні перебудови дихання. Максимальне зростання показників \dot{V}_E і V_T , але без змін f , відбувалося через добу після 5 сеансу (рис. 4.5-4.7, С).

Відмінності змін показників дихання у самиць 6 місячного віку (див. рис. 4.) характеризувалися, в основному, зростанням V_T , і, відповідно, відсутністю зниження \dot{V}_E , перед 5 сеансом ПГ (рис. 4.5-4.6, А). В той же час, останній знижувався більшою мірою, ніж у самців, після 5 сеансу (рис. 4.5, В). Коливання ж цих показників через добу після сеансів були значно менш виражені, ніж у самців (рис. 4.4-4.5, С). Однак найбільші відмінності виявлено стосовно змін частоти дихання, яка була меншою, ніж у самців, особливо перед 4-6 сеансами ПГ (рис. 4.7, А), менш значно змінювалася після сеансу (рис. 4.7, В), або навіть протифазним чином – через добу після впливу ПГ (рис. 4.7, С).

Можна зробити висновок, що переважним чином регуляція паттерну дихання у самиць проходила за рахунок коливань дихального об'єму.

Статеві особливості цієї реакції можуть бути пов'язані з тим, що, на відміну від самців, у самиць більш жорсткий вплив на регуляцію паттерну дихання має споживання кисню і, головне, необхідність підтримувати

стабільну, більш високу температуру тіла, обумовлену можливо, впливом естрогенів.

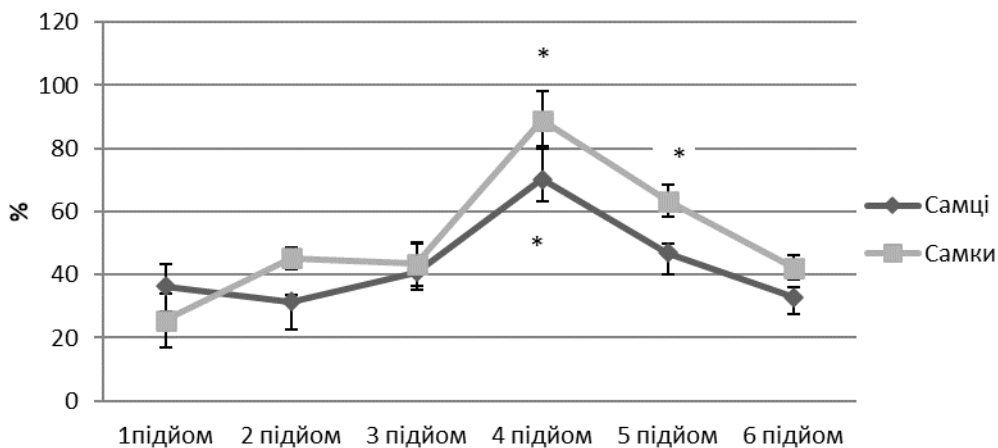
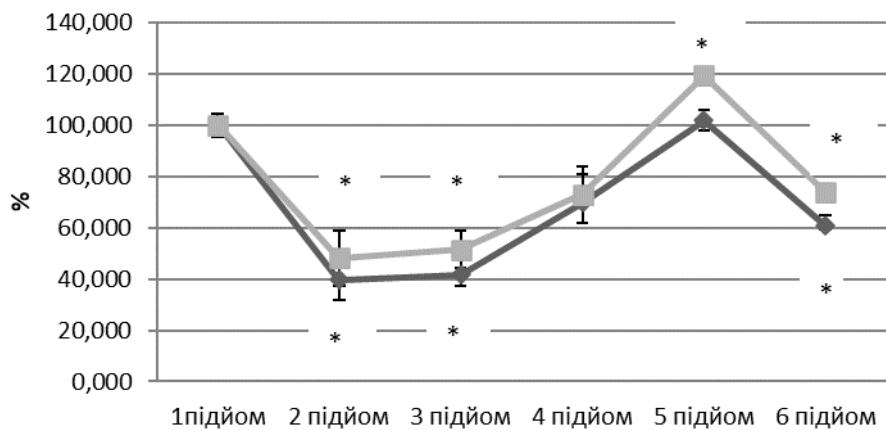
У самиць головним завданням регуляції патерну дихання стає якнайшвидша перебудова і забезпечення сталого енергетичного обміну в процесі пристосування до ПГ, щоб не допустити при цьому його зниження в клітинах нижче умовної межі, не рахуючись з порушеннями, які виникають у системі транспорту і утилізації кисню. На відміну від самиць, у самців, фізіологія яких не обумовлена стратегією захисту яйцеклітин і збереженню для них оптимального температурного режиму, головне завдання патерну дихання полягає у тому, щоб підтримати процеси, спрямовані на максимальне збереження і захист тканин і органів від гіпоксії. Тому самці повільніше виходять з гіпометаболічного стану і швидше входять до нього.

Зміни об'ємно-часових показників дихання у самців і самиць щурів при періодичній гіпобаричній гіпоксії

Для кращого розуміння механізмів перебудови дихального патерну розглянемо динаміку тих показників, які окреслюють головні біофізичні та регуляторні механізми його утворення. До цих показників відносяться максимальне прискорення дихального потоку на вдиху і на видиху ($d\dot{V}/dt$), пікові швидкості на вдиху і на видиху, та співвідношення часів вдиху, видиху до загального часу дихального циклу, та їх співвідношення самих до себе.

У 6 місячних самців під час періодичних гіпоксичних тренувань були встановлені загальні зміни $d\dot{V}/dt$, показника, який відображує ізометричну напругу дихальних м'язів і центральну інспіраторну активність. Зміни $d\dot{V}/dt$ мали чіткий фазовий характер: після першого сеансу ПГ відбувалося зниження $d\dot{V}/dt$, яке трималося до четвертого сеансу (перша фаза), а протягом четвертого і п'ятого сеансу цей показник зростав (друга фаза) і починав знижуватися під час шостого сеансу ПГ.

Схожі зміни можна прослідкувати і при аналізі динаміки змін пікових швидкостей пневмотахограми. Вони мали також чіткий фазовий характер. Одним із важливих показників, який висвітлює механізми формування патерну дихання, є співвідношення часу вдиху до часу видиху. Під час перших 2 підйомів можна відзначити виражену нестабільність цього показника, яка зменшується під час третього сеансу ПГ, після цього, під час 4-6 сеансів відбувалося зростання цього співвідношення.



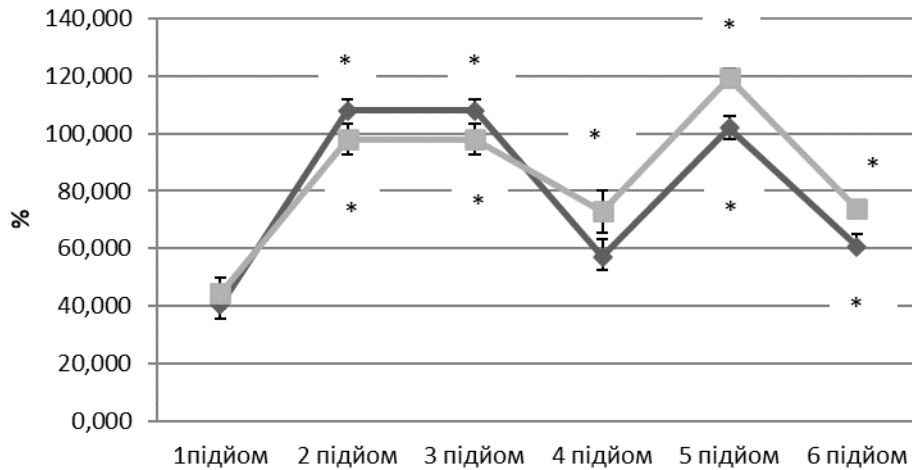


Рис. 4.8. Зміни $d\dot{V}/dt$ на вдиху в динаміці сеансів періодичної гіпобаричної гіпоксії (A), після (B) та через добу (C) у 6 місячних самців і самиць щурів ($M \pm m$). * $P < 0,05$ порівняно з 1 сеансом.

Більш ґрунтовну інформацію можна одержати при аналізі цих показників на різних етапах ПГ. Так досліджуючи динаміку показників $d\dot{V}/dt$ перед сеансами періодичних гіпоксичних тренувань, можна побачити, що після перед другим сеансом ПГ спостерігається значне зниження $d\dot{V}/dt$, при цьому рівень його був вірогідно більшим на видиху, ніж на вдиху, що може свідчити про зростання спротиву на видиху і, відповідно, про прискорення дихального потоку, теж саме спостерігається і перед другим і третім підйомом.

З четвертого підйому спостерігали зростання $d\dot{V}/dt$, однак на вдиху і на видиху вони вірогідно не відрізнялись. На максимумі зростання на п'ятому підйомі, коли рівень $d\dot{V}/dt$ на вдиху став дорівнювати початковому, спостерігали вірогідне збільшення $d\dot{V}/dt$ на видиху у порівнянні з таким показником на вдиху і з початковим значенням.

Зміни пікових швидкостей дихальних потоків повністю співпадали зі змінами $d\dot{V}/dt$, лише після шостого сеансу ПГ відбувалося підвищення пікової швидкості видиху порівняно зі швидкістю видиху, що може непрямо свідчити про підвищену прохідність дихальних шляхів.

Зміни співвідношення T_i/T_e перед сеансами ПГ мають плавну, але чітко виражену тенденцію до зростання цього показника, особливо у другій фазі,

перед 4-6 сеансом, що пов'язано зі зростанням часу видиху. Відомо, що зростання часу видиху свідчить про підвищений бронхіальний тонус.

Зміни $d\dot{V}/dt$ одразу після сеансу ПГ нагадували загалом зміни дихального об'єму, однак слід відмітити і деякі відмінності, які можуть вказувати на механізми перебудови легеневої вентиляції в цей період гіпоксичних впливів. Можна відмітити, що лише перед деякими сеансами $d\dot{V}/dt$ на видиху перевищувало $d\dot{V}/dt$ на вдиху (перед 2, 3, 5 сеансом), але одразу після сеансів ця зміна співвідношення спостерігалася на всіх сеансах, окрім четвертого. Це може свідчити не тільки про підвищення спротиву дихальному потоку, а і про зменшення центрального впливу на патерн дихання, тобто вказувати на про активацію тормозних процесів у дихальному центрі, що є причиною перебудови патерну дихання.

Зростання $d\dot{V}/dt$ після 4 сеансу ПГ, навпаки, може свідчити про активний центральний вплив на дихання, бо саме в цей час починається друга фаза, спостерігається активне зростання споживання кисню і зростає навантаження на механізми доставки його до тканин.

Зміни пікових швидкостей на вдиху і видиху в цілому теж слідують змінам дихального об'єму, лише після 6 сеансу ПГ спостерігається переважання швидкості видиху на швидкістю вдиху.

Зміни співвідношення часу вдиху до часу видиху одразу після сеансів ПГ вказують на значну нестабільність цього показника після першого і другого сеансів. Однак вже після третього сеансу спостерігається його стабілізація і плавне вірогідне зростання до п'ятого сеансу ПГ. Після шостого сеансу він вірогідно не змінюється.

Зміни $d\dot{V}/dt$ через добу після сеансів ПГ також нагадують динаміку \dot{V}_T . Особливу увагу, як і в попередніх часових проміжках ПГ привертає співвідношення $d\dot{V}/dt$ на вдиху до $d\dot{V}/dt$ на видиху. Можна побачити, що після другого сеансу, коли на тлі зростання споживання кисню, \dot{V}_{Ei} спостерігається перебудова патерну дихання, відмічено і зростання $d\dot{V}/dt$ на вдиху в більшій мірі, ніж на видиху. Це може свідчити про збільшення центрального впливу на

регуляцію патерну дихання з другого сеансу. Однак вже після 3-го і подальших сеансів відбувається зниження $d\dot{V}/dt$ на вдиху більше, ніж на видиху, і спостерігається вірогідне перевищення $d\dot{V}/dt$ на видиху, що свідчить про зниження центральних впливів на патерн дихання.

Зміни пікових швидкостей через добу після ПГ також мали свої особливості. Встановлено що, як і стосовно $d\dot{V}/dt$ через добу після другого сеансу, зростання пікової швидкості на вдиху більше, ніж на видиху. Після третього сеансу відбувається більш виражене зниження пікової швидкості на вдиху ніж на видиху, і виявляється тенденція щодо перевищення пікової швидкості видиху над піковою швидкістю вдиху. Після п'ятого і шостого підйому ця тенденція змінюється на вірогідність.

Співвідношення часу вдиху до часу видиху характеризувалося вірогідним зростанням через добу після першого підйому відносно рівня до сеансів ПГ. Цей показник не змінився і через добу після другого сеансу ПГ, однак вірогідно знизився через добу після третього сеансу. Далі він плавно вірогідно зростав до п'ятого сеансу відносно третього, а через добу після шостого сеансу знижувався відносно п'ятого сеансу і досягає рівня до початку сеансів ПГ.

Зміни цього показника доповнюють інформацію про зміни попередніх двох показників ($d\dot{V}/dt$ і пікових швидкостей вдиху і видиху) і підтверджують про збільшення центрального впливу на дихання після першого і другого сеансів, зменшення такого впливу після третього сеансу ПГ, а також зростання центрального впливу на п'ятому сеансі, коли також спостерігалася перебудова патерну дихання перед третьою фазою.

Зміни показників патерну дихання, які дозволяють вичленити головні механізми формування патерну дихання у самиць 6 місячного віку під час сеансів ПГ, мали наступну динаміку. Зміни $d\dot{V}/dt$ під час сеансів ПГ, у самиць і у самців мали чіткий фазовий характер: перша фаза - 1-3 сеанси, друга фаза - 4-5 сеанси і третя фаза – 6 сеанс. У самиць встановлено більш глибоке падіння $d\dot{V}/dt$ після першого сеансу, але і більш швидке і виражене відновлення цього показника через добу і на другому сеансі.

Якщо у самців пікова швидкість видиху лише в небагатьох випадках перевищувала пікову швидкість вдиху, то у самиць це спостерігається досить часто, і загалом співвідношення цих показників менш збалансоване, ніж у самців. Досить чітка тенденція до зростання співвідношення часу вдиху до часу видиху спостерігається у самиць вже після першого сеансу ПГ. Однак, більш інформативні зміни можна побачити при аналізі цих показників в різні часові проміжки періодичних гіпоксичних впливів.

У 6 місячних самиць вже перед другим сеансом ПГ спостерігалось значне зниження показника $d\dot{V}/dt$ в порівнянні з вихідним значенням, перед третім сеансом спостерігається зниження $d\dot{V}/dt$ лише на вдиху, тоді як $d\dot{V}/dt$ на видиху вірогідно не змінився, що свідчить про зниження центрального впливу на патерн дихання саме в цей часовий проміжок, коли спостерігалася перебудова патерну дихання.

Після третього сеансу реєструється вірогідне зростання $d\dot{V}/dt$ як на вдиху, так і на видиху, причому на вдиху зростання було значно більшим, ніж на видиху, що свідчить про активізацію центральних механізмів регуляції патерну дихання. На четвертому і п'ятому сеансах динаміка цих показників на вдиху і на видиху значно відрізняється. Якщо $d\dot{V}/dt$ на вдиху вірогідно знижується до рівня перед третім сеансом ПГ і залишається на цьому рівні до шостого сеансу, що свідчить про зниження центрального впливу, то $d\dot{V}/dt$ на видиху знижується плавно відповідно змінам \dot{V}_E в цьому часовому проміжку періодичної гіпоксії. Зміни пікових швидкостей вдиху і видиху перед сеансами ПГ мали також свої особливості: можна відмітити деяку тенденцію до перевищення пікової швидкості видиху над піковою швидкістю вдиху перед сеансами ПГ. В першій фазі періодичних гіпоксичних впливів можна побачити дещо різну динаміку пікових швидкостей вдиху і видиху. Пікова швидкість вдиху падає вже перед другим сеансом порівняно з вихідними даними, і практично не змінюється на третьому сеансі, ці дані співпадають з динамікою \dot{V}_E в цьому часовому проміжку ПГ. В той же час як пікова швидкість видиху знижується плавно до третього сеансу, що співпадає з динамікою \dot{V}_T в цьому часовому проміжку. Внаслідок

цього, різко зростає різниця між піковими швидкостями вдиху і видиху після другого сеансу ПГ, що може свідчити про зростання аеродинамічного спротиву.

Перед четвертим сеансом (друга фаза) спостерігається зростання пікових швидкостей з плавним синхронним вірогідним зниженням до шостого сеансу ПГ.

Відголосок цих змін спостерігається при аналізі динаміки співвідношення часу вдиху до часу видиху перед сеансами ПГ. Перед другим сеансом відбувається різке вірогідне зростання співвідношення T_i/T_e відносно початкового, з подальшим зниженням перед третім сеансом. Це також вказує на підвищення часу видиху, головною причиною чого є звуження бронхів, яке призводить до підвищення часу на видалення повітря з легень при спокійному диханні. Перед четвертим сеансом (друга фаза) спостерігається вірогідне зростання T_i/T_e з подальшим зниженням до шостого сеансу ПГ.

Зміни показників, які спостерігалися одразу після сеансу ПГ у 6-місячних самиць теж мали свої особливості. Так $d\dot{V}/dt$ знизився після першого підйому, але в більшій мірі за рахунок $d\dot{V}/dt$ на видиху, тому $d\dot{V}/dt$ на вдиху був вірогідно більшим, ніж на видиху. Це свідчить про центральний вплив на патерн дихання у вказаний часовий проміж ПГ. Після другого сеансу спостерігається деяке зниження $d\dot{V}/dt$ на вдиху і значне зростання на видиху порівняно з першим сеансом, що свідчить про суттєву перебудову механізмів стійкості легеневого апарату і кисеньтранспортної системи до впливу гіпоксії. Після 3 сеансу ПГ $d\dot{V}/dt$ на видиху не змінюється, а $d\dot{V}/dt$ на вдиху зростає до його рівня. Після четвертого сеансу ПГ (друга фаза) спостерігається вірогідне зростання $d\dot{V}/dt$ як на вдиху, так і $d\dot{V}/dt$ на видиху, внаслідок чого $d\dot{V}/dt$ на видиху стає вірогідно більше, ніж $d\dot{V}/dt$ на вдиху. Після п'ятого і шостого сеансів ПГ спостерігається плавне вірогідне зниження як $d\dot{V}/dt$ на вдиху, так і $d\dot{V}/dt$ на видиху до рівнів після другого сеансу, причому переважання $d\dot{V}/dt$ на видиху зберігається.

Зміни пікових швидкостей на вдиху і видиху також мають свої особливості. Після першого підйому не спостерігається переважання пікової швидкості вдиху

над піковою швидкістю видиху, що може свідчити про порушення прохідності бронхіального дерева в цей часовий проміжок. В подальшому зміни пікових швидкостей загалом мали однакову динаміку зі змінами $d\dot{V}/dt$.

Динаміка співвідношення часу вдиху до часу видиху теж мала свої відмінності. Одразу після першого підйому спостерігається зростання T_i/T_e відносно вихідного значення за рахунок подовження часу вдиху. Після другого підйому T_i/T_e зростає ще більше і цей рівень зберігається після третього сеансу.

На початку другої фази, одразу після 4 сеансу, спостерігається вірогідне зниження рівня T_i/T_e , слід відмітити, що при цьому спостерігається зростання $d\dot{V}/dt$, що поряд з підвищенням \dot{V}_E і споживання кисню може непрямо свідчити про поліпшення аеродинамічних умов у бронхіальному дереві. Після п'ятого сеансу спостерігається зростання T_i/T_e відносно рівня після третього сеансу і деяке зниження після шостого сеансу.

Слід вказати, що яскравого прояву третьої фази на шостому сеансі, як це спостерігалось у 6 місячних самців до і після сеансів ПГ, не спостерігалось. Це може свідчити про більш довгу другу фазу у самиць 6-місячного віку.

При вивченні динаміки $d\dot{V}/dt$ через добу після сеансу ПГ, можна побачити, що спостерігалось його зростання, відносно рівня, зафіксованого одразу після першого сеансу. Зростання було більше за рахунок підвищення $d\dot{V}/dt$ на видиху. Однак, вже через добу після другого підйому спостерігається значне зростання $d\dot{V}/dt$ на вдиху, що свідчить про активізацію центральної інспіраторної активності, яка впливає на патерн дихання. Слід нагадати, що саме в цей часовий проміжок спостерігається зростання споживання кисню та ректальної температури, внаслідок чого організм активно підвищує резерви системи транспорту кисню. Після другого сеансу ПГ спостерігається зниження $d\dot{V}/dt$ на вдиху до рівня першого сеансу. Слід відмітити, що $d\dot{V}/dt$ на видиху в першій фазі суттєво не змінюється. В другій фазі, через добу після четвертого підйому, спостерігається зростання $d\dot{V}/dt$, через добу після 5 підйому відбувається стабілізація $d\dot{V}/dt$ на вдиху, однак $d\dot{V}/dt$ при цьому на видиху вірогідно зростає. Через добу після шостого сеансу ПГ спостерігається значне зниження $d\dot{V}/dt$ як

на вдиху, так і на видиху відносно таких показників на 5 підйому, відповідно, що свідчить про прояв третьої фази.

Зміни пікових швидкостей вдиху і видиху через добу після сеансів ПГ загалом були схожі на зміни $d\dot{V}/dt$, однак мали особливості через добу після другого сеансу ПГ, коли не спостерігалось переважання пікової швидкості вдиху над піковою швидкістю видиху, як це проявлялося на діаграмі $d\dot{V}/dt$ через добу після сеансу ПГ.

Співвідношення часу вдиху до часу видиху змінювалося наступним чином. Можна відмітити значне зростання його через добу після першого сеансу ПГ, що може непрямо свідчити про порушення дихання внаслідок пошкодження тканини легень у цей часовий інтервал, але вже через добу після ПГ це співвідношення вирівнюється і зберігається таким на третьому сеансі. В другій фазі, після четвертого сеансу ПГ, спостерігається поступове вірогідне зростання T_i/T_e відносно третього сеансу через добу після п'ятого і четвертого сеансів, відповідно. Через добу після шостого сеансу спостерігається вірогідне зниження T_i/T_e відносно аналогічного показника п'ятого сеансу.

Таким чином, зміни біомеханіки дихання у самців і самиць мали фазовий характер, в першій фазі вони характеризувалися зменшенням центрального впливу на формування патерну дихання на тлі порушень біомеханіки дихання в обох групах. В другу фазу, спостерігається зростання ЦІА і зростання показників дихання, проте, внаслідок адаптивних процесів, які переважають в цю фазу, значних порушень біомеханіки дихання вже не спостерігається.

4.2 Мітохондріальне дихання в динаміці періодичної гіпобаричної гіпоксії у щурів

Проведено оцінку дихальної функції мітохондрій серця, як центрального органу, який забезпечує доставку кисню до тканин, в динаміці періодичної гіпобаричної гіпоксії у щурів. Дослідження проводили із застосуванням трьох субстратів окислення мітохондрій – сукцинату, глутамату і пальмітоїлу.

Виявлено значне зростання окислення всіх субстратів, що вивчалися через добу після першого підйому, особливо значне зростання активного фосфорилуючого дихання (V3) демонструє окиснення Ск, як в лівому, так і в правому серці (рис. 4.9). Після 1-3 сеансу відбувалося зростання окислення Ск в активному стані фосфорилування (V3), як в лівому, так і в правому серці. У той же час окислення Пм зростало до цього терміну в правому серці, але меншою мірою, ніж Ск, і в подальшому суттєво не змінювалося. Зміни окиснення Гл мали чітку тенденцію до зниження в правому серці через добу після 3 підйому.

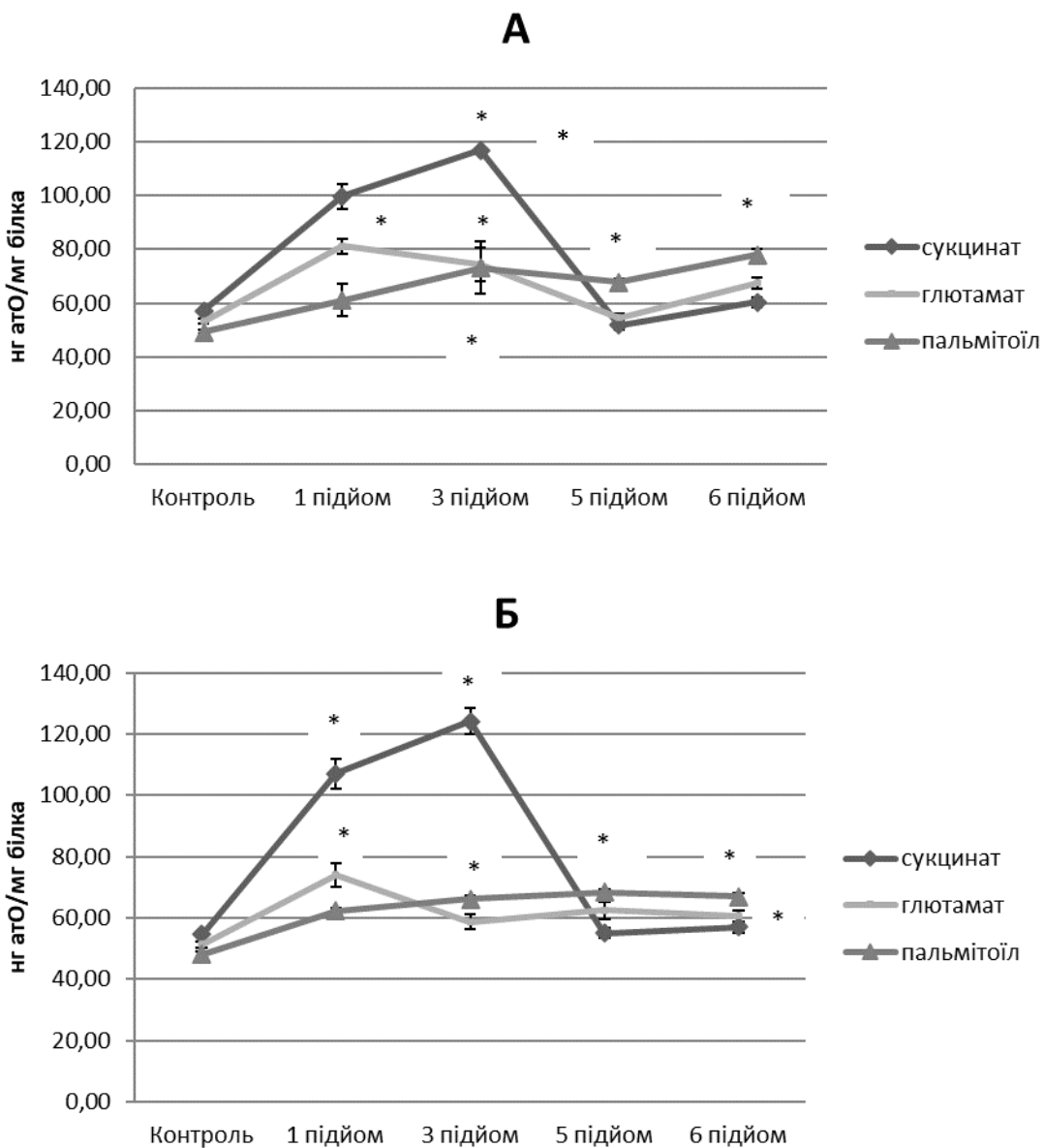
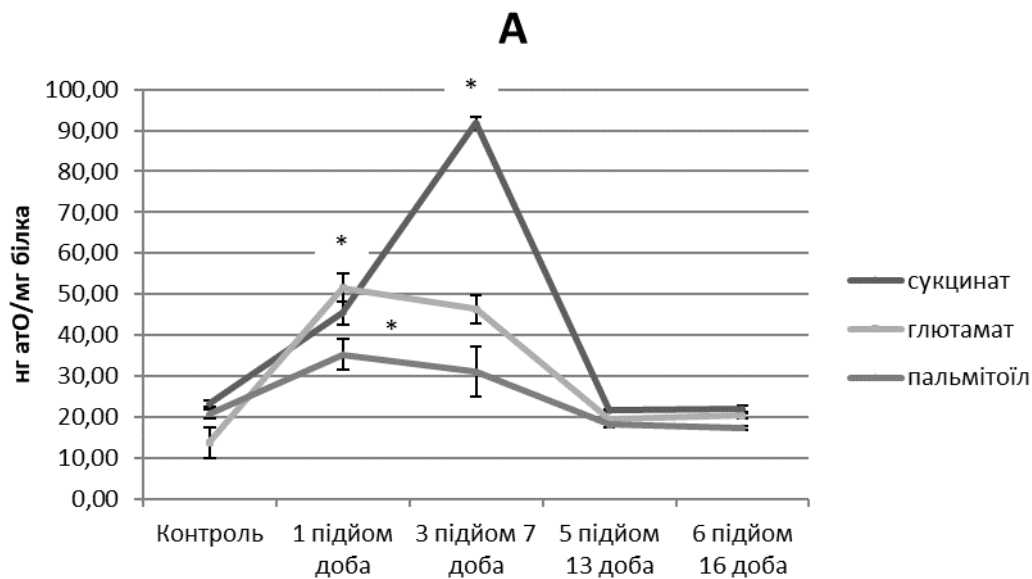


Рис. 4.9. V3 в міокарді правого (А) і лівого (Б) шлуночків серця в динаміці ПГ. *P<0,05 порівняно з контролем.

У лівому серці швидкість активного окиснення Пм в стані 3 після другого підйому і до кінця сеансів достовірно не змінювалася. V3 при окисленні Гл через добу після 3 сеансу достовірно знижувалася, і не змінювалася до кінця ПГ. Слід зауважити, що як у правому, так і в лівому серці, активне фосфорилююче дихання при окисленні Пм через добу після 5 і 6 сеансів було достовірно вище вихідного рівня: у правому серці майже в 2 рази, а в лівому майже на 50%.

Зміни контрольованого дихання (V4, **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), мали подібну динаміку.



Б

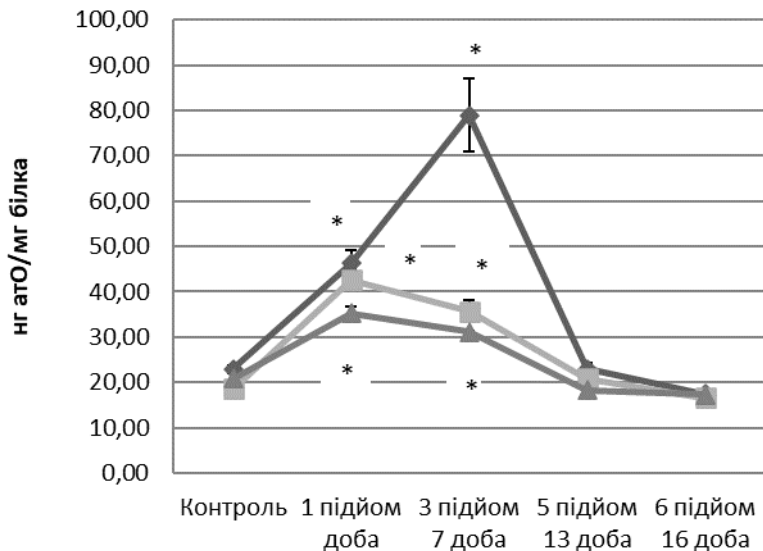


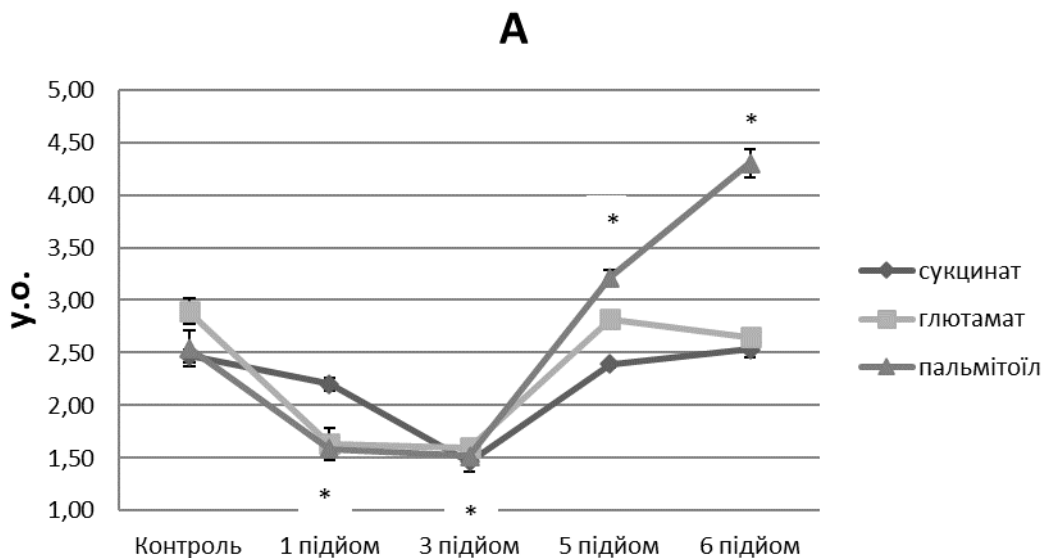
Рис. 4.10. V4 в міокарді правого (А) і лівого (Б) шлуночків серця в динаміці ПГ. * $P < 0,05$ порівняно з контролем.

Спостерігалось зростання V4 при тестуванні всіх субстратів, однак через добу після першого підйому найбільше зростання демонструвало окислення Гл, при порівнянні з Ск в правому і в лівому серці. Через добу після третього підйому спостерігалась тенденція до зниження контрольованого дихання Гм і Пм, яке досягало до вихідного рівня через добу після 5 підйому. На відміну від лівого серця, де рівні контрольованого дихання Гл і Пм достовірно не відрізнялися, у правому серці рівень V4 при окисненні Гл був достовірно вище через добу після 3 підйому (рис. 4.10). Контрольоване дихання V4 при вживанні Ск демонструвало свій максимум зростання практично в 2 рази саме через добу після 3 підйому в барокамері. Через добу після 5 підйому спостерігалось різке падіння контрольованого дихання всіх субстратів, яке не змінилось і через добу після 6 підйому. У правому серці контрольоване дихання при окисленні Пм було достовірно нижче, ніж при окисленні Гл і Ск, через добу після 6 підйому.

Через добу після першого сеансу спостерігається значне зниження дихального контролю V3/V4 (Рис.) при окисленні Гл і Пм, більш виражене в правому серці. Дихальний контроль при окисленні Ск достовірно не змінюється ні в одній, ні в іншій частині серця в цьому терміні. Через добу після 3 підйому в правому серці дихальний контроль при окисленні Гл і Пм не змінюється, а при

окисненні Ск падає, досягаючи їх рівня. Така ж картина спостерігалася в лівому серці, але дихальний контроль при окисленні Пм починає зростати, стаючи достовірно вище такого при окисленні Ск і Гл.

Через добу після 5 сеансу демонструється значне зростання дихального контролю при окисленні всіх субстратів, найбільше зростає дихальний контроль при окисленні Пм. У цьому терміні він досягає свого максимуму в лівому серці, не змінюючись через добу після 6 сеансу. У правому серці, через добу після сеансу він виріс ще значніше. Дихальний контроль при окисленні Гл і Ск у правому серці досягає вихідного рівня через добу після 5 сеансу, достовірно не змінюючись через добу після 6 підйому. У лівому серці через добу після 5 підйому, спостерігається повернення значень ДК при окисленні Гл і Ск до вихідного рівня, а через добу після 6 підйому їх зростання триває і вони достовірно перевищують вихідний рівень.



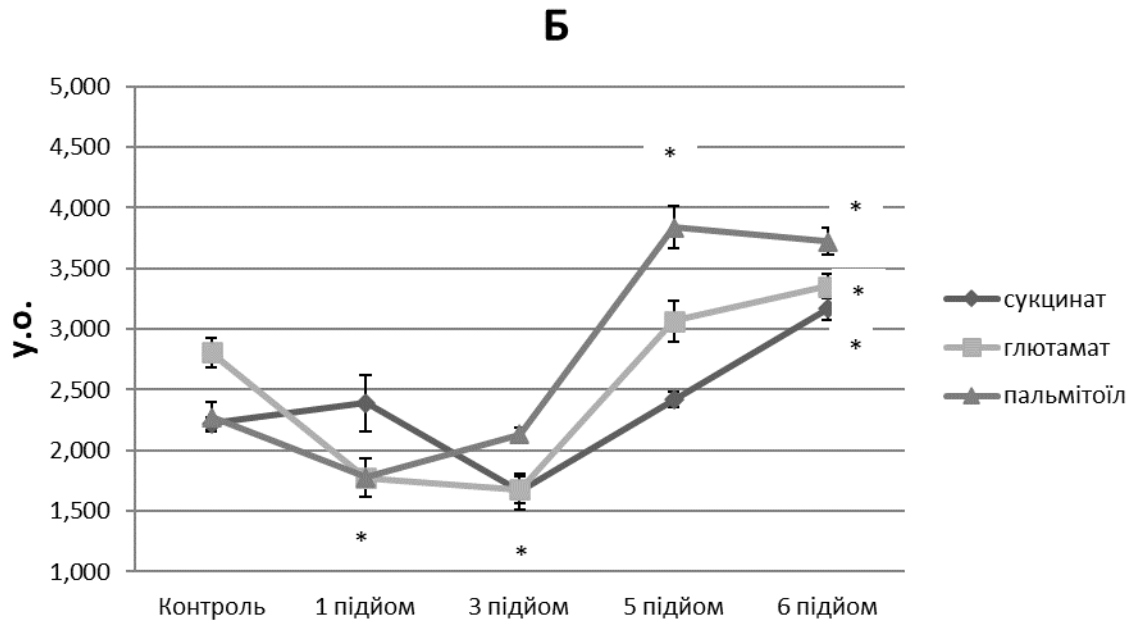


Рис. 4.11. V3/V4 в міокарді правого (А) і лівого (Б) шлуночків серця

в динаміці ПГ. *P<0,05 порівняно з контролем.

Для оцінки ефективності використання кисню мітохондріями серця використовували співвідношення АДФ/О (Рис.).

Через добу після першого сеансу ПГГ різко падає ефективність використання кисню як в правих, так і в лівих відділах серця при окисленні Гл і Пм, у правому серці - в більшій мірі Гл. АДФ/О при окисленні Ск в цьому терміні вірогідно не змінювалося ні в правому, ні в лівому серці. Через добу після 3 сеансу, у правому серці спостерігається достовірне зниження АДФ/О при окисленні Ск до рівня його значення при вживанні Гл, а АДФ/О при окисленні Пм достовірно зростає. У лівому серці, спостерігалось також зниження АДФ/О при окисленні сукцинату, проте зростання цього показника при окисленні Пм, як в правому серці, не спостерігалось.

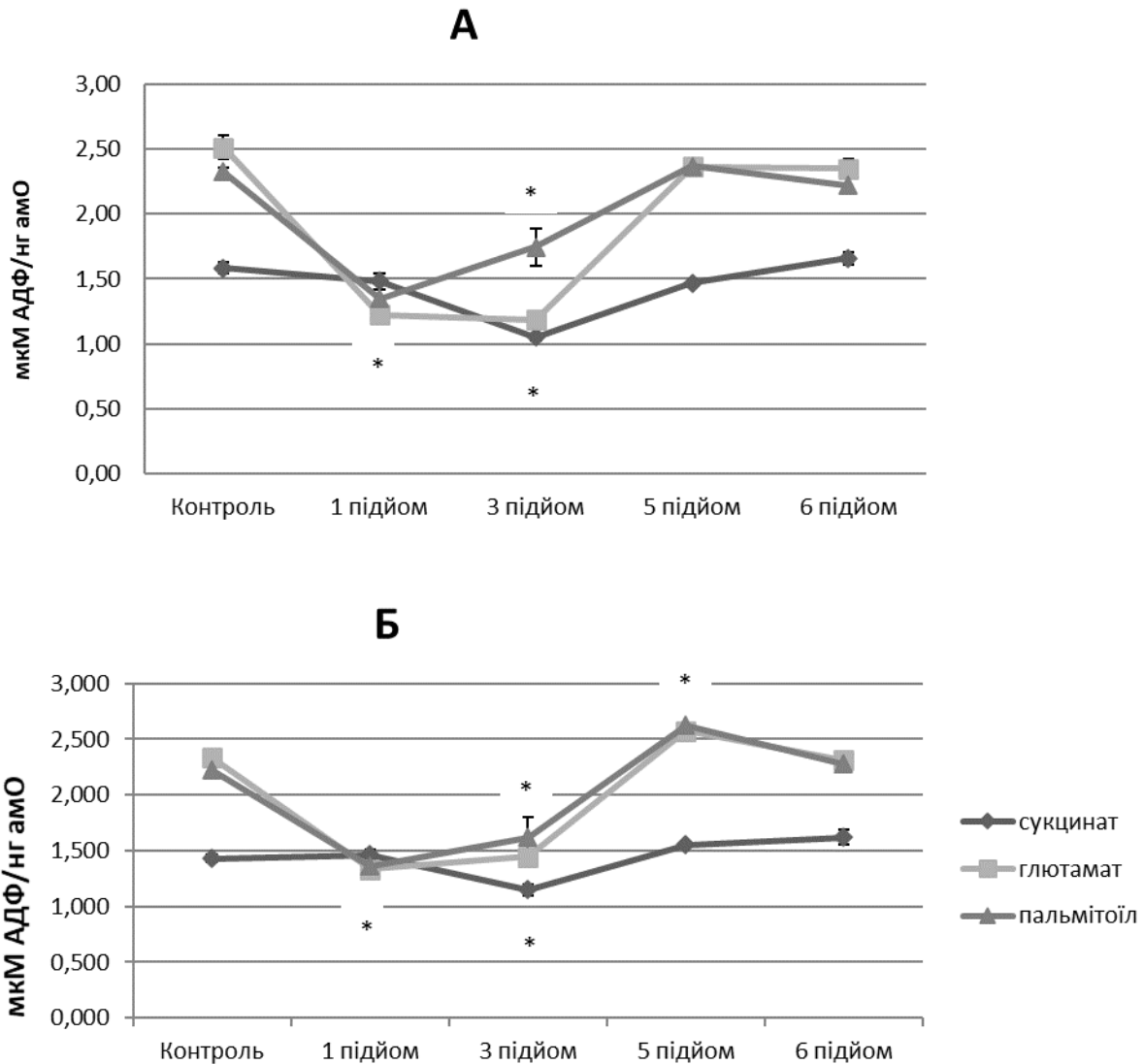


Рис. 4.12. АДФ/О в міокарді правого (А) і лівого (Б) шлуночків серця в динаміці ПГ. *P<0,05 порівняно з контролем.

Через добу після 5 підйому було відмічено значне зростання АДФ/О при окисленні всіх субстратів до вихідного рівня, який зберігався і через добу після 6 підйому. Резерв дихального контролю (РДК) в динаміці ПГГ не мав істотних відмінностей між правим і лівим серцем (4.13). У першій половині сеансів, через добу після першого і третього підйомів він плавно знижувався, у другій половині сеансів, після п'ятого підйому РДК значно виріс, достовірно перевищуючи вихідний рівень. Після шостого підйому цей показник знизився, проте в лівому серці він залишався вище вихідного рівня.

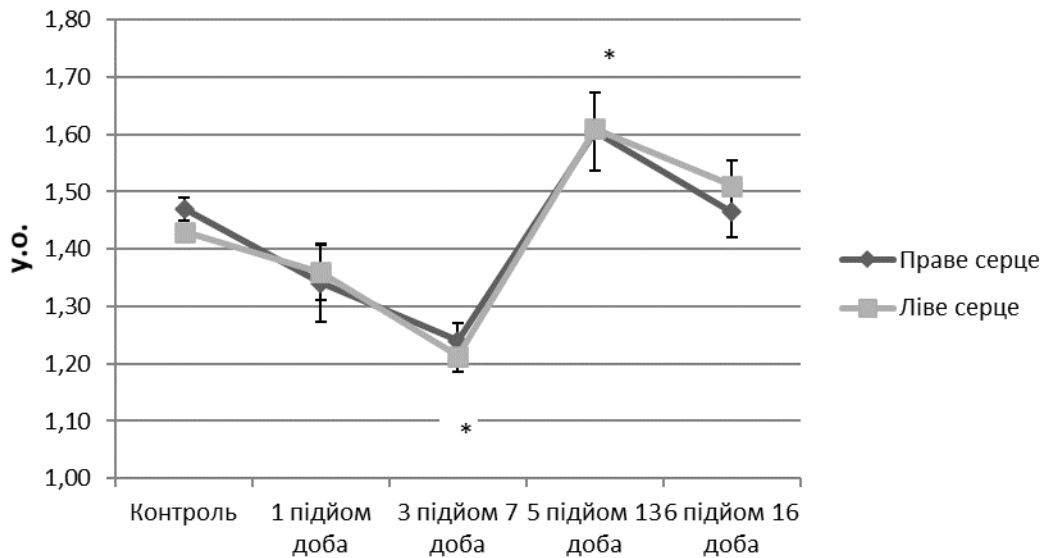


Рис. 4.13. РДК в міокарді правого і лівого шлуночків серця

в динаміці ПГ. * $P < 0,05$ порівняно з контролем.

Таким чином, зміни мітохондріального дихання в процесі ПГ, як і після гострої гіпоксії, носили яскраво виражений фазовий характер. Однак, на відміну від одноразового підйому, фази характеризувалися більшою тривалістю: якщо гіпометаболічна фаза після гострої гіпоксії спостерігалася близько 5 діб, то після періодичної гіпоксії вона зберігалася ще на 7 добу після початку «підйомів». Складається враження, що для настання перехідної фази необхідно накопичити певну кількість «гіпоксичного навантаження», щоб запустити механізм переходу на наступну фазу.

Третя фаза, гіперметаболічна, виникає, незважаючи на вплив ПГ, що триває. Отже, активується цілий комплекс механізмів, спрямований на відновлення після перенесеної гіпоксії і в цей комплекс залучені структури, які відповідають за гіпоксичну чутливість. Не виключено, що реакція на гіпоксію відбувається на тлі активації «гіперметаболічної фази» за рахунок температурної реакції, яка зберігається ще в цей період гіпоксичних впливів за рахунок механізму «несправжнього гіпометаболізму», коли внаслідок зниження температури тіла

тварин змінюється активність дихальних ферментів, виходячи з константи Міхаеліса [52].

Як і в періоді відновлення після гострої гіпоксії, під час ПГ в гіпометаболічну фазу виявляються схожі зміни росту як показників активного фосфорилуючого дихання V_3 , так і контрольованого дихання V_4 . Однак, це супроводжується значним зниженням дихального контролю і АДФ/О, що свідчить про порушення роботи дихального ланцюга і різке падіння її ефективності. У гіперметаболічній же фазі ми спостерігаємо, як і в періоді відновлення після гострої гіпоксії, зворотні процеси, зниження до початкового рівня V_3 і V_4 , при одночасному відновленні, а іноді і зростанні вище звичайного, дихального контролю і АДФ/О. Представлені дані вказують, що ФАД-залежні субстрати (Ск), які пов'язані з 2 комплексом мітохондріального дихального ланцюга, більш стійкі до гіпоксії, ніж НАД-залежні субстрати (Гл і Пм), пов'язані з 1 комплексом. Внаслідок цього, в гіпометаболічну фазу основне навантаження лягає саме на цю частину дихального ланцюга, що збігається з загальноприйнятими уявленнями [50].

Слід зауважити, що зберігається закономірність, яку ми встановили після впливу гострої гіпоксії, щодо жирових субстратів. Також збільшується обсяг їх використання як в гіпометаболічну, так і в гіперметаболічну фазу, внаслідок чого стають виправданими зміни дихального коефіцієнта, які ми спостерігали під час ПГ.

4.3 Експресія факторів транскрипції HIF-1 α і HIF-3 α в різні фази періодичної гіпобаричної гіпоксії

При дослідженні експресії гіпоксія-індуцибельних факторів транскрипції в серці встановлено, що динаміка змін функціональних показників узгоджувалася із змінами експресії субодиниць HIF-1 α та HIF-3 α (рис. 4.14).

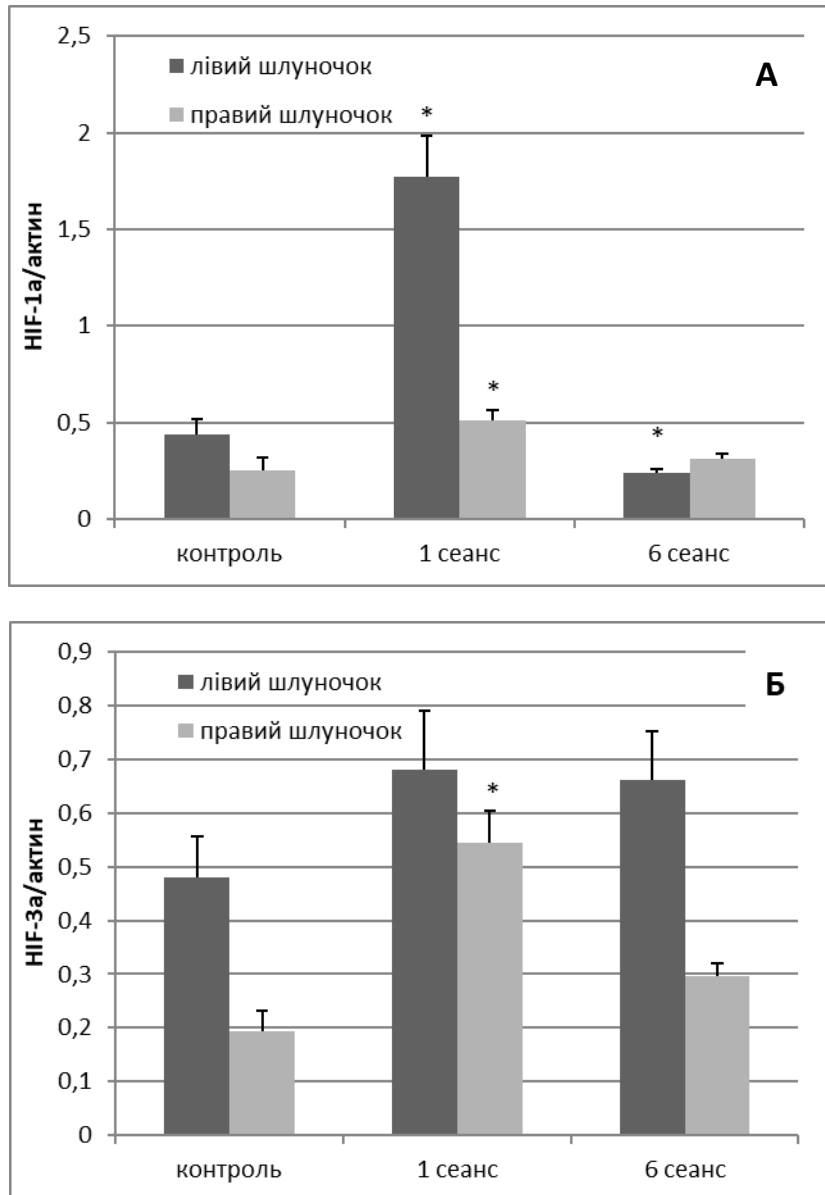


Рис. 4.14. Експресія мРНК HIF-1 α (А) і HIF-3 α (Б) в міокарді в динаміці ПГТ у щурів ($M \pm m$). * $P < 0.05$ порівняно з контролем.

Якщо після перших сеансів відбувалося збільшення експресії мРНК HIF-1 α в обох шлуночках серця, то після 6 сеансу рівні експресії не перевищували вихідні показники або навіть були зниженими у лівому шлуночку. Експресія мРНК HIF-3 α зростала в правому шлуночку в першій фазі ПГТ, але не підвищувалася у відповідь на гіпоксію в кінці експерименту.

Отримані дані можуть підтверджувати зв'язок метаболічних змін в гіпометаболічній фазі з негайною індукцією генів після кожного сеансу гіпоксії.

Однак при досягненні стабільної перебудови метаболізму індукція факторів транскрипції після сеансу вже не відбувається. Оскільки HIF-3 α може здійснювати інгібіторну дію на функцію HIF-1 α [59], більш високі рівні експресії HIF-3 α в лівому шлуночку впродовж всього експерименту можуть також обмежувати його тканинне і метаболічне ремоделювання при ПГГ, опосередковане HIF-1 α , особливо по досягненні фази метаболічної адаптації, тоді як в правому шлуночку цей інгібіторний механізм редукується.

Таким чином, перша фаза ПГГ супроводжувалася індукцією альфа-субодиниць HIF, а їх вплив на гени-мішені міг бути причиною послідовних метаболічних змін. Про додаткові стимули індукції генів-мішеней HIF-1 α може свідчити активація II комплексу дихального ланцюга мітохондрій, оскільки накопичення сукцинату могло викликати стабілізацію білка HIF-1 α у нормоксичних періодах ПГГ [50, 67]. Накопичення та сумарний вплив цих стимулів у ході перших 3 сеансів гіпоксії, на нашу думку, є причиною більш глибокої метаболічної перебудови в 2-й фазі, відновлення функціонування тканин в 3-й фазі і стабілізації адаптивних змін в 4-й фазі.

Одержані результати дозволяють зробити ряд узагальнень.

1. При періодичних гіпоксичних впливах у самців і самок щурів, як і в періоді відновлення після гострої гіпоксії, можна виділити чотири фази: перша – фаза первинного гіпометаболічного стану, друга – перехідна фаза, третя – фаза відновлення енергетичного метаболізму, або гіперметаболічна і четверта – адаптаційна фаза, або фаза адаптованого організму. Однак суттєвою різницею між впливом гострої гіпоксії і ПГГ є довжина фаз. Якщо після гострої гіпоксії перша фаза триває біля 3 діб, то після ПГГ - біля 7 діб.

2. У самок підтримується більш висока температура тіла, ніж у самців, за рахунок чого можливість знижувати споживання кисню в них обмежена, внаслідок чого у самок спостерігається неспроможність механізмів доставки кисню забезпечити кисневий запит організму.

3. При періодичній гіпоксії, як і в періоді відновлення після гострої гіпоксії, у самців і самок відмічаються ізовентиляторні перебудови патерну дихання при зміні фаз енергетичного обміну.
4. Реакція на сеанс гіпобаричної гіпоксії кисеньзалежного енергетичного обміну у гіпометаболічній фазі характеризується зниженням споживання кисню, у гіперметаболічній фазі споживання кисню після сеансу може підвищуватися.
5. В динаміці періодичної гіпоксії відбувається оптимізація взаємозв'язку процесів транспорту кисню, тканинного дихання і термогенезу, опосередкована молекулярно-генетичними механізмами. Ці зміни мають фазний характер, спочатку спостерігається гіпометаболічна фаза з найбільшими коливаннями метаболічних процесів внаслідок індукції гіпоксія-респонсивних генів при кожному сеансі гіпоксії. Потім розвивається перехідна і гіперметаболічна фаза з переходом в адаптований метаболічний стан, що супроводжується редукцією гіпоксичної реактивності молекулярно-генетичних механізмів і функціональної відповіді на гіпоксію.

Основні результати розділу 4 опубліковані в таких статтях:

1. Фазовые изменения энергетического метаболизма при периодической гипоксии / **Портниченко В.И.**, Носарь В.И., Портниченко А.Г., Древицкая Т.И., Сидоренко А.М., Маньковская И.Н. // Фізіологічний журнал. 2012. Т. 58, №4. С. 3-12. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті) Q4
2. Експресія HIF-1 α і HIF-3 α в легенях та метаболічні зміни при періодичній гіпоксії у щурів різного віку / **Портніченко В.І.**, Портниченко А.Г., Досенко В.Є., Сидоренко А.М. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2010. №2.С. 3-8. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)
3. Expression of HIF-1 α and HIF-3 α differentially changed in rat heart ventricles after hypoxic preconditioning / Portnychenko A.G., Dosenko V.E.,

Portnichenko V.I., Мойбенко О.О. // Proc. of XXVIII European Section Meeting of the ISHR. Medimond Intern. Proc., 2008. P.61-64.

(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)

4.

5.

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН У СЕРЕДНЬОГІР'Ї.

5.1. Вплив викогірної гіпоксії на організм неадаптованих і адаптованих експериментальних тварин.

5.1.1. Вплив різних режимів адаптації до середньогір'я на патерн дихання та газообмін у експериментальних тварин.

Проблема адаптації до середньогір'я дрібних лабораторних тварин має суттєві відмінності від проблеми адаптації до середньогір'я людей. Перед усе, це пов'язано з нестабільною терморегуляцією у цих тварин при впливі холоду і гіпоксії. Досліджень стану патерну дихання у дрібних лабораторних тварин в умовах середньогір'я небагато, вони мають фрагментарний характер. Досі залишається незрозумілим, як змінюється швидкість метаболізму під час адаптації тварин до середньогір'я. Невідомо, як впливають на неї короточасні підйоми на висоту. Ось чому, головним завданням дослідження було вивчити стан системи дихання і газообміну у тварин при різних режимах адаптації до середньогір'я.

Для проведення експериментальних досліджень впливу гіпоксії на організм щурів лінії Вістар, використовували тварин, яких завезли на висоту 2100 метрів з рівнини. Вивчали вплив гіпоксії на різних стадіях адаптації до гіпоксії, а саме - на 3 день адаптації до гір, та на 30 день перебування в горах. Для порівняння було досліджено групу тварин, які в першому поколінні виростили у горах. На 1 день перебування у горах (табл. 5.1) у тварин значно зросло споживання кисню, проте на 30 день показники значно зменшилися і практично не відрізнялися від споживання кисню тваринами на рівнині. Також у цих тварин спостерігаються зміни патерну дихання. Можна побачити, що \dot{V}_E на початок адаптації зростає більш ніж в 2 рази у порівнянні з рівнинними тваринами, проте на 30 день зменшується практично до рівня рівнини, f практично не змінюється, але в усіх трьох групах тварин вона вище, ніж на рівнині. V_T на перший день перебування в горах зростає, але на 30 день вже не відрізняється від V_T на рівнині.

Таблиця 5.1 Показники дихання, газообміну і ефективності дихання у щурів на рівнині, аборигенів гір і на 3 і 30 дні адаптації.

Показник	Щури Рівнина 1	Щури Аборигени, 2100 2	Щури 1 доба адаптації 2100 3	Щури 30 доба адаптації 2100 4
\dot{V}_E (STPD), мл/хв/100Г	61,9±6,8	49,9±9,6	136,9±21,1 ⁺⁺⁺	87,9±14,1 ^{^^^}
f, 1 ⁻¹	132,3±5,9	148,7±12,8	143,1±9,1	145,5±8,2
V_T STPD, мл/100Г	0,56±0,06	0,45±0,09	0,93±0,10 ⁺⁺⁺	0,66±0,11 [^]
V_A STPD, мл/хв/100Г	42,7±4,1	27,6±6,1 ^{**}	105,2±20,1 ⁺⁺⁺	46,8±8,0 ^{^^^}
\dot{V}_A/\dot{V}_E	0,69±0,04	0,47±0,04 ^{**}	0,75±0,04	0,56±0,03 ^{-^}
V_D STPD, мл/100Г	19,2±0,04	0,22±0,04	0,24±0,04	0,32±0,06 ⁻
V_A STPD, мл/100Г	0,32±0,04	0,23±0,07	0,69±0,07 ⁺⁺⁺	0,34±0,04 ^{^^^}
P_{A,O_2} , мм.рт.ст.	126,9±2,1	132,3±1,6 [*]	103,3±2,1 ⁺⁺⁺	122,6±2,0 ^{^^}
P_{A,CO_2} , мм.рт.ст.	21,1±2,3	15,3±1,3 ^{**}	44,4±1,3 ⁺⁺⁺	25,0±1,9 ^{^^^}
\dot{V}_{O_2} , мл/мин/100Г	1,26±0,21	0,66±0,23 [*]	4,40±0,90 ⁺⁺⁺	1,56±0,21 ^{^^^}
RQ	0,74±0,03	0,74±0,03	0,74±0,03	0,80±0,16 ^{-^}
VE	59,6±1,2	107,6±12,0 ^{***}	30,6±1,2 ⁺⁺⁺	55,4±5,1 ^{^^^}
O ₂ RC, STPD, мкл/100Г	9,51±1,12	5,4±1,73 ^{**}	41,0±5,1 ⁺⁺⁺	11,5±1,8 ^{^^^}

* - P<0,05, ** - P<0,05, *** -P<0,01 - різниця між 1-2 групами,

+ - P<0,05, ++ - P<0,05, +++ -P<0,01 - різниця між 1-3 групами,

- - P<0,05, -- - P<0,05, --- -P<0,01 - різниця між 1-4 групами,

^ - P<0,05, ^^ - P<0,05, ^^ -P<0,01 - різниця між 3-4 групами

При цьому більш ніж у 2 рази зростає \dot{V}_A яка значно зменшується на 30 день перебування щурів у горах.

Спостерігається зменшення \dot{V}_A / \dot{V}_E на 30 день перебування щурів у горах, а також у щурів-аборигенів. Проте, якщо у щурів-аборигенів це може пояснюватися гіпервентиляцією легень, внаслідок високої частоти дихання, зі P_{ACO_2} і зростанням P_{AO_2} , то в групі тварин після 30 днів перебування в горах це зростання пов'язане лише з підвищеною частотою дихання. У щурів на 1 добу перебування у горах, спостерігався синдром гіповентиляції легень, а саме зниження парціального тиску кисню в альвеолах і зростання парціального тиску діоксиду вуглецю. Характерною особливістю щурів-аборигенів було, більш значне зниження споживання кисню у спокої, що може свідчити про високий рівень пристосування тканин організму до високогірної гіпоксії. При цьому спостерігалася гіпервентиляція легень, зниження співвідношення \dot{V}_A / \dot{V}_E , за рахунок як підвищення частоти дихання, так і зменшення V_A . Всі ці зміни є проявом «холостої роботи» легень у цих тварин у стані спокою і є проявом гіпометаболічного стану адаптованого організму.

Таким чином, спостерігається стресорна симпатична реакція і зростання споживання кисню у тварин на першу добу перебування у середньогір'ї, яка характеризується розвитком гіповентиляції легень, респіраторною гіпоксією. Головна причина якої може бути гіпоксична вазоконстрикція легень. При 30 денній адаптації тварин, показники нормалізуються і суттєво не відрізняються від показників на рівнині.

5.1.2. Тривала адаптація щурів до гіпобаричної гіпоксії попереджує стресорну гіперглікемію та оптимізує мітохондріальне енергозабезпечення при гострій гіпоксії у середньогір'ї

Основним завданням дослідження було - встановити зміни аеробного метаболізму, вуглеводного обміну, особливості МД в печінці та використання

мітохондріями основних енергетичних субстратів в умовах тривалої адаптації щурів в середньогір'ї та при гострій гіпоксії.

Дослідження проводили на 24 щурах-самцях лінії Вістар віком 6 міс, масою тіла 260-300 г, які поділялися на 4 групи: I – щури, які народилися та виростили в умовах рівнини; II – щури рівнини, досліджені через добу після гострої гіпобаричної гіпоксії (ГГ); III- щури, які народилися та виростили в середньогір'ї (2100 м н.р.м.); IV – щури середньогір'я через добу після ГГ. ГГ відтворювали 3 годинним перебуванням у барокамері на «висоті» 5600 м н.р.м.

Швидкість споживання кисню у рівнинних щурів (V_{O_2}) (Рис.5.1) була початково вище, ніж в групі тривало адаптованих до гіпоксії тварин. Після сеансу ГГ V_{O_2} значно знижувалася, а через добу нормалізувалася в обох групах. Цікаво відзначити, що через добу рівень споживання кисню вірогідно не відрізнявся в адаптованих і неадаптованих до середньогір'я тварин.

Вміст глюкози в крові рівнинних тварин відразу після сеансу ГГ значно зростав, а через добу знижувався до вихідного рівня (Рис.5.2). У тварин, адаптованих до умов середньогір'я, показники були вірогідно меншими відносно I групи, після сеансу ГГ гіпоглікемія поглиблювалася, а через добу показники відновлювалися до вихідного рівня.

Нами були виявлені особливості МД у рівнинних і адаптованих до гіпобаричної гіпоксії тварин. При використанні ФАД-залежного субстрату СК (Рис.5.3) у мітохондріях адаптованих щурів (III гр.) спостерігалось вірогідне зниження дихання в стані V4, при незначному зменшенні дихання у

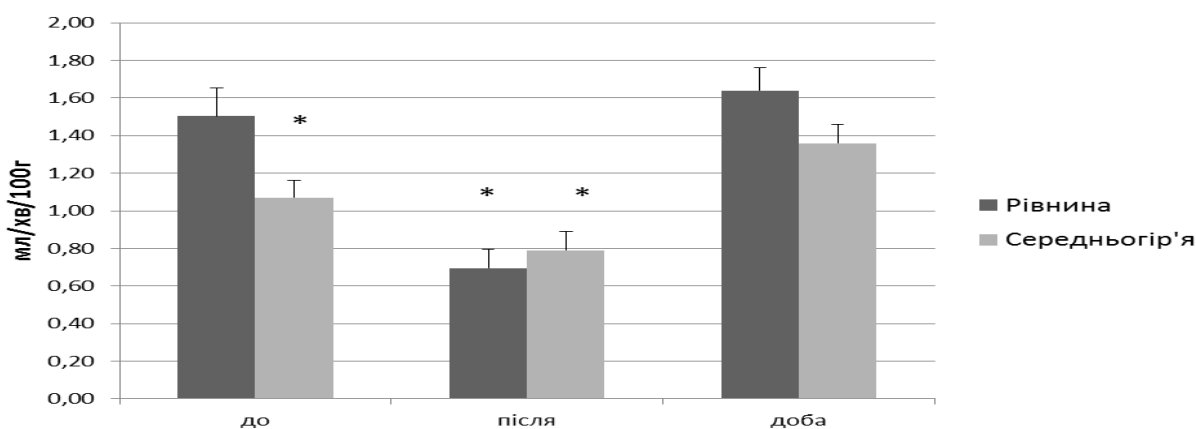


Рисунок 5.1. Зміни рівня споживання кисню у щурів після ГГ на рівнині і в середньогір'ї.

* $P < 0.05$ в порівнянні з рівнинною групою до впливу ГГ.

стані V3, призводило до того, що дихальний контроль не зменшувався в цій групі. Через добу після ГГ в II і IV групах вірогідно зростала швидкість дихання в стані V3, у адаптованих тварин, поряд з цим зростали і показники дихання стані V4, внаслідок чого дихальний контроль залишався стабільним. В той же час у рівнинних тварин спостерігалось зниження ефективності використання кисню (АДФ/О).

При використанні НАД-залежного субстрату ГМ (Рис. 5.4) у мітохондріях щурів III групи було вірогідно швидшим дихання в стані V3, ніж у рівнинних тварин. Після ГГ виявлено значне зростання показників в станах V3 і V4, а також АДФ/О і РДК тільки у адаптованих щурів (IV гр.). Такі ж особливості виявлено і при використанні ліпідного НАД-залежного субстрату ПКМ (Рис.5. 5).

Визначені нами показники стану системи мітохондріального енергозабезпечення свідчать, що у тварин середньогір'я спостерігалися

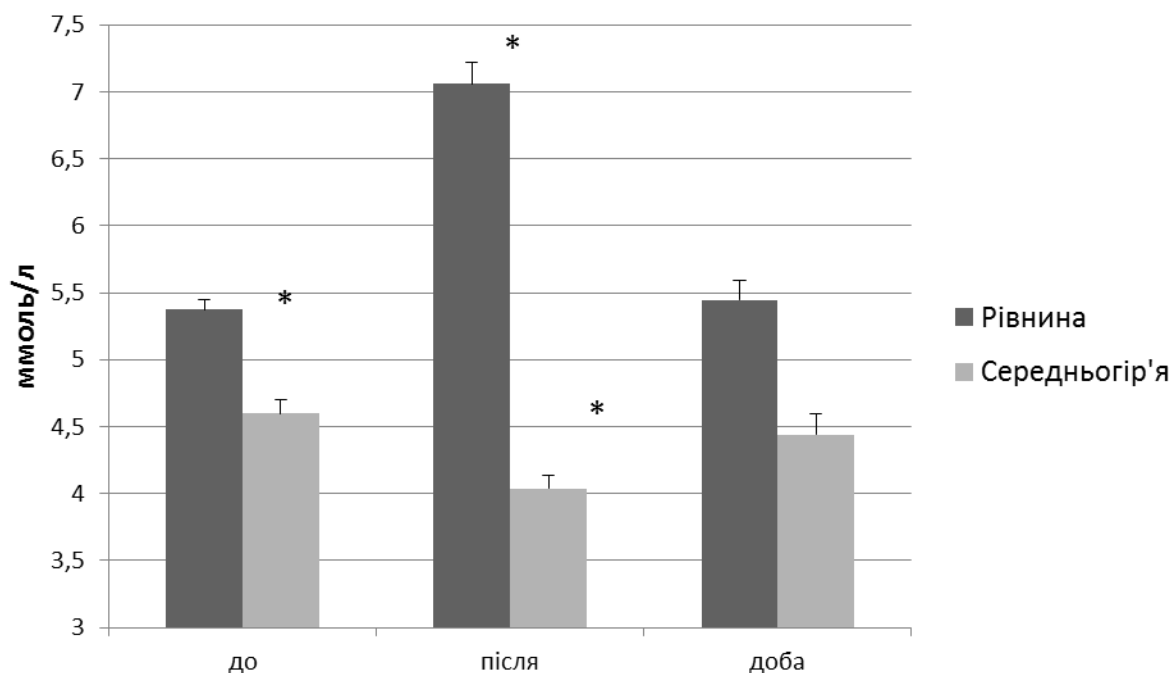


Рисунок 5.2. Зміни вмісту глюкози в крові щурів після ГГ на рівнині і в середньогір'ї.

* $P < 0.05$ в порівнянні з рівнинною групою до впливу ГГ.

вірогідні відмінності від щурів рівнини в основному щодо утилізації НАД-залежних субстратів мітохондріями, а саме зросло співвідношення V3/V4 за рахунок більш високого рівня V3 у цих тварин (Рис.5. 6).

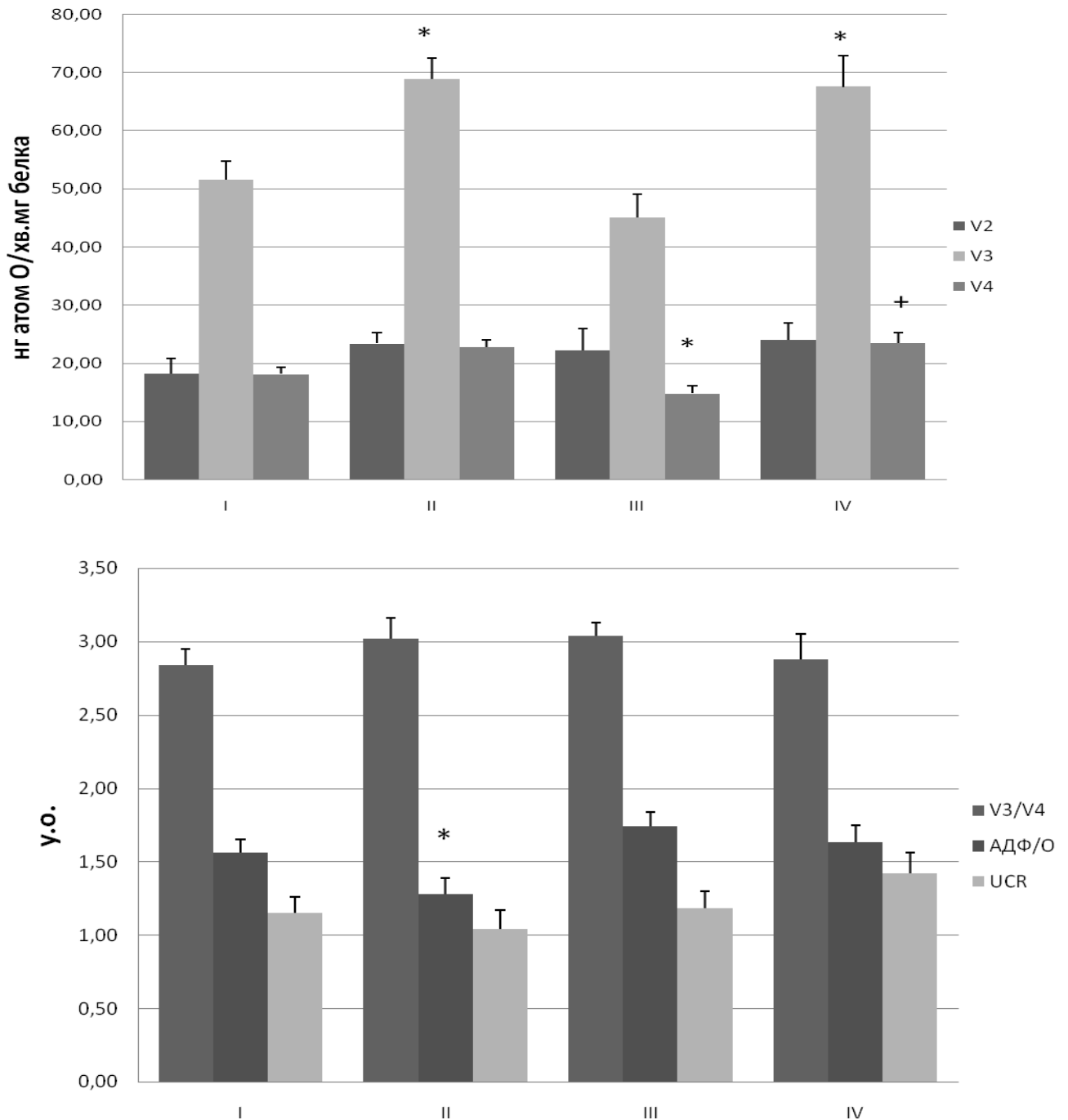


Рисунок 5.3. Зміни показників дихання мітохондрій при окисненні СК у щурів I-IV груп.

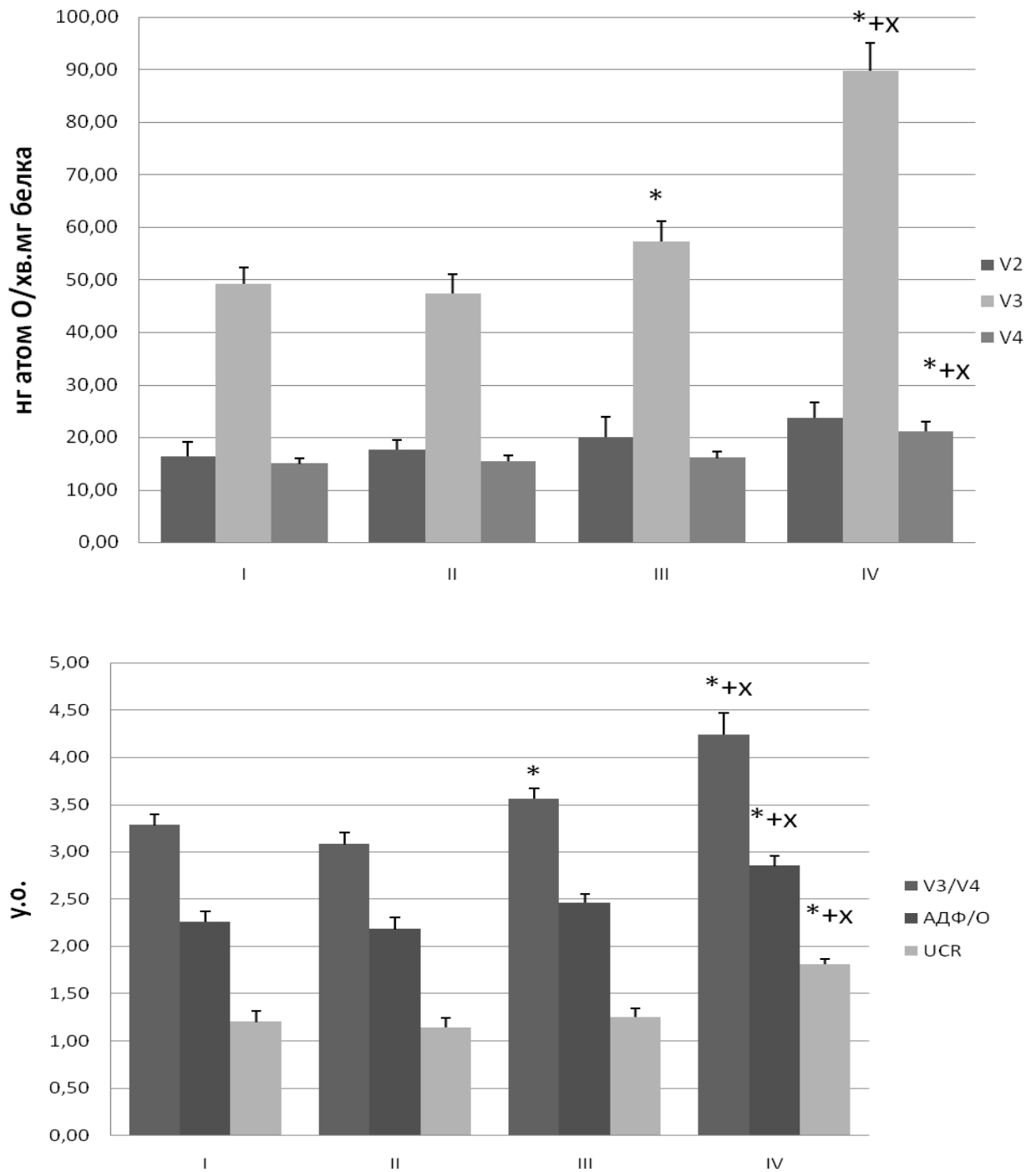


Рисунок 5.4. Зміни показників дихання мітохондрій при окисненні ГМ у щурів I-IV груп.

* $P < 0.05$ в порівнянні з I групою, $^x P < 0.05$ в порівнянні з II групою, $^+ P < 0.05$ в порівнянні з III групою.

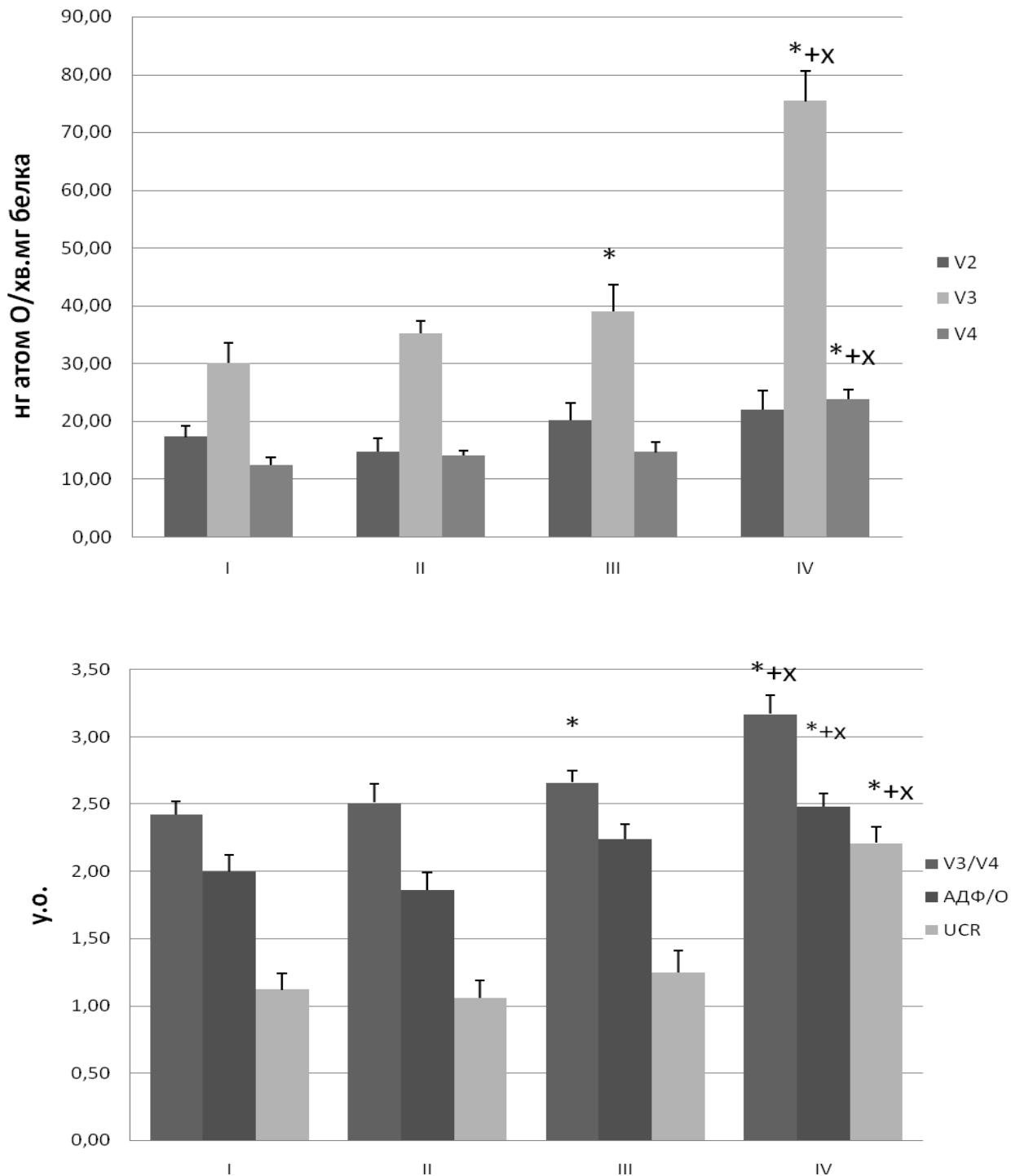


Рисунок 5.5. Зміни показників дихання мітохондрій при окисненні ПКМ у щурів I-IV груп.

* $P < 0.05$ в порівнянні з I групою, $^xP < 0.05$ в порівнянні з II групою, $^+P < 0.05$ в порівнянні з III групою.

Після ГГ зміни швидкості дихання в активному стані органел та його спряження з фосфорилуванням в разі окиснення ФАД-залежного субстрату СК не

відрізнялися у тварин рівнини та середньогір'я. Натомість окиснення НАД-залежних субстратів дихального ланцюга у адаптованих щурів, на відміну від неадаптованих, супроводжувалося збільшенням показників АДФ-стимульованого дихання та дихального контролю. Звертає на себе увагу той факт, що за умов ГГ у тварин середньогір'я при окисненні ГМ і ПКМ відбувається вірогідне зростання резервної потужності мітохондріального дихання (РДК).

Одержані дані свідчать, що на рівнині під впливом ГГ виникає гіперглікемічна реакція на тлі різкого падіння споживання кисню, що може бути пов'язано зі зниженням рівня метаболізму і зменшення утилізації тканинами глюкози. Така реакція може бути пов'язана з розвитком стресорного впливу гіпоксії на неадаптованих тварин і виникненням у них транзиторної інсулінорезистентності тканин. Через добу спостерігається повна редукція гіпометаболічної і гіперглікемічної реакції, а з боку мітохондрій печінки можна лише відзначити підвищення окиснення ФАД-залежних субстратів і зниження ефективності використання кисню.

Внаслідок тривалої адаптації до гіпоксії у щурів спостерігається гіпоглікемія і гіпометаболізм у стані спокою, що може бути наслідком зростання утилізації глюкози тканинами при загальному обмеженні кисеньзалежних метаболічних процесів. Вплив гострої гіпоксії викликає у цих тварин поглиблення гіпометаболічного стану, яке розвивається меншою мірою, ніж на рівнині, а також посилення гіпоглікемії. Це вказує на відсутність стресорної реакції і розвитку гострої інсулінорезистентності у цих тварин у відповідь на ГГ, внаслідок чого вуглеводні субстрати можуть інтенсивно використовуватися для енергозабезпечення тканин. Це було показано нами раніше, у тварин тривало адаптованих до середньогір'я спостерігалася підвищена експресія GLUT1, інсулінонезалежного транспортеру глюкози, а після ГГ спостерігалася зростання GLUT4, інсулінозалежного транспортеру глюкози. Внаслідок чого, через добу енергетичний обмін не тільки відновлюється, а і зростає, досягаючи рівня у рівнинних щурів. Це досягається за рахунок значного зростання окиснення і

вуглеводних, і жирових НАД- залежних субстратів. Також значно збільшується економічність дихання мітохондрій і використання кисню.

Отримані дані узгоджуються з результатами електронно-мікроскопічних досліджень у тварин після впливу гіпоксії [212,233]. У кардіоміоцитах та гепатоцитах цих тварин підвищувався вміст вуглеводного енергетичного резерву – глікогену, основним джерелом якого є жирні кислоти, які знаходяться у клітині, та резервні, які звільняються із жирових включень. Така внутрішньоклітинна трансформація ліпідного енергетичного субстрату у вуглеводний підтримує рівень енергозабезпечення серця та печінки.

Одержані результати можуть свідчити про використання мітохондріями печінки адаптованих тварин окиснення ліпідів як резерв, який може використовуватися для оптимізації напруженого вуглеводного обміну в організмі при поглибленні гіпоксії.

5.1.3. Порівняльна характеристика впливу гострої та періодичної гіпоксії у щурів тривало адаптованих до середньогір'я.

Незважаючи на тривалі дослідження впливу високогір'я на систему дихання, молекулярні механізми цього впливу недостатньо з'ясовані. В останні роки значну роль в опосередкуванні кисневої чутливості і реакції на гіпоксію приділяють транскрипційному фактору HIF. Хоча механізми впливу цього фактору транскрипції є предметом багатьох сучасних досліджень, однак особливості його індукції у високогірних тварин практично не вивчено. Зокрема, невідомо, чи відбуваються зміни індукції HIF при різних режимах адаптації до високогірної гіпоксії і як це може впливати на особливості кисневого метаболізму. Для дослідження ролі факторів транскрипції у механізмах адаптації до високогірної гіпоксії проведено експерименти на щурах лінії Вістар, які постійно перебували за умов віварію МЦ АМЕД НАН України на висоті 2100 м. Тварин було поділено на групи з впливом різних режимів гіпоксії за допомогою „підйому” у барокамері ЕМБС: 1 група – високогірний

контроль (популяція 3 року перебування у горах); 2 група – періодична гіпоксія (6-разовий „підйом” у барокамері на висоту 5600 м протягом 1 год через кожні 3 доби), 3 група – гостра гіпоксія (одноразовий „підйом” у барокамері на висоту 5600 м протягом 3 год). Фізіологічні дослідження і відбір проб проводили через 24 години після останнього „підйому” у барокамері.

Показано, що у контрольних тривалоадаптованих щурів (1 група) високогірна гіпоксія спричинила перебудову газообміну та мітохондріального дихання, що свідчило про розвиток гіпометаболічного стану. На Рис.5.6 можна побачити, що в 1 групі має місце зниження споживання кисню відносно рівнинного контролю (0 група), в той час як одразу після гострої гіпоксії (група 2) спостерігали зниження споживання кисню, яке через добу виросло до початкового рівня.

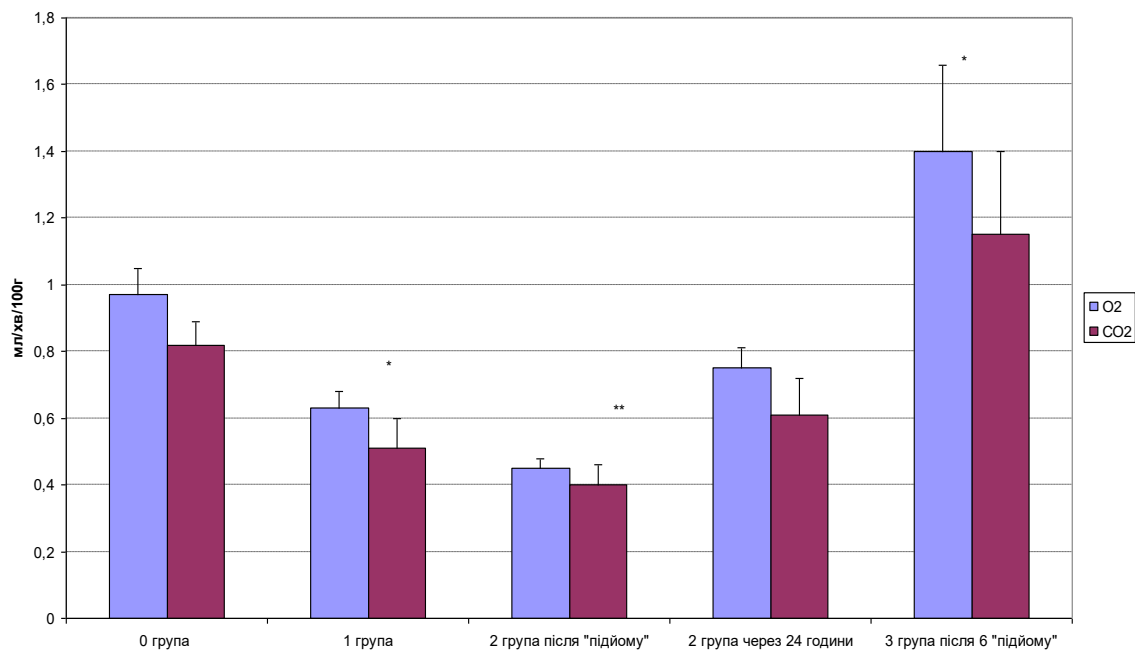


Рисунок 5.6 – Споживання кисню та виділення оксиду вуглецю у щурів в контролі і після гіпоксичного впливу.

У третій групі спостерігалось значне зростання споживання кисню, яке було вірогідно більшим, ніж у 1 групі. Виділення оксиду вуглецю змінювалося в досліджуваних група аналогічно. Таким чином, характерною особливістю щурів-

аборигенів високогір'я був гіпометаболічний стан, внаслідок чого у тварин зменшувалося споживання кисню тканинами організму і зникали прояви гіпоксії.

У цих же тварин після сеансів періодичної гіпоксії у горах розвивалося, навпаки, суттєве підвищення газообміну. Внаслідок цього спостерігалася повна редукція гіпометаболічного стану.

Схожі результати ми отримали при вивченні мітохондріального дихання (див. табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Вплив різних режимів гіпоксії на стан мітохондріального дихання.

	V_3	V_4	дихальний контроль	АДФ/О
	нг атО/хв на 1 мг білка		V_3/V_4	мкМ АДФ атО
	Окислення 0,35 ммоль сукцинату натрію			
0 група	58,2 ± 3,4	24,15 ± 1,8	2,41 ± 0,12	1,68 ± 0,09
1 група	48,4 ± 1,8*	21 ± 1,4	2,31 ± 0,09	1,56 ± 0,06
2 група	42,6 ± 2,7*	21,4 ± 1,2	2,08 ± 0,1*	1,42 ± 0,09*
3 група	89,4 ± 3,1*	28,8 ± 1,6	3,1 ± 0,14*	1,75 ± 0,1*
	Окислення 1 ммоль альфа-кетоглютарату			
0 група	53,8 ± 2,3	15,3 ± 1,1	3,52 ± 0,12	2,62 ± 0,07
1 група	45,2 ± 2	12,5 ± 1,3	3,61 ± 0,11	2,51 ± 0,07
2 група	41,4 ± 2,6*	12,9 ± 1,2	3,22 ± 0,14	2,34 ± 0,09*
3 група	76,6 ± 3,4*	18,4 ± 1,7	4,16 ± 0,18*	2,81 ± 0,11

Було показано зниження швидкості дихання (V_3) у 1 групі при окисленні як сукцинату натрію, так і альфа-кетоглютарату. У другій групі ці показники ще більше знижувалися, а також знижувався дихальний контроль. Щодо щурів після

сеансів періодичної гіпоксії, то спостерігалось, навпаки, зростання швидкості дихання, дихального контролю та АДФ/О (коефіцієнт використання кисню).

У щурів всіх дослідних груп не спостерігалось посилення синтезу білка HIF1 α в тканинах після впливу гіпоксії (див. рис. 5.7).



Рисунок 5.7 – Експресія білків HIF1 та HSP70 в міокарді контрольних щурів-аборигенів високогір'я (lane 1, 4), щурів після впливу гострої гіпоксії (lane 2, 5) або періодичної гіпоксії (lane 3, 6), а також у стандартному зразку – лізаті ендотеліальних клітин (lane 7).

Ці результати вказують на те, що субодиниця транскрипційного фактора HIF1 α має змінену кисневу чутливість у високогірних тварин. Спостерігали вірогідні зміни експресії мРНК HIF3 α . У високогірних щурів мала місце індукція мРНК HIF3 α , найбільш виражена у лівому шлуночку серця, дещо менша – у правому, ще менша – в легенях. Одноразовий підйом тварин вірогідно не впливав на ці показники. Періодична гіпоксія пригнічувала експресію мРНК HIF3 α , найбільш виразно в серці. Таким чином, саме субодиниця HIF3 α може грати роль кисневого сенсора у міокарді та легенях тварин, які адаптовані до гіпоксичних умов, і може бути промотором розвитку гіпометаболічного стану.

Іншими факторами, які опосередковують синтез та конформацію індукцибельних білків за умов гіпоксії, можуть виступати білки з сімейства HSP70. Ми спостерігали помірну експресію білків HSP70 у тканинах високогірних тварин (див. рис. 5.7), при впливі гострої гіпоксії експресія значно зростала, а при впливі періодичної гіпоксії зростання було меншим. Таким чином, застосування гострої гіпоксії за умов високогір'я дозволяє створити умови для посиленого синтезу та відновлення білкових молекул за допомогою HSP70, які зберігаються також і при впливі періодичної гіпоксії.

Експресія білка iNOS (див. рис. 5.8), який знижує споживання кисню тканинами через продукцію оксиду азоту, зростала у 2 групі та знижувалася у 3 групі тварин відповідно до змін експресії мРНК HIF3 α . Отже, HIF3 α може відігравати переважну роль в кисневій чутливості тканин у тварин-аборигенів високогір'я, а участь цього фактора в індукції білка iNOS – в регуляції функції системи дихання при впливі високогірної гіпоксії.

При гістологічному вивченні легень та міокарду (правого та лівого шлуночків) встановлено, що періодична гіпоксія викликала морфологічні зміни як мікроциркуляторного русла, так і структурних клітинних елементів цих органів. Це проявлялося у периваскулярних набряках, набуханні і десквамації деяких ендотеліоцитів у просвіт судин, дистрофічних змінах кардіоміоцитів, локусах некрозу у печінці. У той же час спостерігалось посилення обмінних процесів у печінці, посилення регенераторних процесів у легенях, печінці і міокарді. Кількість клітин у стадії ділення у лівому і правому шлуночках серця становила 0,81 і 1,11 на 1000 клітин відповідно (у контролі: 0,47 і 0,61 на 1000 клітин).

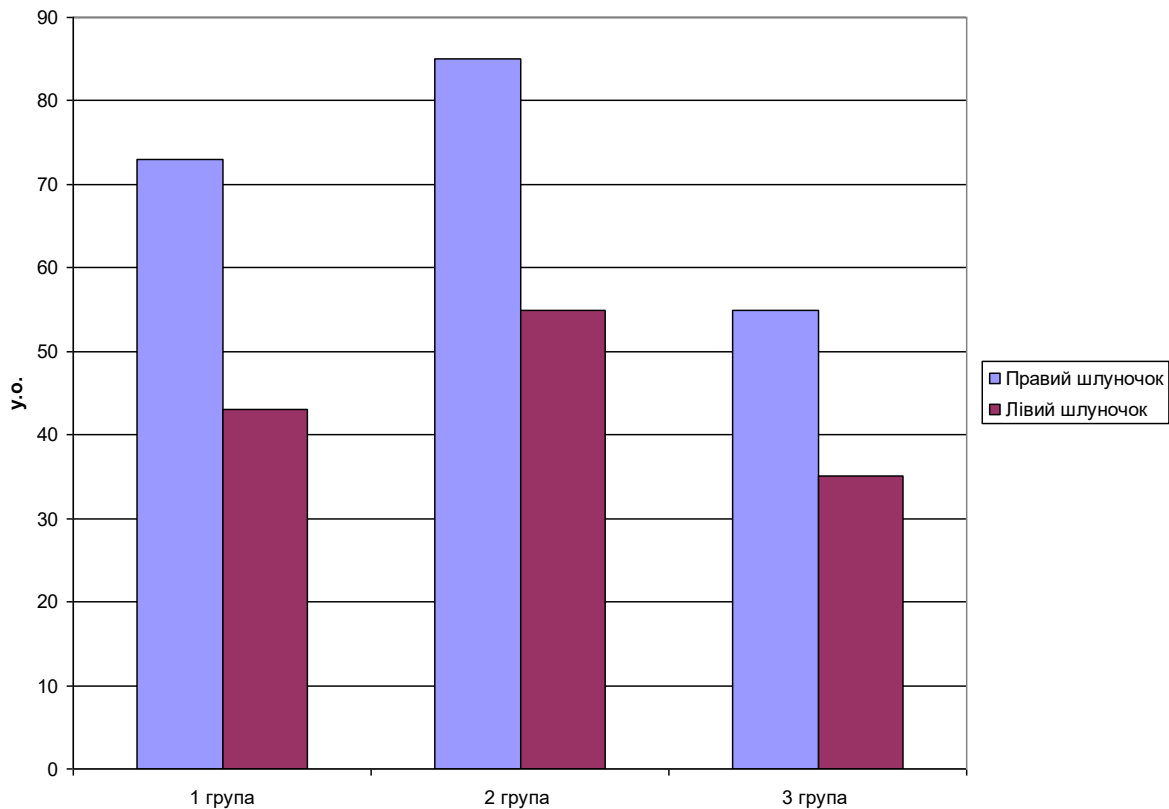


Рисунок 5.8 – Експресія iNOS у міокарді щурів після впливу різних режимів високогірної гіпоксії

Гостра гіпоксія викликала більш виражені морфологічні зміни в усіх досліджуваних органах із значним пошкодженням судинних стінок і геморагічним просякненням тканин. При цьому відмічалось токсичні зміни еритроцитів, анізохромія, незначна інфільтрація сегментоядерними лейкоцитами і плазмоцитами. Регенераторні процеси були різко знижені, як у порівнянні з 1 групою, так і з 3 групою. Кількість клітин у стадії ділення у лівому і правому шлуночках серця становила 0,18 і 0,24 на 1000 клітин відповідно.

Таким чином, постійне перебування щурів на висоті 2100 м супроводжувалося розвитком гіпометаболічного стану, який проявлявся як на рівні цілісного організму, так і на субклітинному рівні (мітохондріальне дихання). Головною причиною цього стану є перехід роботи мітохондрій на більш економічний, але менш продуктивний функціональний рівень. Одним з можливих ключових механізмів розвитку гіпометаболічного стану може бути

постійна індукція субодиниці транскрипційного фактора HIF3 α , а також посилення індукції білків сімейства HSP70, які, в свою чергу, індукують iNOS. Остання відома як фермент, що викликає зниження метаболічних процесів у мітохондріях і обмеження споживання кисню тканинами. Після гострого гіпоксичного впливу прояви гіпометаболізму поглиблювалися. Натомість періодичні гіпоксичні тренування редукували гіпометаболічний стан, при цьому спостерігалось зменшення індукції HIF3 α , HSP70 і iNOS та посилення регенерації тканин. Таким чином, різні режими гіпоксії надають можливість через включення різних молекулярних механізмів впливати на механізми адаптації до високогірної гіпоксії.

5.1.4. Вплив гострої гіпобаричної гіпоксії на індукцію генів IGF-1, GLUT-1, GLUT-4 у міокарді і легенях при гострій гіпобаричній гіпоксії у середньогір'ї у щурів адаптованих до середньогір'я.

Гіпоксія викликає адаптивні зміни енергетичного метаболізму [31-32]. Хоча відомості про спрямованість цих змін є неоднозначними [317-369], їх механізмом може бути гіпоксична індукція регуляторних генів і факторів росту [336,220]. Серед останніх привертає увагу інсуліноподібний фактор росту IGF-1, механізми дії якого охоплюють потужний проліферативний вплив на клітини та помірну дію на метаболізм глюкози, подібну до інсуліну [241,242]. Транспорт глюкози у кардіоміоцити та гладеньком'язові клітини судин може опосередковуватися множинними механізмами, в тому числі інсулінозалежним шляхом через транспортер GLUT-4 та інсулінонезалежним – через транспортер GLUT-1, який активується стрес-реактивними кіназами [210]. Отже, за умов гіпоксії надходження глюкози в клітини може складним чином модулюватися через зміну експресії відповідних генів, що на сьогодні недостатньо досліджено. Метою роботи було дослідити зміни метаболізму глюкози і експресії метаболічних генів у серці та легенях щурів при впливі гіпобаричної гіпоксії.

Дослідження проводили на 24 щурах-самцях лінії Вістар віком 6 міс, акліматизованих до висоти 2100 м (Приельбрусся, МЦ АМЕД НАНУ) у п'ятому поколінні. Для моделювання гострої гіпоксії тварин «піднімали» у барокамері на «висоту» 5600 м на 3 год. Експресію мРНК IGF-1, GLUT-1 і GLUT-4 визначали методом РТ-ПЛР у реальному часі у правому та лівому шлуночках серця і легенях, вилучених від щурів під уретановим наркозом (1,5 г/кг маси) до впливу гострої гіпоксії та через 1, 3 і 5 діб після нього. Рівень глюкози в крові визначали за допомогою автоматизованого глюкометра «Supreme Plus» (Велика Британія). У щурів, акліматизованих до високогірних умов, виявлено зниження вмісту глюкози в крові на $15,6 \pm 2,3\%$ ($P < 0,05$ у порівнянні з рівнинними щурами). Через добу після дії гострої гіпоксії спостерігали поглиблення гіпоглікемії на $13,6 \pm 3,4\%$ ($P < 0,05$), протягом 5 діб експерименту показники поступово поновлювалися до вихідного рівня.

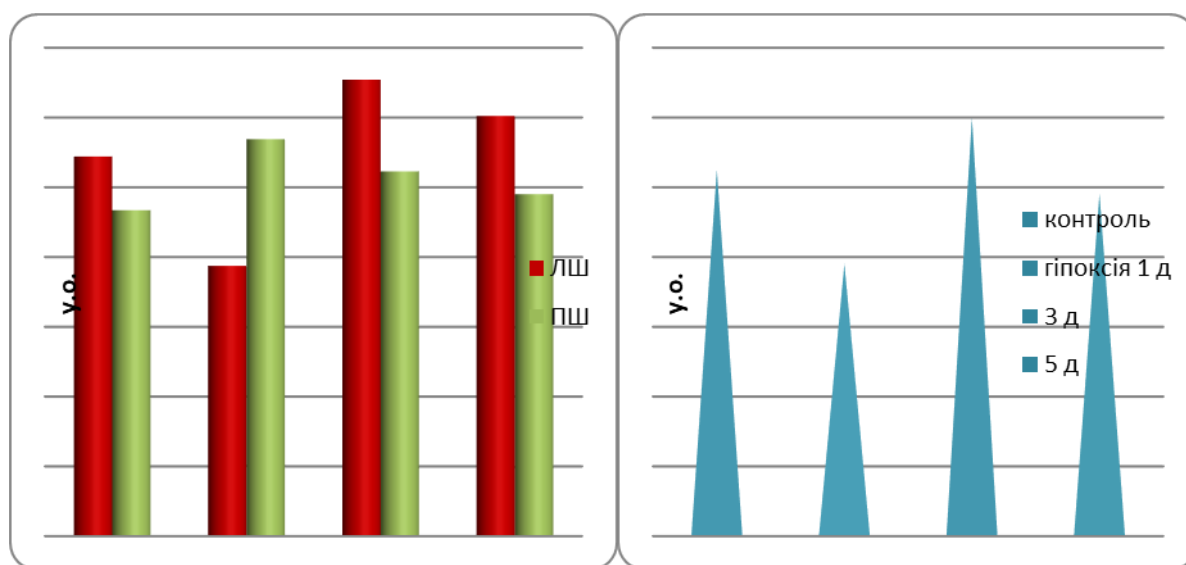


Рис. 5.9. Експресія мРНК GLUT-1 у лівому (ЛШ) та правому (ПШ) шлуночках серця та легенях щурів при впливі гіпобаричної гіпоксії.

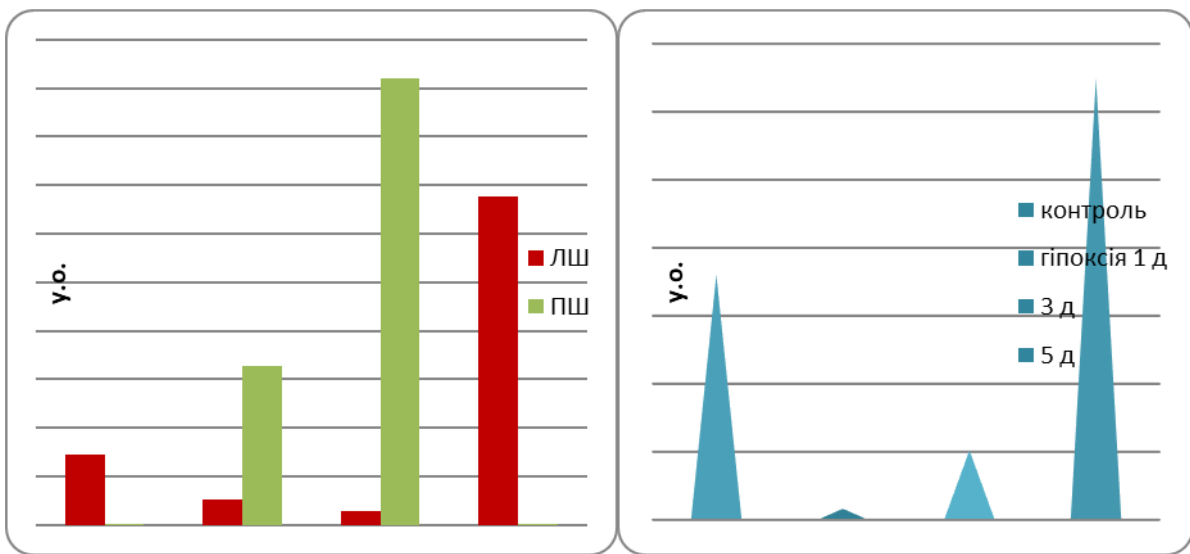


Рис. 5.10. Експресія мРНК GLUT-4 у лівому (ЛШ) та правому (ПШ) шлуночках серця та легенях щурів при впливі гіпобаричної гіпоксії. * $P < 0,05$

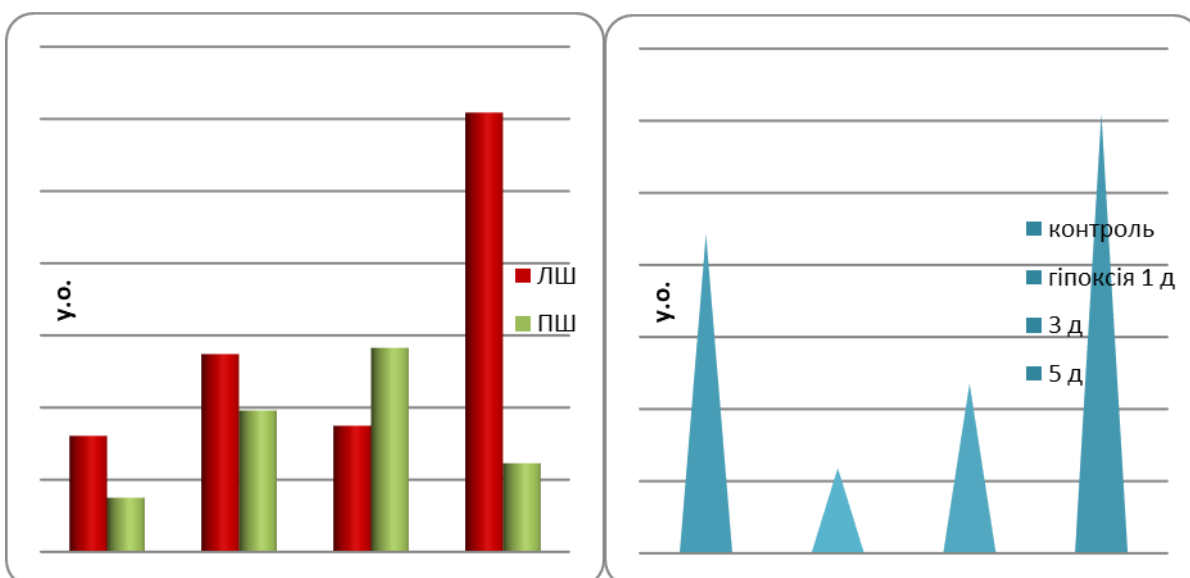


Рис. 5.11. Експресія мРНК IGF-1 у лівому (ЛШ) та правому (ПШ) шлуночках серця та легенях щурів при впливі гіпобаричної гіпоксії. * $P < 0,05$

У акліматизованих щурів спостерігали високі рівні експресії гену GLUT-1 у правому та лівому шлуночках серця (рис. 5.9), що вказує на зростання базального рівня поглинання глюкози клітинами. В той же час акліматизація не впливала на експресію генів GLUT-4 та IGF-1 (рис. 5.10, 5.11).

Після впливу гострої гіпоксії реакція метаболічних генів мала інший характер: експресія GLUT-1 вірогідно не змінювалася протягом експерименту (рис. 1), тоді як рівень мРНК GLUT-4 зростав через 3-5 діб після впливу гіпоксії у серці щурів ($P < 0,05$) і мав тенденцію до збільшення у легенях (рис. 5.10). Експресія IGF-1 в серці була значно вищою, ніж у легенях ($P < 0,05$), і мала тенденцію до зростання наприкінці експерименту (рис. 3). В легенях рівень мРНК IGF-1, як і GLUT-4, зменшувався через 1 добу після дії гіпоксії, в подальшому показники відновлювалися (рис. 5.10, 5.11).

Одержані результати можуть свідчити про різну участь стрес-реактивних та інсулінозалежних шляхів у механізмах адаптації тканин серця та легень до хронічної і гострої гіпоксії в умовах середньо- і високогір'я. Зростання синтезу інсуліну у підшлунковій залозі в умовах середньогір'я вважають основним механізмом розвитку гіпоглікемії у неадаптованих організмів [341, 339, 344]. Відповідно до цього, наші результати засвідчили, що гостра гіпоксія активує переважно інсулінозалежні шляхи системної адаптації, при цьому зростання експресії IGF-1 може додатково підтримувати метаболічні механізми.

При хронічній гіпоксії у акліматизованих щурів на перший план виходять зростання базального рівня поглинання глюкози клітинами, розвиток сталої гіпоглікемії і переважання стрес-реактивних механізмів регуляції, тоді як інсулінозалежні обмежуються. Це має важливе значення з огляду на тісний зв'язок IGF-1 з розвитком багатьох патологічних процесів у серцево-судинній системі, зокрема, патологічного постінфарктного ремоделювання та атеросклерозу [411, 415]. За клінічними спостереженнями, підвищена експресія IGF-1 асоційована з розвитком серцевої недостатності [425]. Згідно з нашими

результатами, при дії гіпоксії експресія IGF-1 зростає лише транзиторно, завдяки чому обмежується можливий несприятливий вплив цього фактору щодо розвитку патологічного ремоделювання серця і судин.

Таким чином, дія гострої гіпобаричної гіпоксії супроводжується активізацією інсулінозалежних адаптивних механізмів у міокарді, в тому числі індукцією генів IGF-1 і GLUT-4. При тривалій адаптації до гіпоксії ці механізми обмежуються, а посилений метаболізм глюкози забезпечується через індукцію GLUT-1 та стрес-реактивну регуляцію. В легенях зміни енергетичного метаболізму на генетичному рівні менш виражені, ніж у серці.

Зміни енергетичного метаболізму при дії гіпоксії генетично опосередковані, залежать від характеру гіпоксії його впливу і мають органоспецифічний характер, спрямований на оптимізацію адаптивних перетворень і обмеження патологічних змін.

5.1.4. Морфологічні прояви, асоційовані з розвитком гіпометаболічного стану при високогірній та гострій гіпоксії

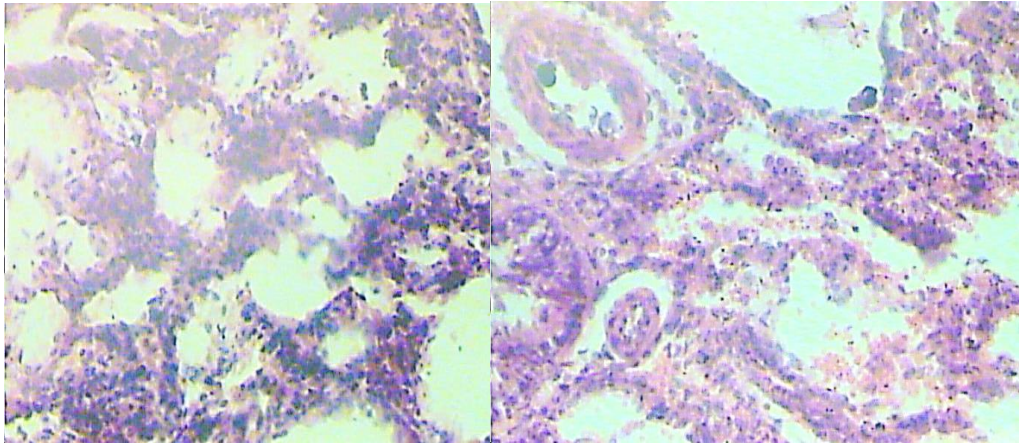
Адаптація до умов зміненого газового середовища, досить актуальна проблема і на нинішній час, оскільки дослідження останніх років вказують на високу зацікавленість цією проблемою науковців різних галузей. Один із аспектів цієї проблеми є гіпометаболічний стан, який дуже часто супроводжує гіпоксію. З метою перевірки припущення існування морфологічних передумов виникнення цього стану і була проведена ця робота.

Дослідження проводили на 24 щурах лінії Вістар, які були вирощені у третьому поколінні у горах у селищі Терскол на висоті 2100 метрів. З метою моделювання гострої гіпоксії у цих тварин їх піднімали у барокамері на

«висоту» 5600 м на 3 години. Вивчали споживання кисню, за допомогою закритої системи (6), до підйому і через добу після впливу гіпоксії. Після чого тварин забивали і брали проби органів.

У контрольних тварин на тлі збереженої повітряності повітряності легень визначалися локуси помірного потовщення міжальвеолярних перегородок та повнокрів'я поодиноких мілких судин (рис.1, А). Міокард правого шлуночка був помірно гіпертрофованим, без патологічних порушень гістоструктури, характеризувався мономорфним забарвленням кардіоміоцитів (рис. 2, А). В лівому шлуночку серця спостерігалось незначне повнокрів'я судин і помірний набряк навколо цих судин, а також в розташованих біля них ділянках м'язових волокон (рис. 3, А). В препаратах печінки контрольних клітин відмічалася незначна дистрофія гепатоцитів периферійних зон ацинусів (рис. 4, А). Таким чином, акліматизація до високогірної гіпоксії супроводжувалася помірною структурною перебудовою міокарда правого шлуночка (гіпертрофія кардіоміоцитів), а також легень та печінки (переважно судинного русла).

Через добу після дії гіпоксії спостерігалось зниження на 32% споживання кисню (від $0,73 \pm 0,05$ до $0,49 \pm 0,06$ мл/хв./100г, $p < 0.01$) у цих тварин, що супроводжувалося морфологічними змінами в усіх досліджених органах. В легнях формувалася комплекс структурних змін, що охоплював бронхіальне дерево та респіраторний відділ. Тканина легень характеризувалася нерівномірністю повітряності: емфізематозні локуси перемежались з локусами ателектазу (рис. 5.12, Б). Значне пошкодження судинних стінок сприяло перибронхіальним та периваскулярним набрякам та геморагічному просяканню тканини легень (рис. 5.12, Б), що не відмічалось у контрольних тварин (рис. 5.12, А). Ділянки надзвичайно тонких та розірваних міжальвеолярних септ межували з локально потовщеними септами, інфільтрованими лімфоїдними елементами, еритроцитами, поодинокими поліморфноядерними лейкоцитами та плазмоцитами.



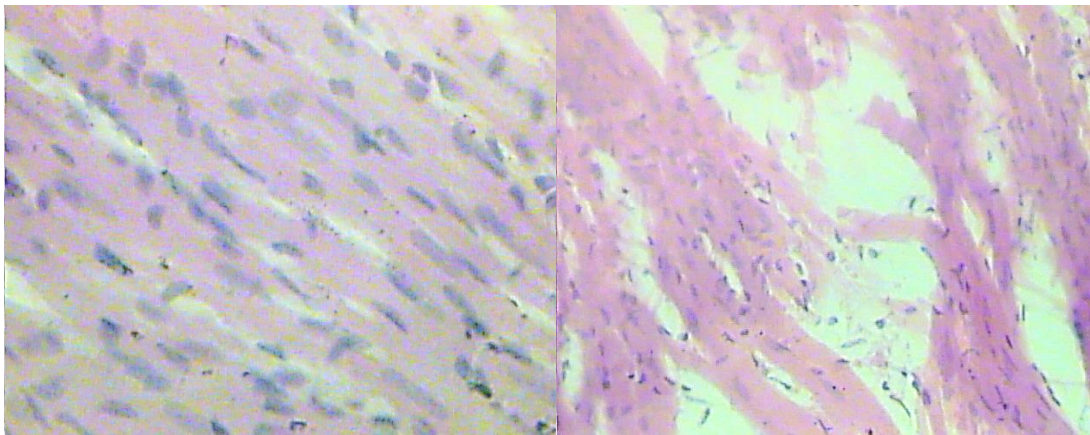
А

Б

Рис. 5.12. Морфологічні зміни легень щура при довготривалій адаптації до середньогір'я. А. Повітряність легень збережена, помірне потовщення міжальвеолярних перегородок. Б. Периваскулярні та перибронхіальні набряки, потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок просякнення їх лімфоїдними елементами зі значними домішками еритроцитів в легенях щура після впливу гострої гіпоксії. Фарбування гематоксилін-еозином. Зб.*200.

У міокарді після гострої гіпоксії реєстрували дисциркуляторні розлади, які проявлялися спазмом мілких артерій та артеріол, предстазом і стазом, еритропедезом, периваскулярними набряками. Капіляри, венули та мілкі вени були різко розширені, повнокровні. В стінках судин відмічалось набрякання, проліферація та вогнищева десквамація ендотелію. Кардіоміоцити знаходились у стані зернистої та вакуольної паренхіматозної дистрофії з помірним порушенням поперечної та продольної посмугованості, вогнищами фрагментації, контрактурних порушень та некрозом окремих клітин (рис. 5.13,

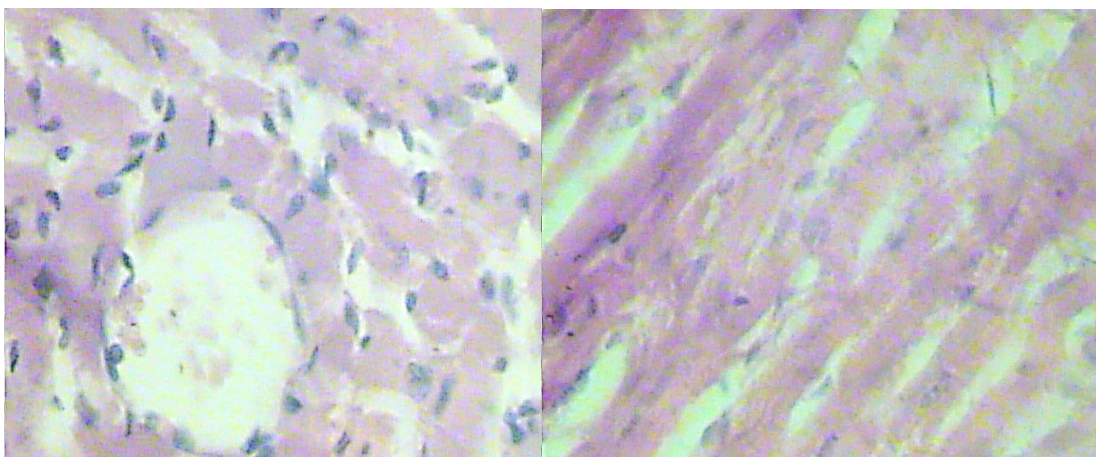
Б), що було відсутнім у контрольних тварин (рис. 5.13, А). Ступінь гістоструктурних порушень був більш виражений у лівому шлуночку (рис. 5.14, Б). При цьому відмічалися токсичні зміни еритроцитів, анізохромія, незначна інфільтрація сегментоядерними лейкоцитами і плазмоцитами. В препаратах контрольних тварин виявлялися незначні порушення мікроциркуляторного русла (рис. 5.14, А).



А

Б

Рис. 5.13. Морфологічні зміни міокарду правого шлуночка серця щура при довготривалій адаптації до середньогір'я. А. Помірна гіпертрофія, мономорфне забарвлення кардіоміоцитів контрольних тварин. Зб.*400. Б. Розволокнення міокарду правого шлуночка з втратою контурування ядер деяких кардіоміоцитів після впливу гострої гіпоксії. В набряклій стромі міокарду спостерігаються еритроцити та поодинокі лейкоцити. Фарбування гематоксилін-еозином. Зб.*200.



А

Б

Рис. 5.14. Морфологічні зміни міокарду лівого шлуночка серця щура при довготривалій адаптації до середньогір'я. А. Помірний набряк та незначне повнокрів'я судин. Б. Дистрофічні зміни кардіоміоцитів з некротичними ознаками окремих клітин у набряклій стромі міокарду щура після впливу гострої гіпоксії. Фарбування гематоксилін-еозіном. Зб.*400.

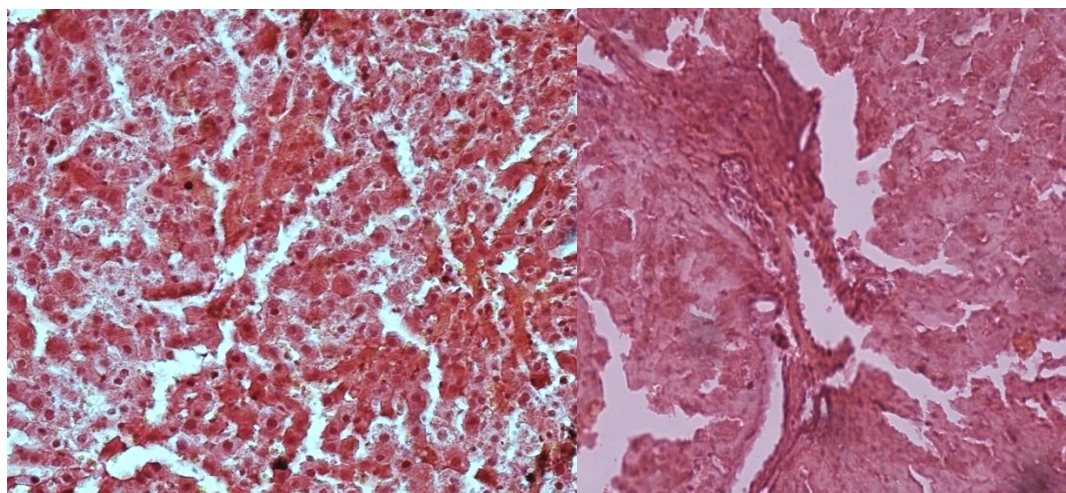
Регенераторні процеси у міокарді через добу після гострої гіпоксії були різко знижені, як у порівнянні з контрольною групою, так і з групою тварин при впливі на них періодичної гіпоксії. Кількість клітин у стадії ділення на 1000 клітин у лівому і правому шлуночках серця становила: ЛЖ - $0,38 \pm 0,08$ (в порівнянні до контролю $p < 0,001^{***}$), ПЖ - $0,49 \pm 0,01$ (в порівнянні до контролю $p < 0,01^{**}$; до періодичної гіпоксії $p < 0,01^{**}$), різниця ПЖ і ЛЖ в межах групи не вірогідна - $p = 0,122$.

Дані наших досліджень показали, що гостра гіпоксія викликала дисциркуляторні порушення та розвиток цитолітичних та некротичних процесів різного ступеня вираженості. В свою чергу це призводило до інфільтрації всіх досліджуваних органів сегментоядерними лейкоцитами та поодинокими плазмоцитами, що свідчило про запуск запальних та імунних процесів.

Всі ці зміни унеможлилювали роботу кардіореспіраторної системи в нормальному режимі доставки кисню, оскільки це викликало б ще більше пошкодження серця і легенів, внаслідок чого запускався цілий каскад захисних біохімічних, фізіологічних і молекулярно-генетичних реакцій, який призводив до переходу організму до нового економічного енергетичного стану – гіпометаболічного. За рахунок цього значно зменшувався енергетичний потенціал клітин і відновлювані процеси, що можна побачити на прикладі наявності мітозів у тканинах. Але ми бачимо суттєву активацію клітинних систем, які видаляють пошкоджені і нежиттєздатні тканини, виконуючи дуже важливу функцію очищення тканин перед початком фази відновлення.

В печінці гостра гіпоксія через одну добу викликала виражений набряк тканини печінки з різким розширенням навколосинусоїдних просторів, а також

судин різних калібрів переважно периферійних зон печінкових ацинусів (рис. 5.15, Б). Порушення судинних стінок проявлялось у проліферації та вогнищевій десквамації ендотеліоцитів. В просвітах окремих судин з'являлись поодинокі сегментоядерні лейкоцити та плазмоцити, що могло бути пов'язаним із запуском запальних та імунних процесів.



А

Б

Рис. 5.15. Морфологічні зміни печінки щура при довготривалій адаптації до середньогір'я (А) та після впливу гострої гіпоксії (Б). Фарбування гематоксилін-еозином. Зб.*200.

Спостерігалась паренхіматозна дистрофія різного ступеню вираженості від помірної (дистрофічні та некробіотичні зміни клітин печінки) до значної з цитолітичними процесами та присутністю гепатоцитів у стадії некрозу та апоптозу.

Одержані результати можуть свідчити про сукупний вплив хронічної та гострої гіпоксії на гістоструктуру міокарда, легень та печінки щурів, незважаючи на наявність тривалої адаптації до умов нестачі кисню.

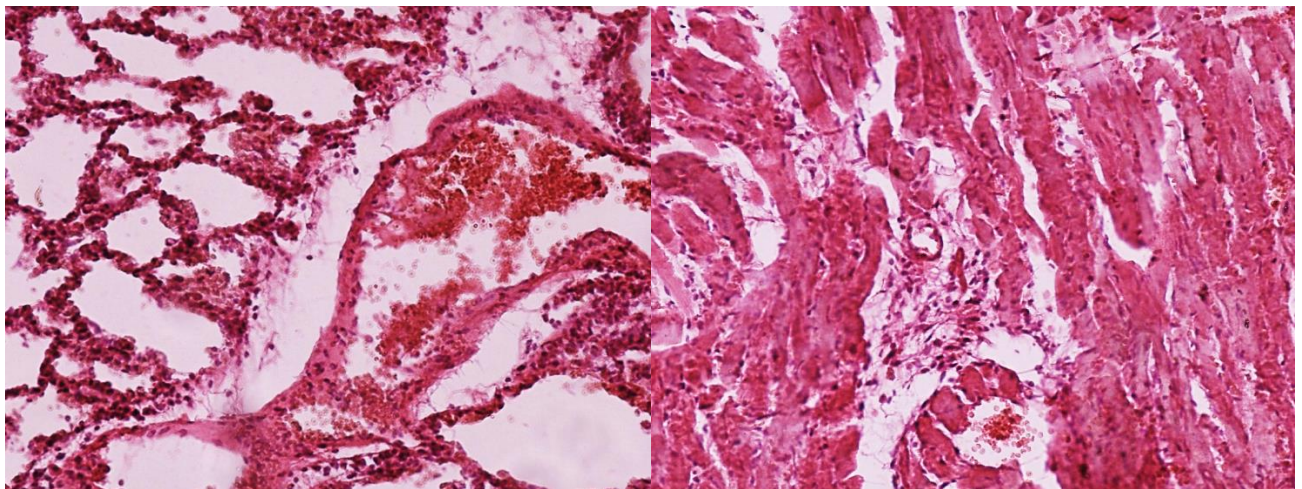
При гістологічному вивченні препаратів внутрішніх органів щурів через 7 діб після гострої гіпоксії спостерігали динаміку морфологічних змін в усіх досліджених органах.

В легенях (рис. 5.16, А) виявлялося зменшення нерівномірності повітряності, переважно за рахунок зменшення локусів ателектазу. Розширені

судини були повнокровні з утворенням в деяких з них тромбів, судинні стінки були потовщеними. У бронхіальному дереві виявлялася проліферація епітелію бронхів, місцями його десквамація в просвіт. Кількість судин (в полі зору X10) порівняно з препаратами контрольних тварин суттєво зростала.

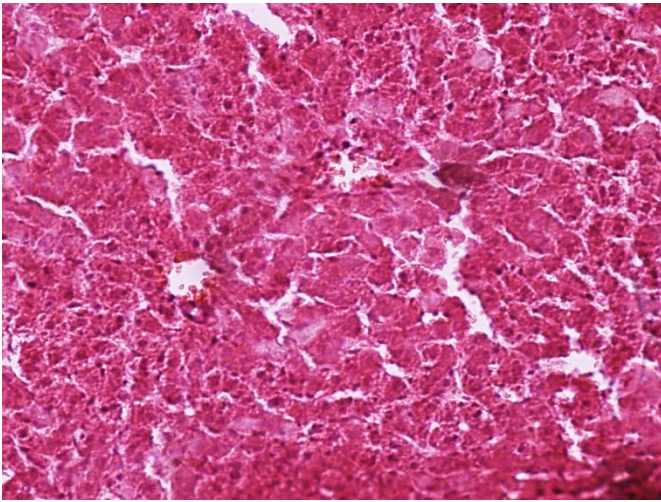
У міокарді через 7 діб після впливу гострої гіпоксії спостерігалось зменшення набряку стромы міокарда, дистрофічних ознак кардіоміоцитів (рис. 5.16, Б). Виявлялися помірні порушення мікроциркуляції у вигляді розширення та повнокрів'я судин малого калібру. Зустрічалися незначні вогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати. Ступінь гістоструктурних порушень був дещо більш виражений у правому шлуночку порівняно з лівим.

В печінці через 7 діб після гострої гіпоксії спостерігали ознаки відновлення гістоструктури, зменшення проявів набряку тканини, розширення та повнокрів'я судин (рис. 5.16, В). Виявлялися окремі периваскулярні набряки і лімфогістіоцитарні інфільтрати, що було свідченням перебігу запальних та імунних процесів. Розкид ядер гепатоцитів складав 1:6-8, що свідчило про можливу реалізацію процесів клітинної регенерації і репарації.



А

Б



В

Рисунок 5.16 – Гістоструктура легень (А), міокарда (Б) та печінки (В) адаптованих щурів через 7 діб після дії гострої гіпоксії. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.*200.

Одержані результати можуть свідчити, що морфологічні зміни асоційовані із системними і функціональними перетвореннями після гіпоксичних впливів. Розвиток гіпометаболічного стану через добу після дії гіпоксії обумовлюється перш за все активацією процесів очищення тканин від пошкоджених елементів, а самі тканини в цей час переходять до економічного режиму функціонування. Через 7 діб після впливу гострої гіпоксії відбувається, щонайменше частково, структурне відновлення і перебудова тканин – елімінація пошкоджених елементів, репаративні процеси (проліферація пошкодженого епітелію бронхів, альвеолоцитів, ендотелію судин, гепатоцитів тощо), компенсаторно-приспосувальна відповідь на гіпоксію у вигляді стимуляції росту судин, ремоделювання їх стінки, гіпертрофії м'язових елементів серця і судин. Водночас продовжується перебіг запальних процесів, що відображується у нерівномірності мікроциркуляції, інфільтрації тканин імунокомпетентними клітинами. Зміни, які спостерігаються у цей період, надають можливість зростання метаболізму, компенсації кисневого боргу і зростання синтезу АТФ у тканинах, що відображується у закінченні гіпометаболічної фази і розвитку

гіперметаболичної, спрямованої на завершення перебудови і перехід тканин до сталого функціонування відповідно до наявних умов.

Таким чином, гостра гіпоксія викликає транзиторну гіпометаболичну і гіперглікемічну реакцію у рівнинних щурів, а швидка адаптація мітохондріального енергозабезпечення відбувається за рахунок зростання швидкості окиснення ФАД-залежних вуглеводних субстратів, що супроводжується зниженням ефективності використання кисню.

Тривала адаптація щурів до умов середньогір'я спричинює пристосувальну перебудову метаболізму, яка проявляється зниженням аеробного метаболізму, напруженням вуглеводного обміну з розвитком гіпоглікемії, зростанням утилізації вуглеводних і жирових НАД-залежних субстратів дихального ланцюга мітохондріями зі збільшенням показників АДФ-стимульованого дихання.

Внаслідок адаптивної перебудови метаболізму у щурів, які тривало перебувають в середньогір'ї, змінюється характер і вираженість метаболічної реакції на гостру гіпоксію. Замість стресорної гіперглікемічної реакції розвивається гіпоглікемічна, подальша редукція аеробного метаболізму обмежується. При цьому швидка адаптація мітохондріального енергозабезпечення до гострої гіпоксії більш інтенсивна, ніж у рівнинних тварин, що досягається за рахунок значного зростання швидкості окиснення жирових і вуглеводних НАД-залежних субстратів, збільшення економічності дихання мітохондрій і використання кисню.

Основні результати розділу 5 опубліковані в таких статтях:

1. Механізми фенотипової перебудови міокарда при хронічній гіпоксії та гіпоксичному прекодиціюванні / Портниченко А.Г., Василенко М.І., Древицька Т.І., **Портніченко В.І.** // Прекодиціювання міокарда: нові підходи та молекулярні механізми: монографія / За ред. А.Г. Портниченко. Київ, «Знання України», 2019. С.175-204. *(Здобувач брав участь у проведенні експериментів, аналізі отриманих результатів та написанні розділу).*

2. Нові механізми ступінчастої адаптації до гіпоксії / Портниченко А.Г., Василенко М.І., Лапікова-Бригінська Т.Ю., Носар В.І., Колчева М.Г., Бабічева В.В., **Портніченко В.І.** // Патологія, реабілітація, адаптація. 2017. Т.15, №1. С.33-40. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, аналізі отриманих результатів та написанні статті)*
3. Гипоксическая тренировка в системе подготовки спортсменов / Ильин В.Н., Филиппов М.М., Пастухова В.А., **Портниченко В.И.**, Сосновский В.В. // Патологія, реабілітація, адаптація. 2017. Т.15, №2. С. 58-72. *(Здобувач брав участь у плануванні дослідження, аналізі отриманих результатів та написанні статті)*
4. Effects of medium-height mountain training on the functional abilities and physical fitness of mid-distance runners / Sosnovsky V.V., Pastukhova V.A., **Pornichenko V.I.**, Filippov M.M., Ilyin V.M. // Journal of Physical Education and Sport. 2019. Vol.19, No 4. P. 2379 - 2383. *(Здобувач брав участь у аналізі отриманих результатів та написанні статті)* IF 1,53, Q3
5. Тривала адаптація щурів до гіпобаричної гіпоксії попереджує стресорну гіперглікемію та оптимізує функціональний стан мітохондрій при гострій гіпоксії / **Портниченко В.И.**, Носарь В.И., Портниченко А.Г., Сидоренко А.М., Маньковская И.Н. // Фізіологічний журнал. 2012. Т. 58, №5. С56-64. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)* Q4
6. Зміни ліпідного обміну та експресії регуляторних білків в умовах середньогір'я / Портніченко Г.В., **Портніченко В.І.**, Бічекуєва Ф.Х., Бакуновський О.М., Василенко М.І., Портниченко А.Г. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2011. №2. С. 101-103. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні досліджень, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
- 7.

Оскільки відомо [див. Розділ 1], що розвиток стресу супроводжується ознаками гіпоксії, цікавим було дослідити прояви та особливості розвитку гіпометаболічного стану при стресі.

6.1. Розвиток гіпометаболічного стану при гострому стресі.

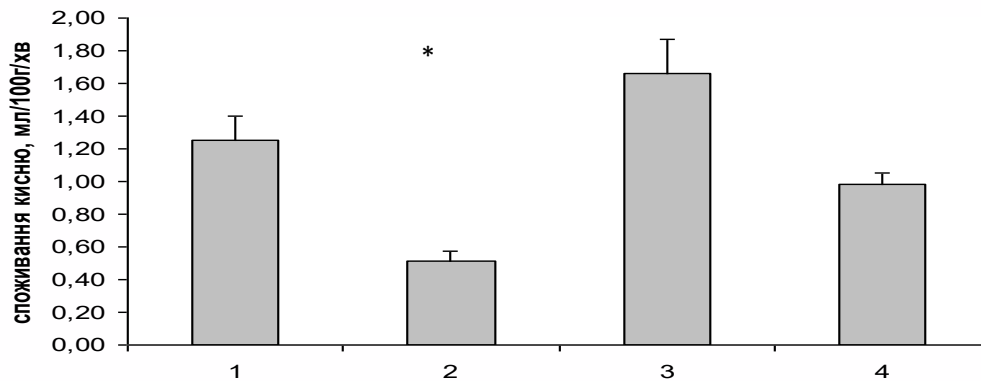
6.1.1. Вплив гострого стресу на патерн дихання, альвеолярну вентиляцію та газообмін у експериментальних тварин.

Зміни патерну дихання після тривалого важкого стресу (Рис.6.1) обумовлювалися значним зменшенням (на 62%) споживання кисню організмом і розвитком гіпометаболічного стану. Оскільки цей показник є головним показником, який віддзеркалює запит організму до систем доставки кисню, таких як зовнішнє дихання, то можна очікувати закономірне зниження напруження роботи цих систем (табл.6.1.). Дійсно, вірогідно зменшувалися хвилинний об'єм дихання (V_E) – більш ніж у 2 рази, частота дихання (f) – на 39% , при цьому вентиляційний еквівалент Антоні (VE) суттєво не змінювався, що свідчить про стеновентиляторну перебудову патерну дихання. Ці зміни непрямо обумовлені, з однієї сторони, наявністю метаболічної інтоксикації в організмі, з другої сторони, центральним регуляторним впливом, який призводить до зменшення активності системи дихання внаслідок формування гіпометаболічного стану. Звертає на себе увагу зменшення показника кисневого ефекту дихального циклу на 60 %, що непрямо свідчить про порушення дифузійної властивості легень.

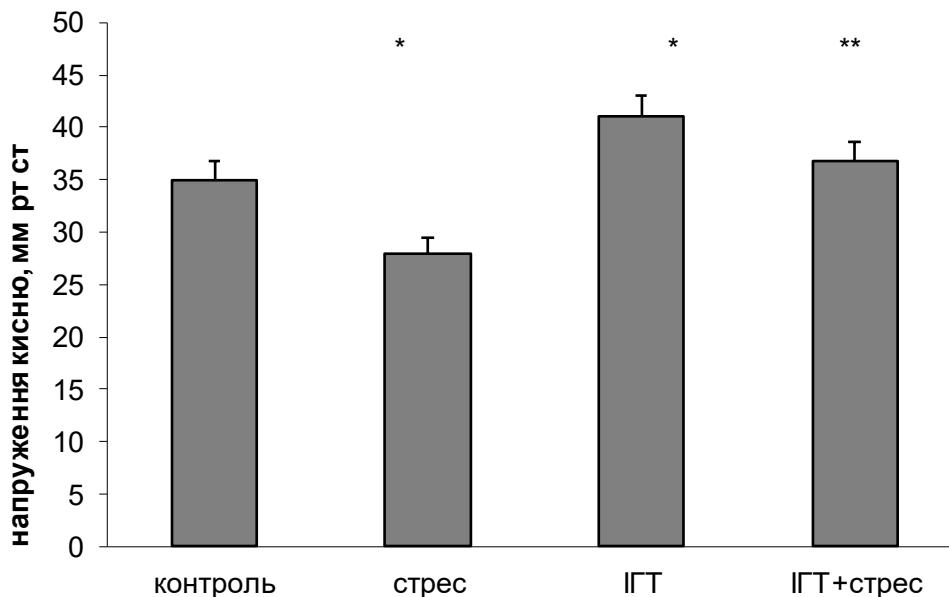
6.1.2. Особливості розвитку ГМС при гострому стресі у тварин, адаптованих до гіпоксії.

По аналогії зі змінами розвитку ГМС у тварин, адаптованих до гіпоксії (розділ 4,5), завданням дослідження було виявити, чи впливає попередня адаптація до ПТ на перебіг гострого важкого стресу. Для вирішення цього

завдання проводили двотижневу адаптацію до ІГТ (див. розділ 4). Встановлено, що після двотижневих ІГТ спостерігався підвищений рівень енергетичного стану організму. Це проявлялось вірогідним зростанням показників дихання та газообміну (Рис.6.1, табл.6.1) відносно контрольної групи. Зросло споживання кисню на 25%, збільшувалося ХОД на 21% за рахунок поглиблення дихання на 23% та вираженої тенденції до зменшення частоти дихання, спостерігалася ізовентиляторна перебудова дихання [400].



А



Б

Рис.6.1 Показники споживання кисню А і напруження кисню в яснах В
* - $P < 0,05$ у порівнянні з контролем; ** - $P < 0,05$ у порівнянні з „стрес”.

	Контроль	Після стресу	Після ІГТ	Стрес після ІГТ	ПФ5 після стресу
f , 1 ⁻¹	130,0±12,10	108,63 ± 9,52*	138,14 ± 4,53	107,5±4,62*	95.57±4.79*
V_{O_2} , мл/хв/10 0г	1,26 ± 0,19	0,51 ± 0,07*	1,66 ± 0,20*	0,98±0,08#	3.12 ±0.77*#^
VE , у.о.	68,00 ± 7,93	74,07 ± 11,96	58,32 ± 5,78	53,98±2,92*#	46.61 ± 3.54
V_E , мл/хв/10 0г	75,73 ± 7,71	32,59 ± 2,33*	91,56 ± 7,24*	54,38±1,91*#	145.09±17.61*#^
V_T , мл/100г	0,55 ± 0,06	0,32 ± 0,02*	0,68 ± 0,06*	0,51±0,01#	1.56±0.18*#^
V_A , мл/хв/10 0г	47,17 ± 5,48	20,19 ± 1,82*	61,86 ± 5,52*	35,27±1,51*#	100.30±17.20*#^
O_{2RC} , мкл/100 г	37,0 ± 3,6	15,1 ± 2,3*	40,3 ± 5,7	28,4±2,9#	47.75±7.32*#^

* $P < 0,05$ по відношенню до контролю,

$P < 0,05$ по відношенню до групи після стресу

^ $P < 0,05$ по відношенню до групи після стресу після ІГТ

Таблиця 6.1 Показники зовнішнього дихання, газообміну та ефективності дихання у щурів після ІС, ІГТ та ІС після ІГТ та дії активаторів $K^+_{O_2}$ каналів.

Після моделювання у цих тварин гострого важкого стресу виявили суттєве зменшення впливу стресорних чинників на організм тварини. Слід зазначити, що загальні тенденції впливу ІС на патерн дихання спостерігалися і в цій групі (Табл.6.1): зменшення частоти дихання і ХОД, споживання кисню і кисневого ефекту дихального циклу. Однак інтенсивність цих змін була значно меншою, ніж при стресі у неадаптованих тварин, не спостерігалось зменшення дихального об'єму відносно контролю. Внаслідок цього в цій групі був достовірно вищим вентиляційний еквівалент Антоні, який свідчить про високу економічність зовнішнього дихання.

Таким чином, виявлено ефекти перехресної адаптації на розвиток ГМС при гострому важкому стресі.

6.1.2. Роль активаторів K^+ АТФ -залежних каналів у регуляції патерну дихання, альвеолярної вентиляції і газообміну при гострому стресі.

Для дослідження регуляторних впливів модуляції K^+ АТФ -залежних каналів вводили активатор ПФ-5, одразу після іммобілізаційного стресу і дивилися показники дихання через 15 хвилин після введення.

Спостерігалось значне підвищення хвилинної вентиляції легень за рахунок значного зростання (практично у три рази) глибини дихання і зниження частоти дихання (Табл.6.2). Причому збільшення вентиляції легень супроводжувалося зростанням більше ніж у 2 рази споживання кисню. За рахунок цього зростала альвеолярна вентиляція і кисневий ефект дихального циклу. Зростання останнього показника непрямо свідчить і про зростання дифузійної властивості легень. Спостерігалася оптимізація дихання.

Таким чином, активатор калієвих каналів практично повністю нормалізував паттерн дихання після гіпоксичної гіпоксії, причому зміни відбувалися за рахунок економізації дихання, можливо за рахунок зменшення гіпоксичної вазоконстрикції і компенсації «синдрому стресорних легень», завдяки цитопротективній дії активатора калієвих каналів. При прийомі ПФ-5 при стресі спостерігається суттєва перебудова патерну дихання та газообміну пов'язану перш за все зі значним поглибленням дихання і підвищенням споживання кисню. Внаслідок чого можна припустити, що при стресі мало місце пригнічення K^+ АТФ-каналів і введення активатора зняло цю блокаду, а підвищення споживання кисню було спрямовано на компенсацію накопиченого під час стресу «кисневого боргу».

Кисневий гомеостаз пародонту при ІС характеризувався зменшенням напруження кисню у яснах внаслідок зниження його постачання на тлі зменшення споживання кисню цілісним організмом за цих умов (Табл.6.2). Визначені нами показники стану системи мітохондріального (МХ)

енергозабезпечення ясен свідчать, що в разі окиснення сукцинату за стресорних умов у тварин спостерігається зростання швидкості поглинання кисню у стані 3 за Чансом і підвищення спряженості дихання та фосфорилування. Проте, це не призводить до підвищення енергозабезпечення цим субстратом, оскільки ефективність фосфорилування вірогідно знижувалася, в порівнянні з контрольними значеннями (табл.6.2). Під час окиснення α -кетоглутарату, зазначені негативні ефекти стресу, супроводжуються інгібуванням функціонування мітохондрій. Так для α -кетоглутарату встановлено зниження АДФ стимульованого дихання (V_3) на 11%, дихального контролю (V_3/V_4) на 20%, ефективності використання кисню ($\text{АДФ}/0$) - на 13%.

Отже, за умов стресу, спостерігається істотніше, порівняно зі сукцинатом, порушення системи окиснення NAD-залежного субстрату дихального ланцюга. NAD-залежний шлях надходження відповідних еквівалентів у дихальний ланцюг пригнічується на фоні активації сукцинат-оксидазного шляху окиснення. Активація сукцинат-оксидазного шляху окиснення у тканинах за умов стресу, що супроводжується зниженням напруження кисню, переважає у загальному метаболічному окисненні і є захисно-компенсаторною реакцією неадаптованих до гіпоксії клітин [] (Луцянова 2019).

субстрат	сукцинат			α -кетоглутарат			
	Групи	V_3 ; нг ат 0/хв на 1 мг білка	V_3/V_4 дихальний контроль	АДФ/0 мкм АДФ/мг ат 0	V_3 ; нг ат 0/хв на 1 мг білка	V_3/V_4 дихальний контроль	АДФ/0 мкм АДФ/мг ат 0
Контроль		55,31±3,27	2,52±0,24	1,74±0,04	47,96±2,16	3,63±0,22	2,68±0,05
Імобілізаційний стрес		71,53±4,11*	3,12±0,31*	1,55±0,04*	42,66±1,83*	2,90±0,17*	2,32±0,07*
ІГТ		49,07±2,69*#	2,61±0,19#	1,71±0,03#	51,73±2,77#	3,91±0,27#	2,77±0,03*#
ІГТ + ІС		51,77±2,72#	2,78±0,28	1,66±0,04*#	45,31±1,94	4,20±0,15*#	2,54±0,04*#

* $P < 0.05$ відносно контролю

$P < 0.05$ відносно імобілізаційного стресу

Таблиця 6.2. Показники мітохондріального дихання в тканинах ясен після ІС, ІГТ та ІС після ІГТ.

На сьогодні залишається повністю не з'ясованим питання — що саме виступає тригером метаболічних порушень у клітині за умов кисневої нестачі, що обумовлює інактивацію ферментів дихального ланцюга. Одним із кандидатів на цю роль є зміни внутрішньотканинного рН [459,460]. У літературі відмічено різну дію помірної і важкої ацидозу, який супроводжує гіпоксію. Перший активує дихання, що може вказувати на можливість підвищення активності НАД-залежного окиснення. За умов важкої ацидозу спостерігається нагромадження внутрішньоклітинного НАДН, сповільнення регенерації НАД, необхідної для циклу Ембден-Мейргофа, що може бути однією з причин зниження окислення тріоз і збільшення ступеня відновленості дихальних переносників мітохондріального ферментного комплексу МФК-1.

Іншим фактором патогенезу ушкоджень мітохондрій і порушення функцій дихального ланцюга при гіпоксії є продукти вільнорадикальних реакцій. Вважається, що саме активні форми кисню що продукуються МФК I і III, за цих умов відповідальні за втрату їх активності. Всі ці зміни узгоджуються результатами попередніх досліджень на тій же моделі ІС, які виявили підвищення вмісту кінцевих продуктів перекісного окислення ліпідів в тканинах пародонту на тлі зменшення активності супероксиддисмутази та каталази, що свідчить про виснаження антиоксидантної системи захисту та порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу у тканинах пародонта. Крім того, електронно-мікроскопічними дослідженнями встановлено, що поряд зі збереженою морфологічною структурою досліджуваної тканини були чітко виражені ділянки деструкції як з боку міофібрил, так і з боку мітохондрій.

Після ІГТ рівень напруження кисню в яснах підвищувався. Пояснюється це підвищення не лише удосконаленням транспорту кисню до тканин (підвищенням легеневої вентиляції, роботи серця, регіонального кровотоку), а і збільшенням капіляризації тканин.

Одержані нами результати засвідчують, що за умов ІГТ відбувається модуляція мітохондріального окислення, яка спрямована на вироблення компенсаторних реакцій підтримання активності дихального ланцюга, його енергетичної функції. Зокрема це супроводжується вірогідним зниженням АДФ-стимульованого дихання пов'язаного з окисленням сукцинату та підвищенням спряження дихання з фосфорилуванням, збільшенням ефективності використання кисню для синтезу макроергів АДФ/О при окисненні α -кетоглутарату, (табл. 7.2). Отже ІГТ викликає перебудову енергетичного обміну шляхом посилення НАД-залежного окиснення, котре перестає бути чутливим до низьких значень кисню і це виступає одним із механізмів підвищення резистентності дихального ланцюга до стресорних умов.

Після ІГТ під впливом стресу напруження кисню в тканині ясен вірогідно не змінювалося відносно контрольної групи. Нами досліджено що, за окислення сукцинату у тварин після курсу ІГТ та стресу знижується швидкість поглинання кисню мітохондріями ясен у стані 3 (V3), на тлі збільшення значень коефіцієнта (АДФ/О), окислення α -кетоглутарату супроводжується вірогідним зростанням дихального контролю та коефіцієнта ефективності фосфорилування в порівнянні з показниками після іммобілізаційного стресу. Отже аналіз впливу на щурів курсу періодичної гіпоксії і з наступної дії на них стресу свідчить про перебудову метаболічного енергозабезпечення клітин, пов'язаного з більш економним використанням кисню.

6.2. ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ГМС ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ.

Для виявлення фізіологічних закономірностей зміни дихання, газообміну, альвеолярної вентиляції, температури тіла і рівня глюкози в крові в динаміці хронічного стресу використана модель хронічного іммобілізаційного стресу середнього ступеня важкості за показниками активності глюкокортикоїдної функції кори наднирників. Для цього щурів лінії Вістар віком 6 місяців вміщували у плексигласові камери, які не заважають диханню, але жорстко обмежують рухи тварин. Іммобілізацію проводили щодня протягом 6 годин у ранковий час. Фізіологічні дослідження проводили до і після 1, 2, 3, 6, 8, 13, 15 і 19 іммобілізації.

6.2.1. Динаміка змін газообміну, ректальної температури тіла і концентрації глюкози у крові при моделюванні хронічного іммобілізаційного стресу.

Вплив хронічного стресу на енергетичний обмін віддзеркалюють зміни швидкості споживання кисню у спокої (V_{O_2}). Початкові дані в контрольній і дослідній групі вірогідно не відрізнялися друг від друга 11.81 ± 1.32 і 10.47 ± 1.62 мл/хв/кг відповідно (Рис.6.1). Виходячи з одержаних даних, можна виділити декілька кардинальних змін енергетичного обміну при хронічному стресі. Гостра реакція на стрес була пов'язана загалом зі зниженням споживання кисню у відповідь на стрес, найнижче падіння спостерігалось після 8 і 13 стресів на 52% і 79% відповідно. Лише після першого сеансу іммобілізації (гострий стрес) VO_2 вірогідно зростало і після 19 не спостерігалось вірогідної реакції кисневого метаболізму у відповідь на стрес (Рис.6.2).

Динаміка змін кисневого метаболізму виміряна у періоді до стресу характеризувалася зростанням V_{O_2} двома хвилями зростання. Перша, тривала, виникала через добу після першого стресу і закінчувалася на 3 добу. Друга більш потужна починалася перед восьмим стресом максимум зростання був перед 13

сеансу і закінчувалася перед 15 стресом (Рис. 6.2). Остання перебудова енергетичного обміну виникає після 15 і продовжується до 19 сеансу. Спостерігалось зниження споживання кисню до вихідного рівня і поступове нівелювання реакції VO_2 на дію стресу.

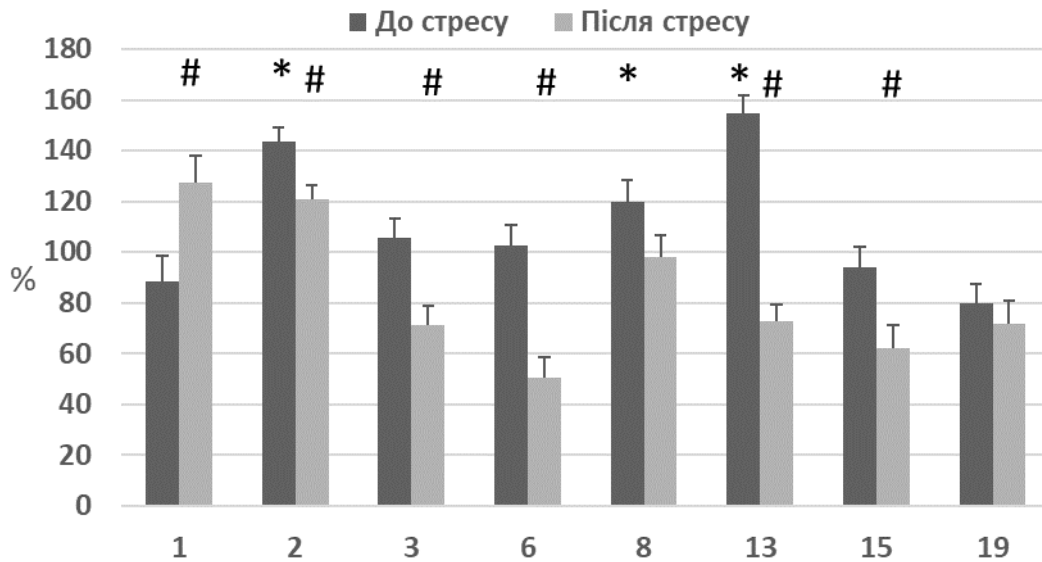


Рис.6.2 Динаміка споживання кисню організмом тварин V_{O_2} при моделюванні хронічного стресу ($M \pm m$)

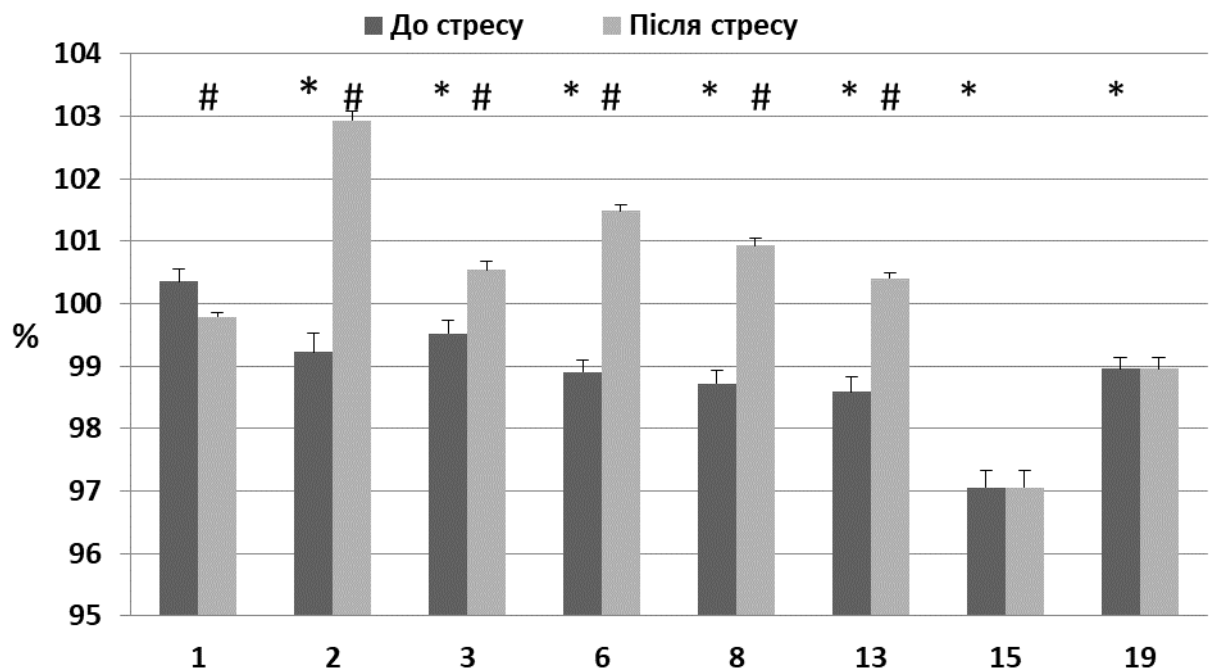


Рис. 6.3 Зміни ректальної температури у щурів при хронічному стресі.

Ректальна температура (Рис.6.3) в контрольній і дослідній групі була $37,25 \pm 0,09$ і $37,38 \pm 0,07$ відповідно, і вірогідно не відрізнялися. Після першої іммобілізації знижувалася, як і споживання кисню. В подальшому, перед сеансом Тт знижувалася, а після іммобілізації спостерігалася гіпертермічна реакція на стрес. Після 15 сеансу, температурна реакція на стрес не реєструвалася.

Вміст глюкози (Рис.6.4) у крові перед початком іммобілізації в контрольній та дослідній групі були $5,95 \pm 0,21$ і $6,21 \pm 0,19$ ммоль/л відповідно і вірогідно не відрізнялися друг від друга. Після першого стресу відзначалося підвищення її рівня вище вихідного. В подальшому, спостерігалася також зростання рівня глюкози в крові після кожної іммобілізації аж до восьмого сеансу. Однак вище контрольного рівня цей показник не зростав за рахунок гіпоглікемії, яка спостерігалася перед сеансами. З восьмого сеансу стресу по тринадцятий відзначалося зростання рівня глюкози в крові перед сеансами, після сеансів концентрація глюкози в крові спочатку не змінюється, але після 13 сеансу мала місце вже гіпоглікемічна реакція. З п'ятнадцятого сеансу концентрація глюкоза в крові знову знижується і реакції на сеанс не було зареєстровано.

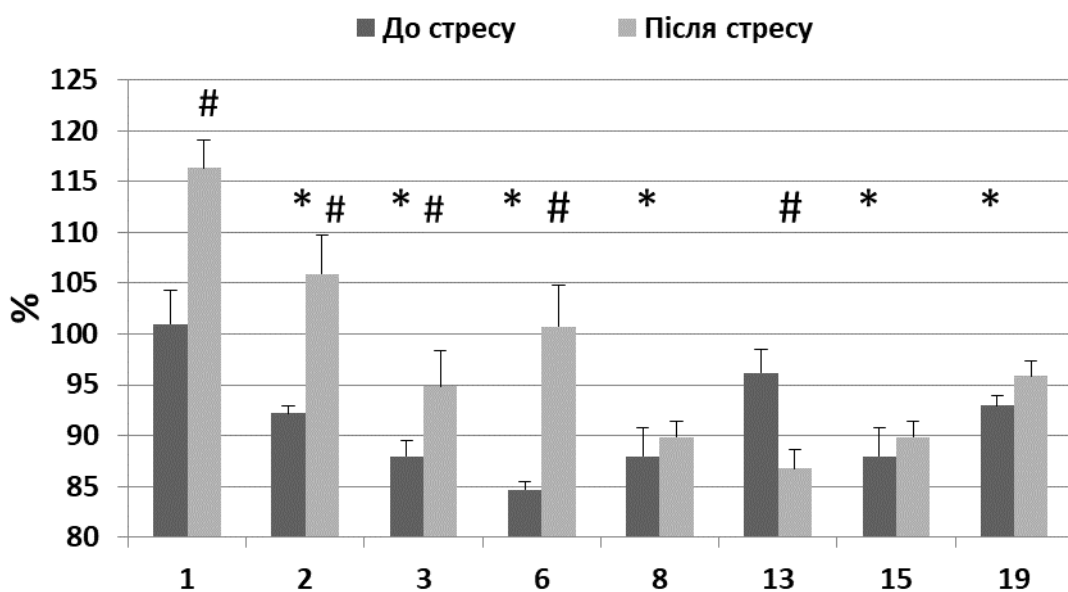


Рис. 6.4 Зміни рівня глюкози у крові щурів в динаміці хронічного стресу.

Одержані дані дозволили виділити фазові зміни енергетичного обміну під час іммобілізаційного стресу, які в загальних рисах подібні фазам, які були виявлені нами при періодичному гіпоксичному тренуванні: гіпометаболічну (1-6 сеанси), перехідну (6-8 сеанси), гіперметаболічну (8-13 сеанси) і адаптаційну(13-19 сеанси). Проте були встановлені і суттєві відмінності, які проявлялися у менш виражених змінах споживання кисню у першій і третій фазах, гіпертермічній реакції на сеанс іммобілізації (за виключенням першого) тощо. Це може свідчити про менший вклад саме гіпоксичної компоненти в механізми змін енергетичного метаболізму при хронічному стресі.

Вимірювання показників дихання встановило, що немає суттєвих відмінностей дослідної групи від групи контролю (порівняння) Табл.6.3.

Зміни об'ємно-часових показників дихання перш за все обумовлені змінами метаболізму, оскільки головним завданням системи дихання є обслуговування процесів доставки кисню до тканин організму. Вимірювання патерну дихання перед кожним сеансом хронічного стресу показало його зв'язок з хвилеподібним характером змін метаболізму.

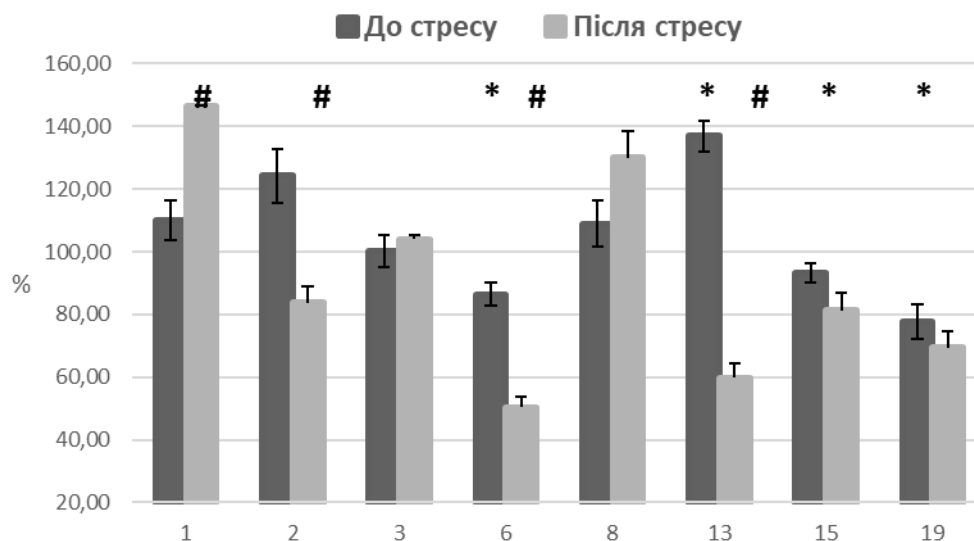


Рис.6.5 Динаміка змін хвилинного об'єму дихання V_E при моделюванні хронічного стресу ($M \pm m$)

Через добу після 1 сеансу стресу, хоча і не спостерігається зростання V_E , проте має місце значне підвищення V_T (Рис. 6.6) і зниження f (Рис. 6.7), що свідчить про ізовентиляторну перебудову патерну дихання, патерн «зростання». На 3 день перед сеансом стресу, спостерігається зворотня перебудова дихання «гальмівній патерн», знижується V_T і підвищується f .

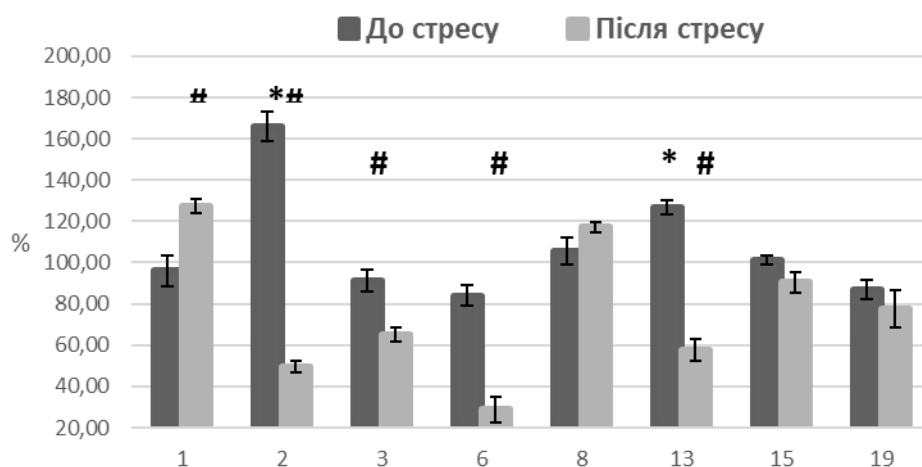


Рис.6.6 Динаміка змін дихального об'єму дихання V_T при моделюванні хронічного стресу ($M \pm m$)

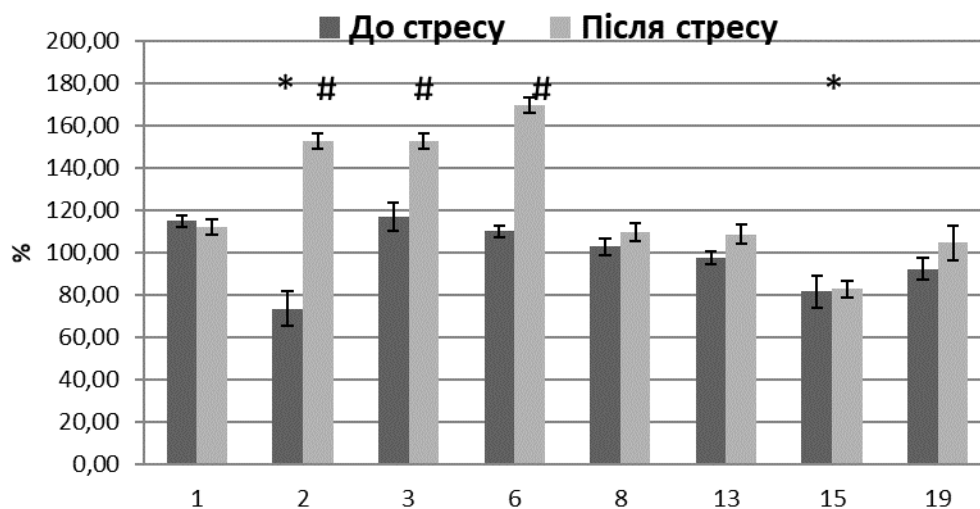


Рис.6.7 Динаміка змін частоти дихання f при моделюванні хронічного стресу ($M \pm m$)

Спостерігається зниження V_{O_2} і, відповідно до цього, зниження параметрів дихання, до 6 сеансу.

Наступна хвиля змін дихання спостерігається перед 8 сеансом і до 13-20, відповідно до зростання V_{O_2} спостерігається патерн «зростання», з поступовим поглибленням V_T і зменшенням f . Спостерігається також зростання V_E , що свідчить про стеновентиляторну перебудову дихання. Перед 15 і 19 стресами спостерігалася «гальмівний» патерн дихання,

Гострі зміни дихання, які вимірювали негайно після впливу стресу, в різні часові проміжки мали наступні зміни. Після першого і восьмого сеансів, коли зростало споживання кисню (Рис.7.2) спостерігалася вірогідне зростання V_E . Після 1 сеансу спостерігалася значне зростання метаболізму, тому зростав V_T і невелике, проте вірогідне зниження f . Після 8 сеансу спостерігалася незначне зростання V_T і f . У проміжок між 1 і 8 сеансами спостерігалася зниження вентиляції легень за рахунок вірогідного зниження V_T і зростання f .

Всі перебудови дихання носили стеновентиляторний характер, лише після 3 сеансу спостерігалася ізовентиляторна перебудова дихання і вентиляція вірогідно не змінювалася.

Після 15 сеансу, реакції на стрес не спостерігалася.

Як можна побачити на Рис. 7.8 і Рис. 7.9, гостра реакція на стрес супроводжувалася зростанням як dV_I/dt так і dV_E/dt , однак dV_I/dt було підвищеним до 6 сеансу стресу, а dV_E/dt лише до 2 сеансу, що свідчить про домінування рестриктивного компонента спротиву дихання і підвищене навантаження на виконання роботи на вдиху при вентиляції легень.

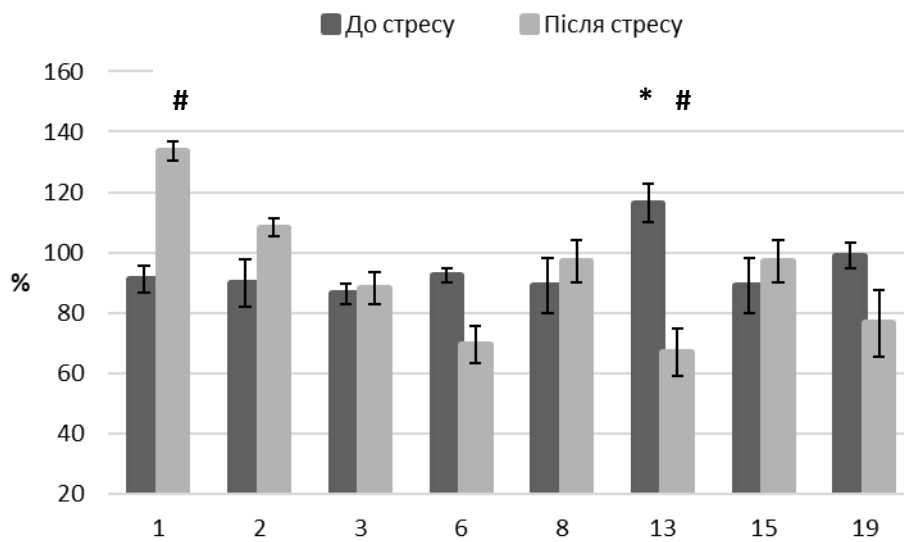


Рис.6.8 Динаміка змін dV_i/dt при моделюванні хронічного стресу ($M \pm m$)

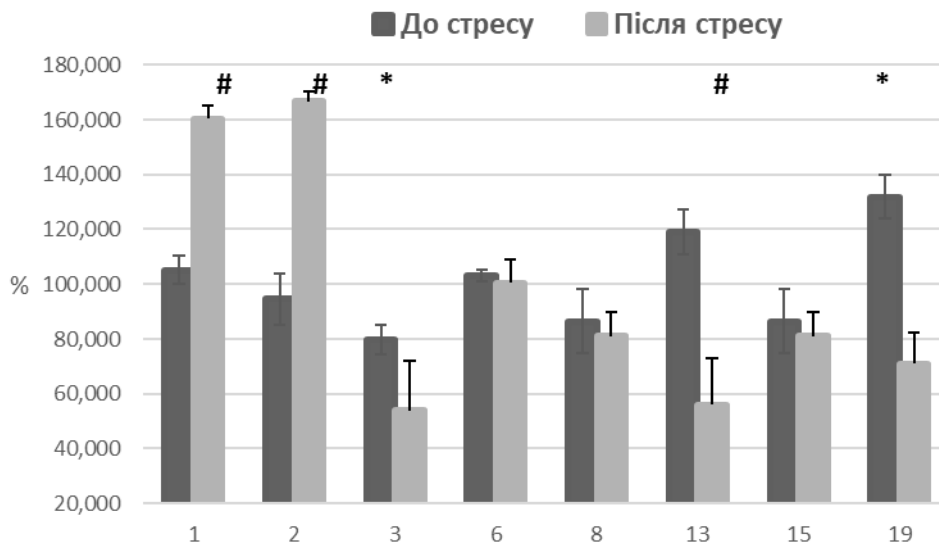


Рис.6.9 Динаміка змін dV_E/dt при моделюванні хронічного стресу ($M \pm m$)

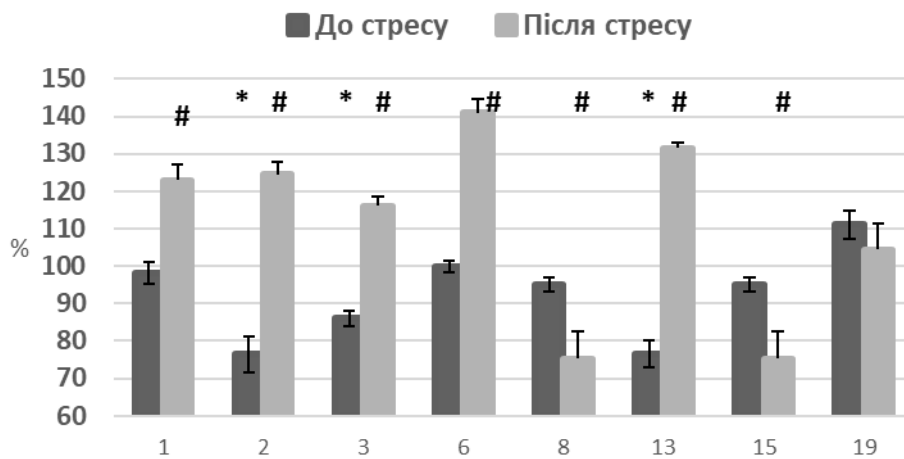


Рис.6.10 Динаміка змін співвідношення пікової швидкості до середньої на видиху при моделюванні хронічного стресу ($M \pm m$)

Це може свідчити про підвищену ригідність легеневої тканини, яка виникає при розвитку «стресових легень», як це було показано раніше. Також про це свідчать зміни співвідношення пікової швидкості вдиху до середньої швидкості вдиху (Рис.6.10), яка вказує на наявність підвищення нерівномірності вентиляції легень.

Ефективність газообміну оцінювали за допомогою вентиляційного еквіваленту Антоні і кисневого ефекту дихального циклу. Спостерігається вірогідне зниження VE і значне V_{O_2}/f через добу після першого сеансу стресу, що

свідчить про підвищення ефективності дихання в цей проміжок тренувань, що обумовлено змінами патерну дихання і газообміну. Добові зміни VE характеризувалися після зростання перед 3 стресом, поступовим зниженням цього показника до кінця тренувань, підвищення ефективності газообміну.

Гостра

реакція VE на стрес змінювалася хвилеподібно відповідно до перебудов патерну дихання.

Динаміка добової реакції V_{O_2}/f на стрес: після падіння на третю добу кисневий ефект дихального циклу був знижений, з 8 доби вірогідно підвищився і залишався на цьому рівні до останнього стресу. Гострі зміни V_{O_2}/f на стрес були пов'язані з біомеханічними ускладненнями на вдиху і порушенням неоднорідності легеневої вентиляції. Як відомо [400], V_{O_2}/f пов'язаний з дифузійною властивістю легень, при порушенні неоднорідності легень, на яку вказує V_{Ipic}/V_E , веде до зниження альвеолярного компонента дифузійної властивості легень, за рахунок формування зон з низьким V_A/Q і високим, зон з домінування вентиляції і зон з домінування кровообігу. За рахунок цього підвищується альвеолярний шунт крові у малому кругу кровообігу і зменшується дифузійна властивість легень.

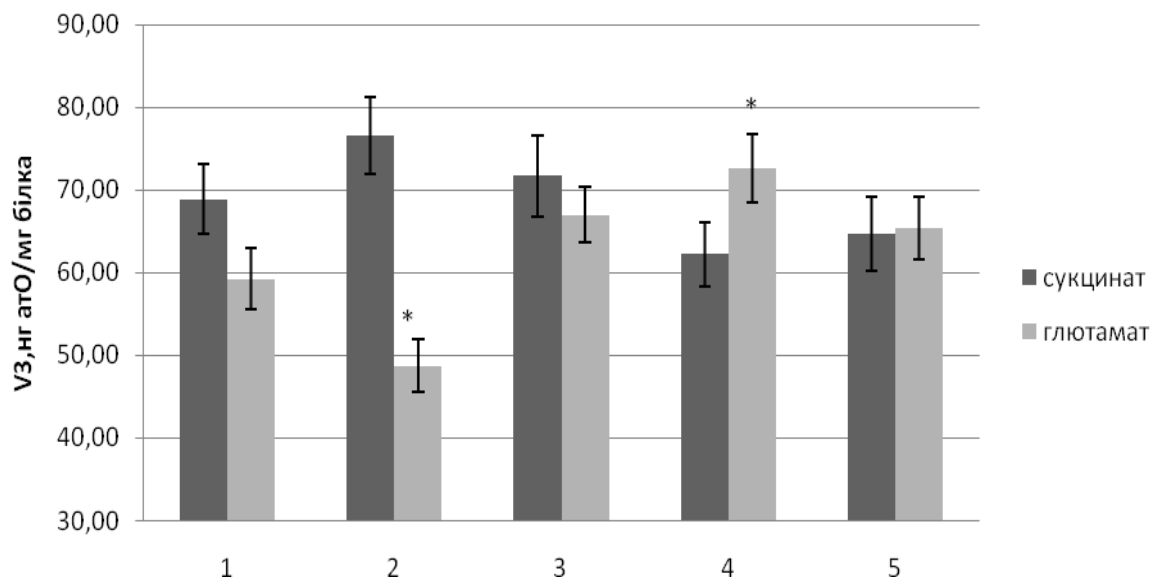
6.2.5. Динаміка змін дихання мітохондрій при моделюванні хронічного стресу.

Після 3-х сеансів стресу спостерігали тенденцією до підвищення сукцинат-залежного шляху окиснення в мітохондріях печінки щурів, яка виражалася у збільшенні активного дихання (V_3) на 13% в порівнянні з контролем. При цьому НАД-залежний шлях надходження відновних еквівалентів у дихальний ланцюг пригнічувався і спостерігалось зниження продукції АТФ, про що свідчить різке зниження V_3 (на 18%, рис.4), зменшення дихального контролю V_3/V_4 (на 12 %, рис.5), ефективності використання кисню АДФ/О (на 19,4 %, рис.6), а також зниження резерву дихальної активності РДК на 11% відносно

контролю. Всі ці дані свідчать про зниження ефективності роботи мітохондрій, при якому, не дивлячись на однаковий рівень споживання кисню організмом тварини, суттєво знижується продукція АТФ у клітині, що і є основним механізмом розвитку гіпометаболічного стану. Зниження РДК, на тлі вищесказаного, свідчить про суттєві зменшення резервної потужності роботи мітохондрій.

Після 7-ми сеансів інтенсивність окисного фосфорилування у всіх метаболічних станах при окисненні ФАД-залежного субстрату – сукцинату

V3



V3/V4

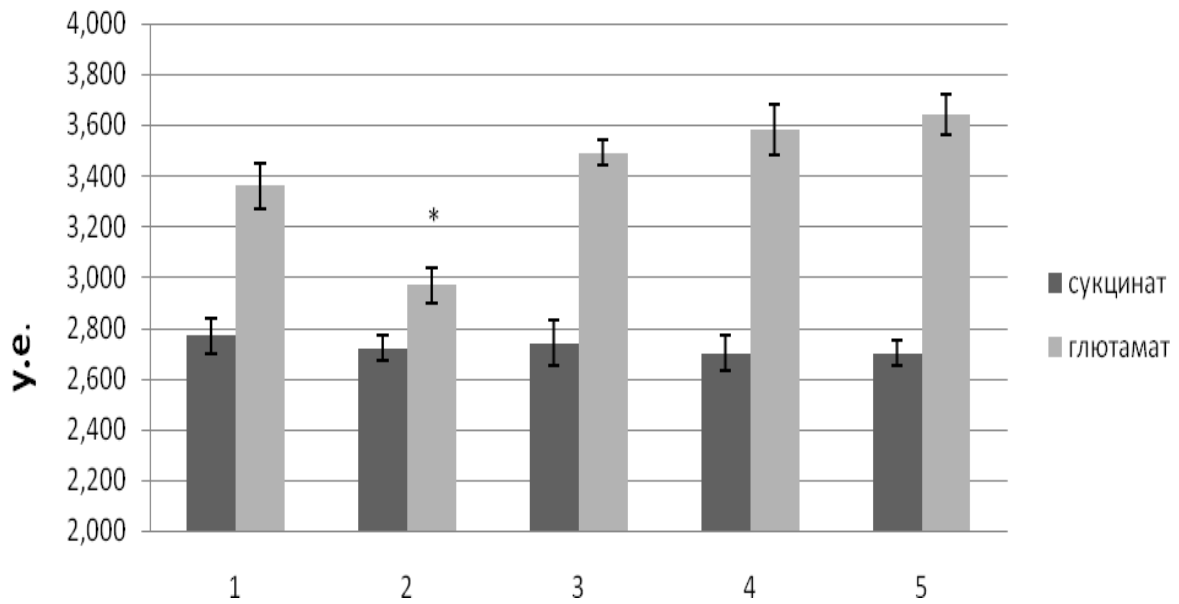
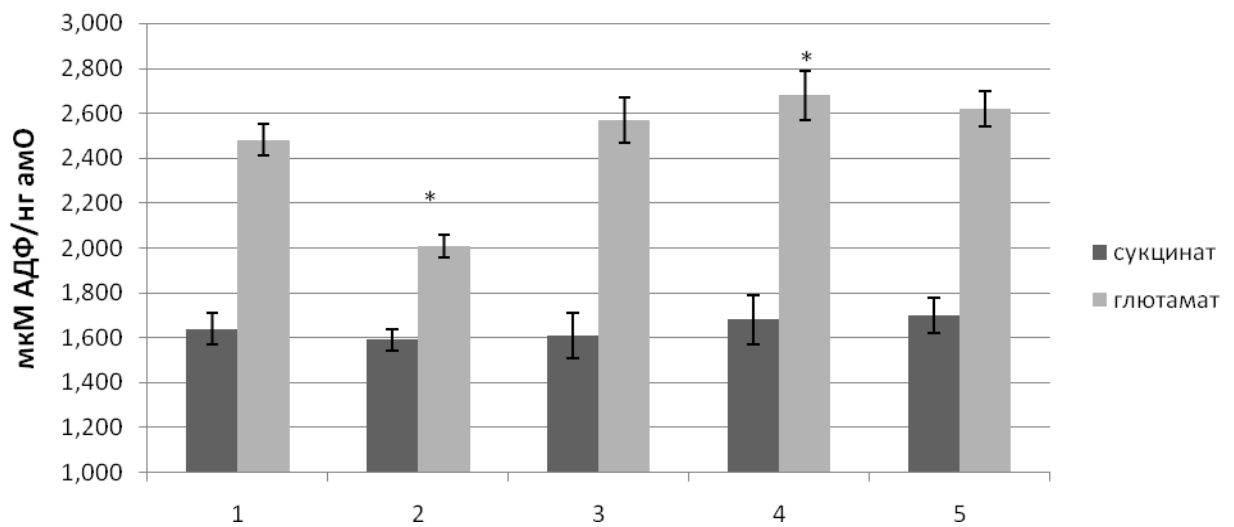


Рис. 6.11 Зміни показників дихання мітохондрій у стані V3 і V3/V4 в динаміці хронічного стресу (1- контроль, 2- третя доба після початку стресу, 3- сьома доба, 4- дванадцята доба, 5- дев'ятнадцята доба).



РДК

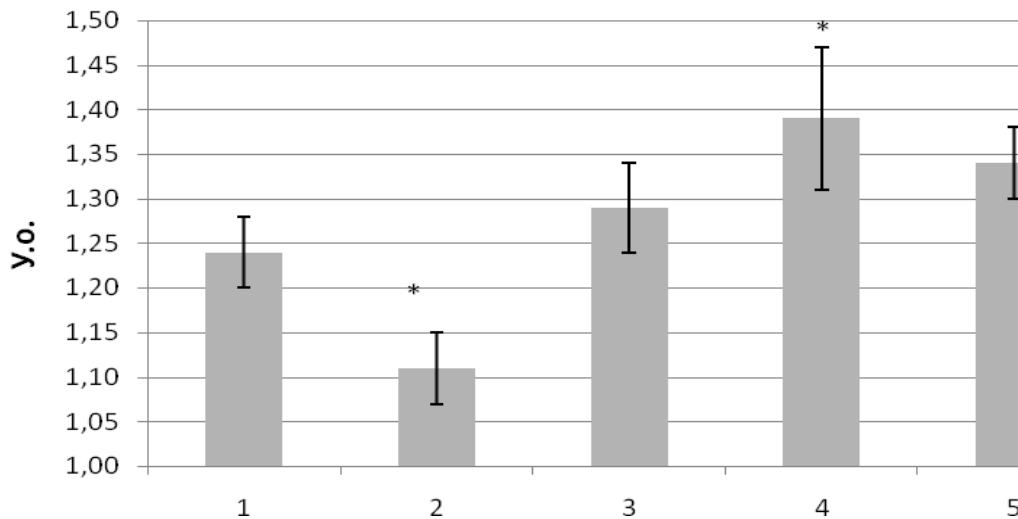


Рис. 6.12 Зміни показників дихання мітохондрій і ефективності використання кисню АДФ/О і РДК в динаміці хронічного стресу (1- контроль, 2- третя доба після початку стресу, 3- сьома доба, 4- дванадцята доба, 5- дев'ятнадцята доба).

утримувалась на рівні контролю. При окисненні мітохондріями печінки НАД-залежних субстратів достовірно підвищувалася V_3 по відношенню до контролю. Продовження іммобілізації призводить до зростання ролі НАД-залежного окиснення в енергетичному обміні, що чітко проявляється після 12-го сеансу. Одночасно поряд з цим збільшується і резерв дихальної активності (на 12%) у порівнянні з контролем. Активність сукцинатного шляху окиснення при цьому достовірно не відрізняється від контролю. Все це свідчить про відновлення і підвищення ефективності роботи мітохондрій у гіперметаболічну фазу,

У результаті подальших іммобілізацій (до 19 сеансу) показники мітохондріального дихання наближалися до рівня контрольних значень. Виключення становили показники ДК, АДФ/О, РДК, які при окисненні НАД-залежних субстратів залишалися підвищеними.

6.2.5. Зміни стану показників антиоксидантно - прооксидантного гомеостазу при моделюванні хронічного стресу.

Моделювання гострого 6-ти годинного іммобілізаційного стресу супроводжується посиленням оксидативних процесів в мітохондріях печінки (Табл.), про що свідчить зростання продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на 59 % , а також збільшення вмісту перекису водню на 34 % порівняно з контролем ($P < 0,05$). Про дисбаланс антиоксидантної системи свідчить підвищення активності MnСОД (на 39%, $P < 0,05$) при значному зниженні активності глутатіонпероксидази (на 32%, $P < 0,05$). Така неузгодженість в дії ферментативної ланки антиоксидантного захисту зазвичай призводить до надлишкової продукції пероксидів, з їх ушкоджуючим впливом на мембранні структури альвеол легень, пошкодження сурфактанту і формування «стресорних легень».

Зміна показників антиоксидантно - прооксидантного гомеостазу на 7-у добу застосування стресорних впливів може бути пов'язана з падінням рівня глюкокортикоїдів у крові і свідчить про розвиток пристосування антиоксидантно-прооксидантної системи до впливу стресу. Інтенсивність процесів ПОЛ та активність MnСОД утримуються на рівні контролю (Табл.6.1). При цьому, вміст H_2O_2 і, як наслідок, активність ГП залишаються вище контрольних значень на 13 і 18 % ($P < 0,05$), відповідно.

Відомо, що ГП володіє значно більшою спорідненістю до перекису водню, ніж каталаза, що і визначає її першочергове значення у захисті клітинних структур від активних метаболітів кисню. Зазвичай активність ГП прогресивно зростає залежно від кількості виникаючих ліпопероксидів.

Таблиця 6.1. Показники антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу в динаміці хронічного стресу.

Групи тварин	Контроль	6 годин	3 доби	7 діб	14 діб	19 діб
Вміст ТБК-АП	2,25±0,15	3,59±0,16*	3,10±0,10*	2,47±0,11	2,97±0,12*	2,56±0,15
Вміст H_2O_2 у крові	4,40±0,19	5,93±0,23*	5,75±0,17*	4,97±0,18*	5,38±0,15*	4,55±0,25
Активність MnСОД	3,62±0,17	5,04±0,22*	4,71±0,20*	3,89±0,15	4,35±0,11*	3,25±0,18
Активність глутатіон пероксидази	3,2±0,13	2,42±0,15*	3,51±0,15*	3,77±0,20*	4,05±0,19*	3,65±0,17

Цю тенденцію ми спостерігаємо на 14-у добу стресорного впливу. Так, в мітохондріях печінки вміст H_2O_2 збільшується на 22% , а ТБК -АП - на 32 % порівняно з контролем ($P < 0,05$). Активність ферментів першої лінії антиоксидантного захисту зростає узгоджено (MnCOD - на 20 %; ГП - на 27 % порівняно з контролем, $P < 0,05$). На 19-у добу експерименту в показниках вільнорадикальних процесів та активності ГП зберігається лише тенденція до підвищення, при цьому, активність MnCOD мала тенденцію до зниження.

6.2.6.Зміни рівня глюкокортикоїдних гормонів в динаміці хронічного стресу.

Відомо, що на швидкість дихання мітохондрій можуть впливати кортикостероїдні гормони [Див. Розділ 1]. При підвищенні їх рівня у крові спостерігається зменшення активності I мітохондріального комплексу і зниження активності мітохондріальних ферментів. Спостерігається зростання рівня

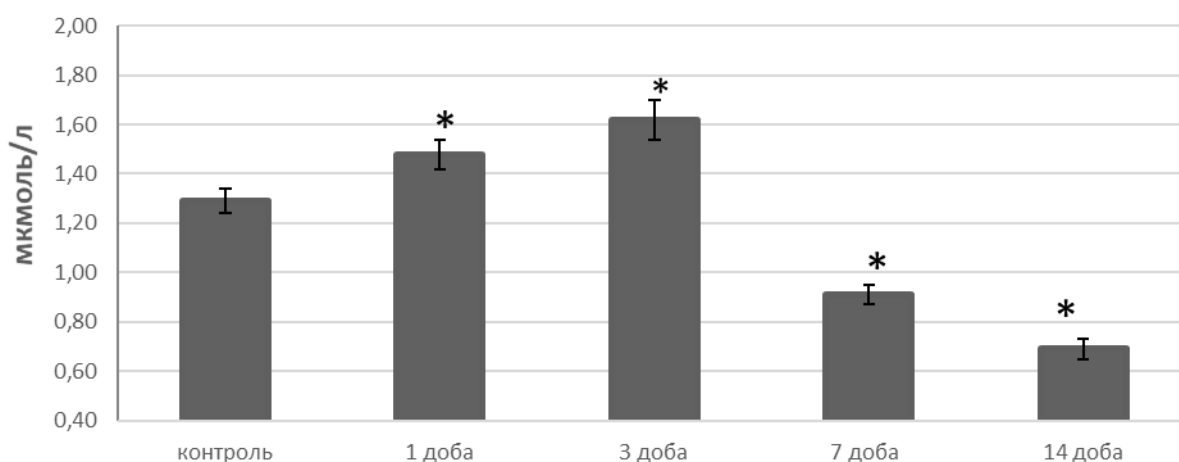


Рис.6.13 Динаміка змін концентрації кортикостерону у крові при моделюванні хронічного стресу ($M \pm m$)

При цьому знижується швидкість дихання V_3 і зменшується ефективність використання кисню при різних субстратах. При моделюванні хронічного стресу після першої і третьої доби спостерігається зростання рівня кортикостерону у крові на 15% і 25%, відповідно, вірогідно вище контролю (Рис.6.13). Після 7-ї і особливо 14-ї доби спостерігається вірогідне падіння вмісту кортикостерону у крові відносно контролю на 29% і 53%, відповідно.

Таким чином, одержані дані на підставі аналізу змін показників патерну дихання, газообміну, дихання мітохондрій, стану оксидантної та антиоксидантних систем і рівня кортикостерону у крові дозволили виділити фазові зміни енергетичного обміну під час іммобілізаційного стресу, які в загальних рисах були схожі на виділені нами раніше при періодичному гіпоксичному тренуванні: гіпометаболічну (1-6 сеанси), перехідну (6-8 сеанси), гіперметаболічну (8-13 сеанси) і адаптаційну (13-19 сеанси). Проте були виявлені і суттєві відмінності, які проявлялися у менш виражених змінах споживання кисню у першій і третій фазах, гіпертермічній реакції на сеанс іммобілізації (за виключенням першого), гіперглікемічній реакції у першій фазі і поступовий розвиток гіпоглікемії у гіперметаболічній і адаптивній фазі. Це може свідчити про менший вклад саме гіпоксичного компонента в механізми змін енергетичного метаболізму при хронічному стресі.

Зміни патерну дихання характеризувалися ізовентиляторними та стеновентиляторними перебудовами патерну дихання, пов'язаними зі змінами газообміну, внаслідок процесів відновлення в організмі тварин через добу після стресу на протязі всього терміну моделювання хронічного стресу. Гострі зміни дихання одразу після стресу спостерігалися також на протязі всього терміну моделювання. Вони пов'язані, перш за все, зі змінами у легенях через ураження легеневої тканини - «стресорні легені». Внаслідок чого виникали порушення кровотоку в альвеолах легень, зростала нерівномірність в легенях, підвищувалася ригідність легеневої тканини, що приводило до зростання роботи дихальної мускулатури по виконанню вдиху і, лише після першого стресу, видиху.

Фазові зміни енергетичного обміну були пов'язані з впливом стрес-гормонів на мітохондріальний апарат клітин. В першій фазі спостерігається зниження окиснення НАД-залежних субстратів, однак, на відміну від періодичної гіпоксії, суттєвого підвищення окиснення ФАД-залежних субстратів не спостерігається, знижується РДК. При цьому сповільнюється потік електронів по дихальному ланцюгу і активується перекисне окиснення ліпідів, зростає кількість перекису водню, паралельно зростає активність супероксиддисмутази (MnCOD), однак це відбувається на фоні зниження активності глутатіонпероксидази, і виникає дисбаланс антиоксидантної системи. Після восьмої іммобілізації, приблизно в той же часовий проміжок спостерігається переключення енергетичного обміну (друга фаза) і настає третя фаза, яка характеризується зростанням окиснювального метаболізму, що найбільш чітко проявляється після 12-ої іммобілізації. Вона характеризується зростанням раніше пригнічених НАД-залежних субстратів, зростанням РДК і балансом показників співвідношення антиоксидантної і прооксидантної систем, які в той же час залишаються підвищеними. Четверта фаза починається після 15-19-ї іммобілізації, характеризується розвитком виражених адаптивних реакцій на зразок повної толерантності енергетичного обміну до впливу стресу. При цьому в мітохондріях спостерігається дещо підвищений рівень показників окиснення НАД-залежних субстратів, РДК на фоні нормалізації показників антиоксидантної і прооксидантної систем.

Одержані результати (розділ 3-7) свідчать про універсальний характер розвитку ГМС і фазових змінах метаболізму при різних впливах, які змінюють кисневе забезпечення тканин і цілісного організму.

Основні результати розділу 6 опубліковані в таких статтях:

1. Фазові зміни енергетичного обміну при адаптації до хронічного стресу / **Портніченко В.І.**, Носар В.І., Гончар О.О., Опанасенко Г.В., Маньковська І.М. // Фізіологічний журнал. 2014. Т. 60, №5. С. 23-32. (Здобувач брав

участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті) Q4

2. Участие транскрипционного фактора HIF-1 в нейрональных механизмах адаптации к психоэмоциональному и гипоксическому стрессу / Рыбникова Е.А., Баранова К.А., Глущенко Т.С., Ветровой О.В., Сидорова М.В., **Портниченко В.И.** // Фізіологічний журнал. 2013. Т.59, №6. С. 88-97. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті) Q4

РОЗДІЛ 7. ГПОМЕТАБОЛІЧНИЙ СТАН ПРИ ІНШИХ ВИДАХ ГІПОКСІЇ

7.1. Зміни патерну дихання і кисеньзалежної частини енергетичного метаболізму при моделюванні первинної тканинної гіпоксії.

Пригнічення роботи I комплексу електронтранспортного ланцюга мітохондрій (ЕТЛ МХ) можна розглядати в ключі поглядів на «біоенергетичну гіпоксію» як складний багатофазний процес при різних формах кисневої недостатності, в основі якого лежать послідовні зміни властивостей мітохондріальних ферментних комплексів і енергосинтезуючих функцій ЕТЛ МХ (Лукьянова, 1997). Нестача роботи I комплексу об'єднує події, що виникають в організмі при різних видах гіпоксії, на тканинному, клітинному і субклітинному рівнях, а моделювання цього процесу можна розглядати за етіологічним чинником як первинну тканинну гіпоксію.

Проведено дослідження по вивченню динаміки основних закономірностей змін аеробного частини енергетичного обміну (споживання кисню) при розвитку первинної тканинної гіпоксії, викликаній хронічним введенням інгібітора I комплексу ЕТЛ МХ ротенону у 40 щурів-самців Вістар. Встановлено, що група щурів мала неоднакову стійкість до введення препарату, із 40 щурів через тиждень після початку введення 24 щурів загинули (нестійкі), 16 щурів вижило (стійкі). Порівняння між контрольною і дослідною групою проводилося до початку дослідження і виділення стійкої і нестійкої групи. Суттєвої різниці між ними не спостерігалось (табл. 7.1).

Таблиця 7. 1. Порівняльна характеристика контрольної та дослідної групи перед початком досліджень ($M \pm m$).

Показники	Контрольна група	Дослідна група
Вага, гр.	297,50±7,34	316,75±8,12

\dot{V}_{O_2} , мл/хв/кг	13,84±1,25	13,55±0,87
V_E , мл/хв/кг	342,07±22,54	343,35±15,65
V_T , мл/кг	2,18±0,21	2,27±0,11
f, 1-1	164,25±6,16	153,50±4,62
V_E , у.о.	24,15±1,00	25,45±1,27
\dot{V}_{O_2}/f	86,80±8,37	90,17±6,13
V_{pic}/V_m , у.о.	32,05±1,34	29,62±1,01
dV/dt , мл/с ² на вдиху	1,34±0,09	1,20±0,08
T_I/T_E , у.о.	1,07±0,02	1,11±0,02

При аналізі показників газообміну встановлено, що до введення інгібітора у групі стійких щурів споживання кисню було вірогідно нижчим, ніж у групі нестійких щурів (рис. 7.1). В групі стійких тварин визначається наступна динаміка змін споживання кисню (\dot{V}_{O_2}): після деякого зростання на 3 добу, на 7 добу споживання кисню суттєво падає, на 10 і 14 вона зростає і стабілізується на рівні, вищій за вихідний. У групі нестійких щурів \dot{V}_{O_2} дещо знижувалося до 7 дня досліджень, коли більшість нестійких тварин загинула.

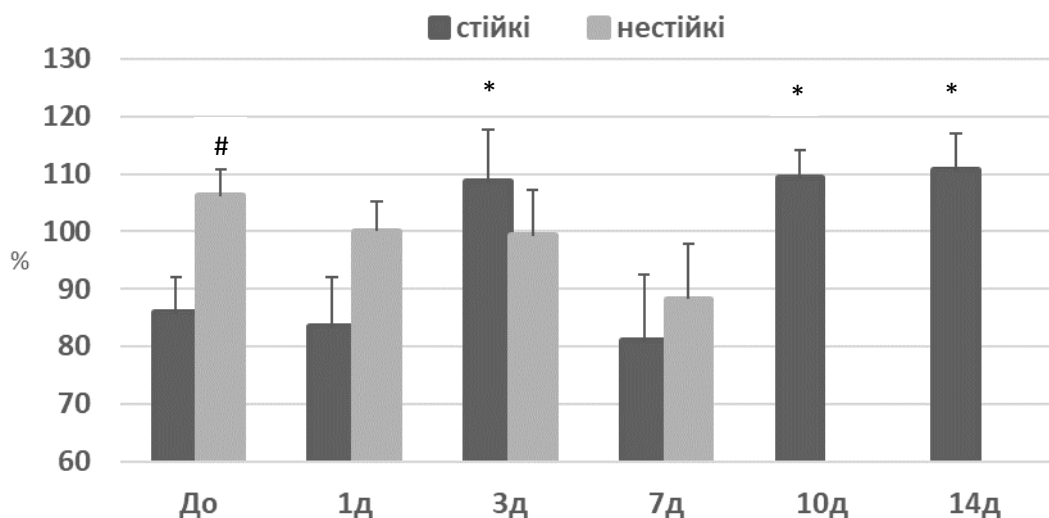


Рис. 7.1. Динаміка змін споживання кисню при хронічному введенні ротенону щурам ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно вихідного рівня; [#] $P < 0,05$ відносно групи стійких тварин.

В обох групах тварин спостерігали фазові зміни енергетичного метаболізму. Перша фаза тривала до 7 доби в обох групах, проте, якщо у групі стійких тварин спостерігалось переключення (друга фаза), і починалася третя фаза, то у нестійких тварин переключення не відбувалося, і ці тварини гинули.

Зміни патерну дихання через добу після введення інгібітора у обох груп тварин характеризувалися тенденцією до зростання хвилинного об'єму дихання (V_E) за рахунок зростання частоти дихання (f) і меншою мірою – дихального об'єму (V_T , рис. 7.2-7.4). На 3 добу введення інгібітора у нестійких тварин спостерігалось зниження V_T і незмінний рівень f , V_E знижувався. Це свідчить про стеновентиляторну перебудову патерну дихання і наявність «хімічного» впливу на дихальний центр [Помилка! Джерело посилання не знайдено.]. Окрім цього, можна припускати вплив інгібіції I комплексу ЕТЛ МХ у хеморецепторних клітинах I типу каротидного гломусу, а також нестачі АТФ – на їх периферичні хеморецептори, і відповідну зміну аферентного сигналу з каротидного гломусу до дихального центру. Так, Р2Х3-нокаутовані тварини (дефект пуринергічних рецепторів) демонструють суттєве зниження аферентної активності синокаротидного нерву при нормоксії, що вказує на зв'язок інтенсивності продукції макроергів, медіаторний ефект яких реалізується за допомогою пуринергічних рецепторів, з синаптичною передачею і активністю каротидного гломусу.

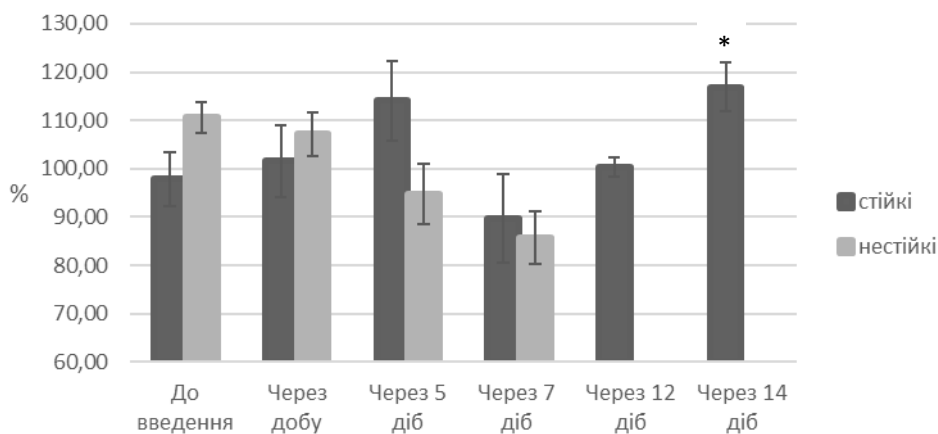


Рис. 7.2. Динаміка змін дихального об'єму (VT) при хронічному введенні ротенону щурам ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно вихідного рівня.

Окрім цього, можна очікувати, що хімічна десенситизація/оклюзія каротидного гломусу також має своє віддзеркалення у стовбурових структурах дихального центру, а саме модифікує рівень функціонування глутамат/ГАМКергічного апарату дихального центру, що може сприяти перебудові патерну дихання.

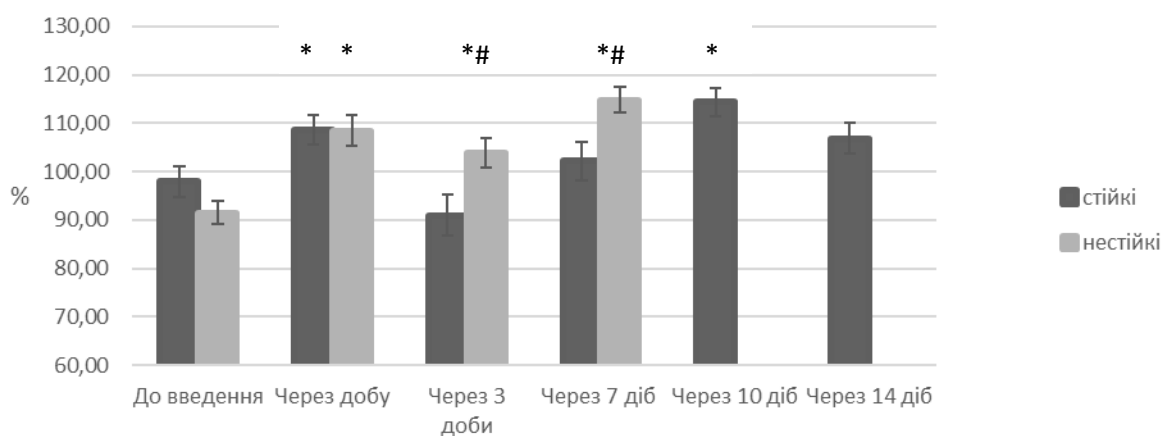


Рис. 7.3. Динаміка змін частоти дихання (f) при хронічному введенні ротенону щурам ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно вихідного рівня; # $P < 0,05$ відносно групи стійких тварин.

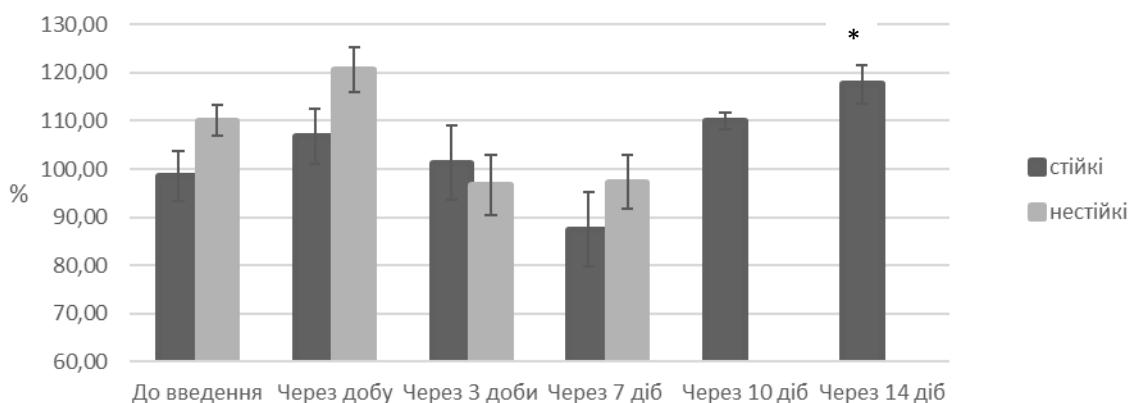


Рис. 7.4. Динаміка змін хвилинного об'єму дихання (V_E) при хронічному введенні ротенону щурам ($M \pm m$). $*P < 0,05$ відносно вихідного рівня.

У стійких тварин на 3-й день на тлі зростання споживання кисню спостерігалася ізовентиляторна перебудова дихання, значно зростав V_T , і знижувалася частота дихання, за рахунок чого V_E вірогідно не змінювався. На 7-й день спостерігалася зворотна ізовентиляторна перебудова дихання, проте V_E знижувався за рахунок зниження V_T і зростання f . В подальші терміни V_E і V_T залишалися незмінними, а частота дихання підвищеною.

Зміни співвідношення часу вдиху до часу видиху (рис. 7.5) вказують на поступову перебудову центрального впливу на вентиляцію легень у тварин обох груп, починаючи з 3-го дня введення, досягаючи мінімальних значень на 7-й день введення. У стійких тварин спостерігається підвищення цього показника до початкового рівня на 14-й день введення ротенону. Це може свідчити про зміну балансу глутаматергічного/ГАМК - ергічного апарату дихального центру.

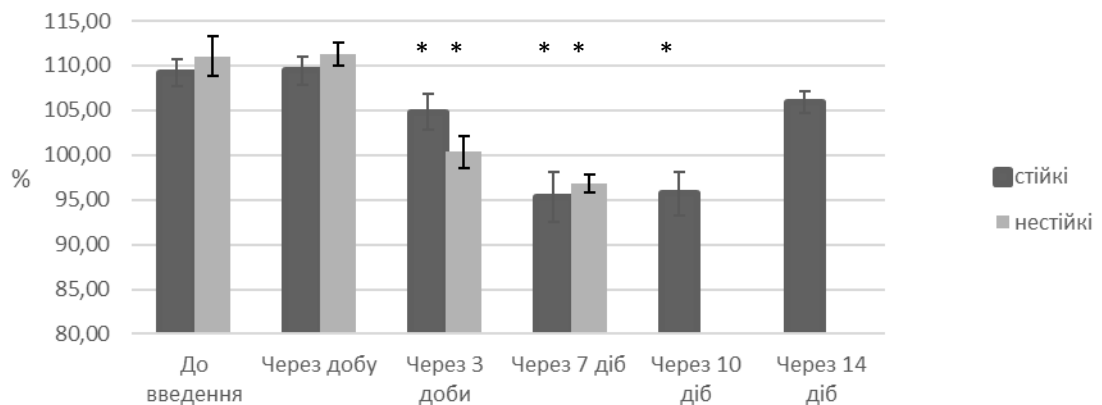


Рис. 7.5. Динаміка змін співвідношення часу вдиху до часу видиху при хронічному введенні ротенону щурам ($M \pm m$). $*P < 0,05$ відносно вихідного рівня.

Про перебудову біомеханіки дихання свідчать показники dV/dt на вдиху та V_{pic}/V_m (рис. 7.6, 7.7). Перший показує прискорення дихального потоку і свідчить про зусилля, яке робить дихальна мускулатура для вдиху повітря. Найбільше зростання цього показника спостерігається через добу у обох груп, на 3 добу цей

показник знижується. Однак у обох групах це свідчить про різне. У стійкої групи – про зменшення навантаження на акт вдиху, внаслідок чого зростає дихальний об'єм і метаболізм. Водночас у нестійких щурів спостерігається, навпаки, зменшення дихального об'єму і метаболізм суттєво не змінюється.

На порушення біомеханіки акту вдиху у цих тварин вказує показник V_{pic}/V_m . Підвищення цього показника може свідчити про неоднорідність вентиляції легень, коли швидкість опорожнення різних зон легень дуже висока, а деяких дуже низька. Цей показник тісно пов'язаний з вентиляцією, і може зростати при підвищеному рівні вентиляції легень, коли виникає функціонально неоднорідність навантаження на різні групи сегментів легень.

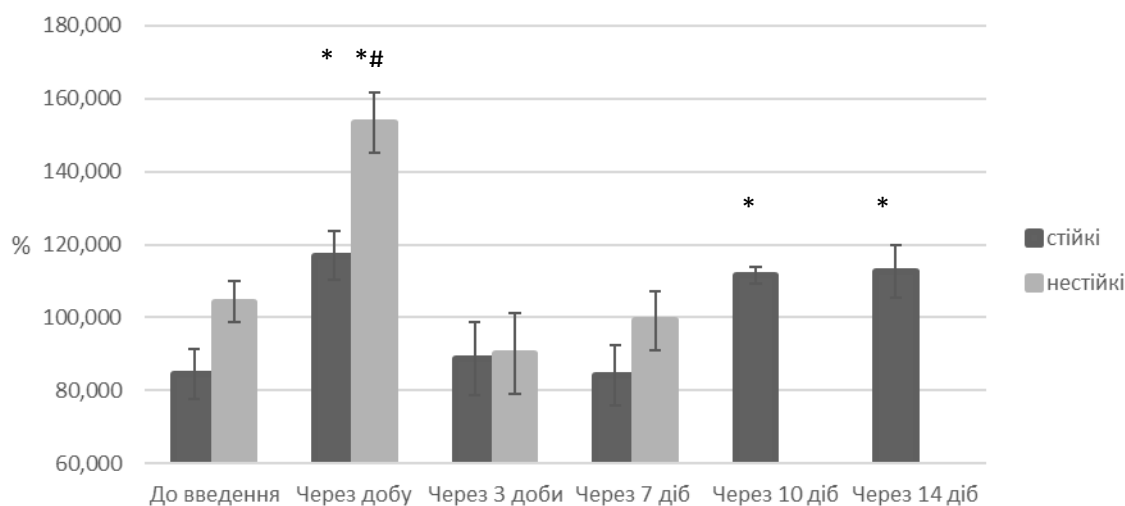


Рис. 7.6. Динаміка змін dV/dt на вдиху при хронічному введенні ротенону щурам ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно вихідного рівня; # $P < 0,05$ відносно групи стійких тварин.

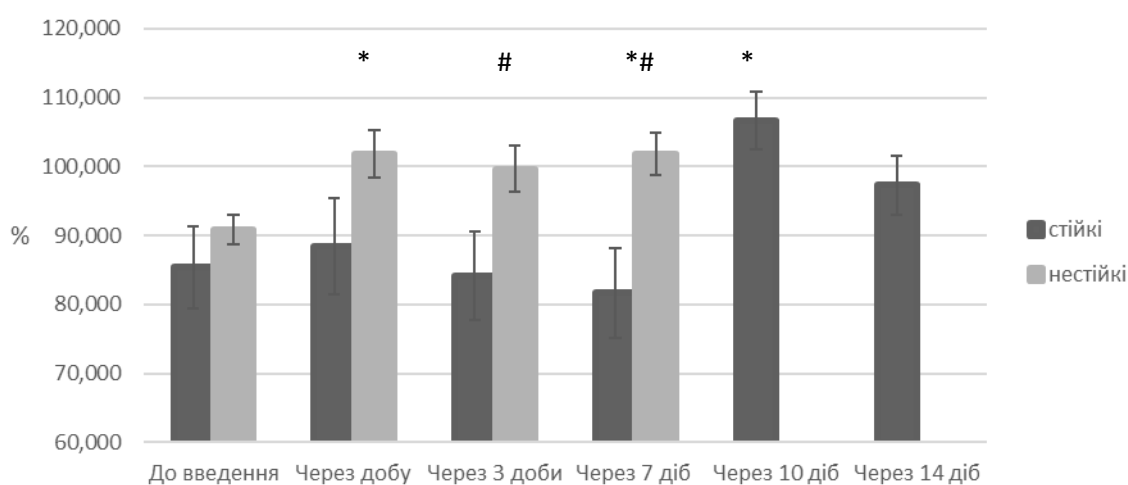


Рис. 7.7. Динаміка змін співвідношення пікової швидкості до середньої на вдиху (V_{pic}/V_m) при хронічному введенні ротенону щурам ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно вихідного рівня; # $P < 0,05$ відносно групи стійких тварин.

У нестійкій групі він залишається високим після зростання на 3 добу, однак вентиляція і метаболізм падають в цій групі, що може свідчити про зростання біомеханічного опору дихання з боку тканини легень.

Виходячи з динаміки змін dV/dt на вдиху та V_{pic}/V_m , можна припустити, що у нестійкої групи тварин виникла втома дихальних м'язів внаслідок зростання біомеханічного опору у легенях і зменшення ефективності роботи дихальних м'язів. При переключенні енергетичного метаболізму у другій фазі, коли зростає навантаження на систему доставки кисню у цих тварин, вона неспроможна забезпечити киснем зростаючі потреби організму у третій фазі. Все це може бути причиною загибелі цих тварин.

У стійкої групи V_{pic}/V_m у гіпометаболічній фазі був знижений, і почав зростати лише після значного підвищення метаболізму і вентиляції легень у гіперметаболічній фазі на 10 і 14 добу хронічного введення інгібітора. Це може свідчити про функціональне перенавантаження легень.

HIF-1 α може бути тісно задіяний у подіях, пов'язаних зі зниженням активності комплексу I мітохондрій. Так, було показано, що в умовах тривалої гіпоксії ембріональні фібробласти нокаутованих за HIF-1 α мишей гинуть в результаті надлишкової продукції активних форм кисню [136,138], що може бути пов'язано зі зниженою ефективністю перенесення електронів в ЕТЛ МХ [143]. Крім того, відомо, що гени-мішені HIF-1 безпосередньо пов'язані з енергетичним метаболізмом, метаболізмом катехоламінів і заліза [152], а баланс між HIF-1-залежними про- та антиоксидантними механізмами, які перебувають у функціональному антагонізмі, становить основу окислювально-відновного гомеостазу [142].

Таким чином, за умов моделювання первинної тканинної гіпоксії виявлено фазові зміни метаболізму, які супроводжуються перебудовою патерну дихання. Завдяки дослідженню цього виду гіпоксії виділено дві різні за пристосувальними механізмами групи тварин, лише одна з яких здатна до виживання в цих умовах, а саме спроможна до переходу від гіпометаболічної до гіперметаболічної фази та забезпечення потреб останньої, насамперед, щодо доставки кисню до тканин. Виявлено фазові зміни метаболізму, при цьому головні зміни були пов'язані з другою фазою, при якій спостерігається переключення метаболізму.

7.2. Особливості розвитку гіпометаболічного стану при респіраторній гіпоксії та можливості його фармакологічної корекції.

7.2.1. Розвиток гіпометаболічного стану при моделюванні гострої превмонії та його корекція наночастинками діоксиду церію.

Для вивчення можливості розвитку гіпометаболічного стану при респіраторній гіпоксії, яка є наслідком гострої пневмонії, було проведено декілька серій досліджень. Гостру пневмонію моделювали за допомогою введення активатора запалення ЛПС. Для корекції застосовували препарат наночастинок діоксиду церію, який вводили внутрішньоочеревинно.

Встановлено, введення ЛПС через добу спричинювало прояви гострої пневмонії, що супроводжувалися зниженням енергетичного обміну у щурів, про що свідчить поступове падіння споживання кисню з максимумом через добу (рис. 7.8).

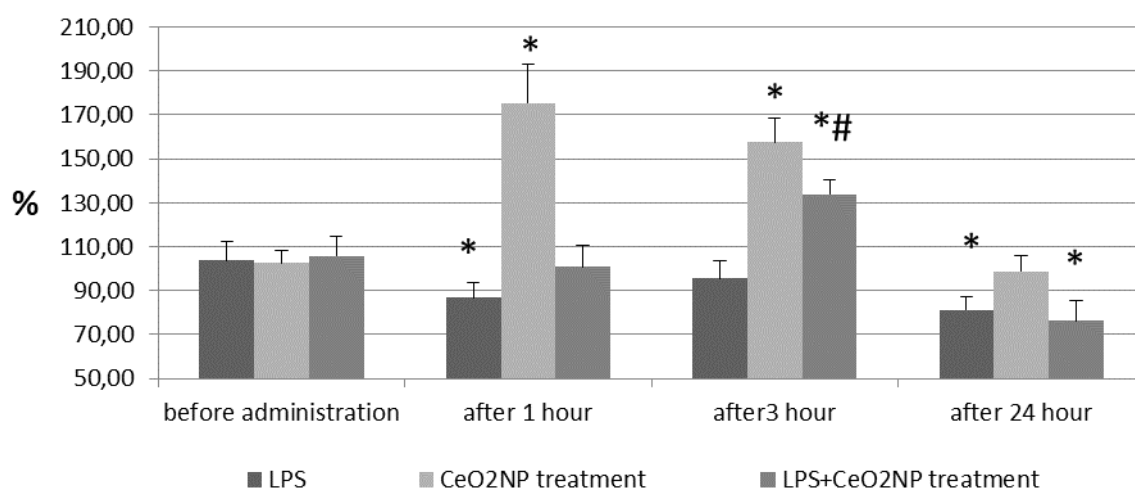
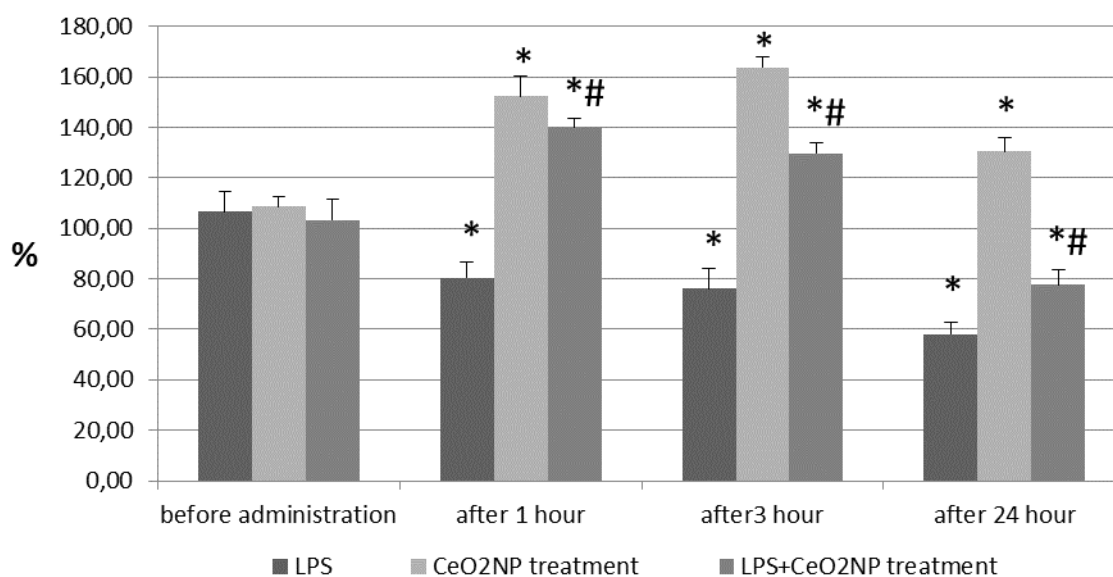


Рис.7.1. Динаміка змін споживання кисню (відсоток до рівня у контролі) при моделюванні гострої пневмонії у щурів і лікуванні її церієм ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно контрольної групи; # $P < 0,05$ відносно групи ЛПС.

Введення церію інтактним тваринам підвищувало швидкість споживання кисню через 1 і 3 години з нормалізацією через добу. При корекції пневмонії церієм спостерігали часткове відновлення показників споживання кисню, знижених внаслідок ураження легень, через 3 години.

Вентиляція легень при моделюванні пневмонії знижується, з мінімумом через добу (рис. 7.9). При вживанні церію зростання вентиляції легень було найбільш виражено через 3 години, зниження через добу незначне. При

лікуванні пневмонії церієм спостерігається зростання вентиляції легень через 1 і 3 години, і зменшення до вихідних величин через добу.



Ри

с.7.9. Динаміка змін вентиляції легень за хвилину (відсоток до рівня у контролі) при моделюванні гострої пневмонії у щурів і лікуванні її церієм ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно контрольної групи; # $P < 0,05$ відносно групи ЛПС.

Зміни дихального об'єму V_T дуже нагадують зміни вентиляції легень, однак зміни частоти дихання мають свої особливості. Якщо при моделюванні пневмонії зростає V_T і знижується f (рис. 7.10, 7.11), що свідчить про стеновентиляторну перебудову патерну дихання внаслідок «хімічних» або токсичних впливів [400], то при вживанні церію і лікуванні пневмонії церієм спостерігаються ізовентиляторна перебудова патерну дихання, що може свідчити про значне зменшення пошкоджуючих впливів на організм тварин.

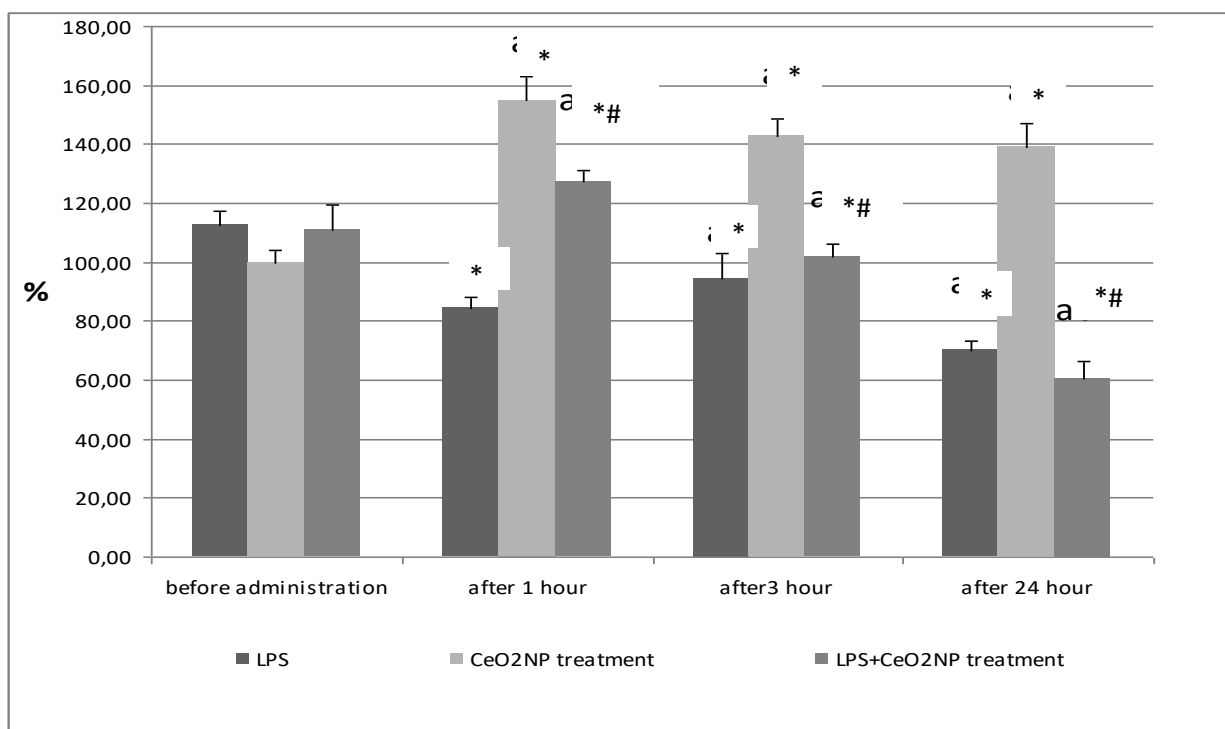


Рис.7.10. Динаміка змін дихального об'єму (відсоток до рівня у контролі) при моделюванні гострої пневмонії у щурів і лікуванні її церієм ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно контрольної групи; [#] $P < 0,05$ відносно групи ЛПС.

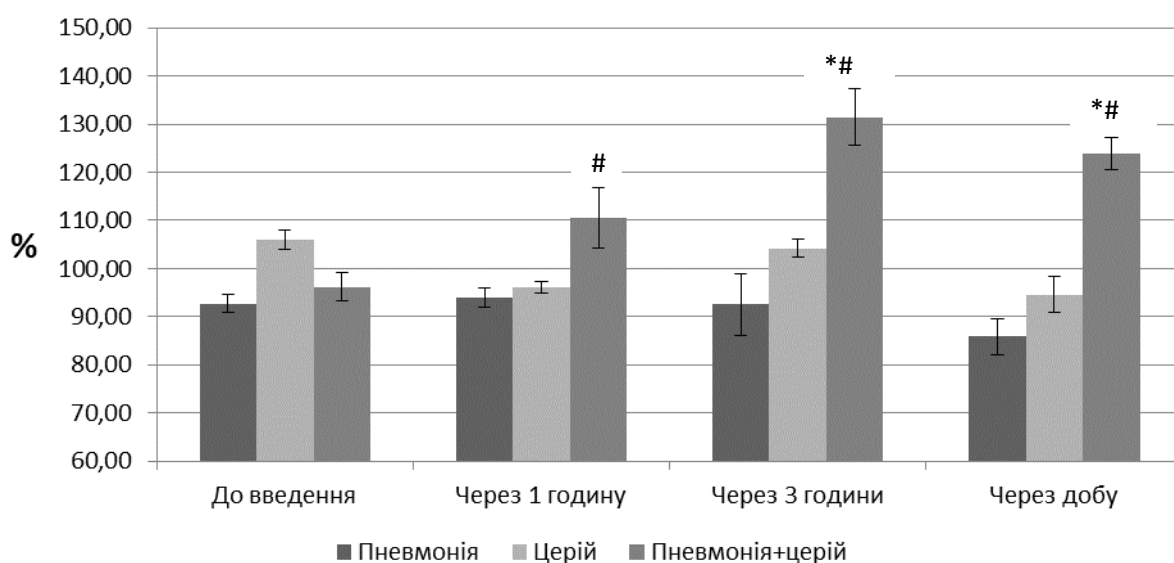


Рис.7.11. Динаміка змін частоти дихання (відсоток до рівня у контролі) при моделюванні гострої пневмонії у щурів і лікуванні її церієм ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно контрольної групи; [#] $P < 0,05$ відносно групи ЛПС.

Динаміка кисневого ефекту дихального циклу віддзеркалює дифузійну властивість легень для кисню, оскільки показує, скільки кисню спожив організм

щура за один дихальний цикл і за нашими спостереженнями корелює з морфологічними змінами у легенях щурів при запаленні. Він порушується при пневмонії (рис.7.12), суттєво не змінюється при внутрішньоочеревинному введенні фізіологічного розчину, підвищується при вживанні церію і також знижується при лікуванні пневмонії церієм, проте, на відміну від пневмонії, при вираженого падіння споживання кисню не спостерігається. Це може свідчити про менше ураження легень при лікуванні церієм.

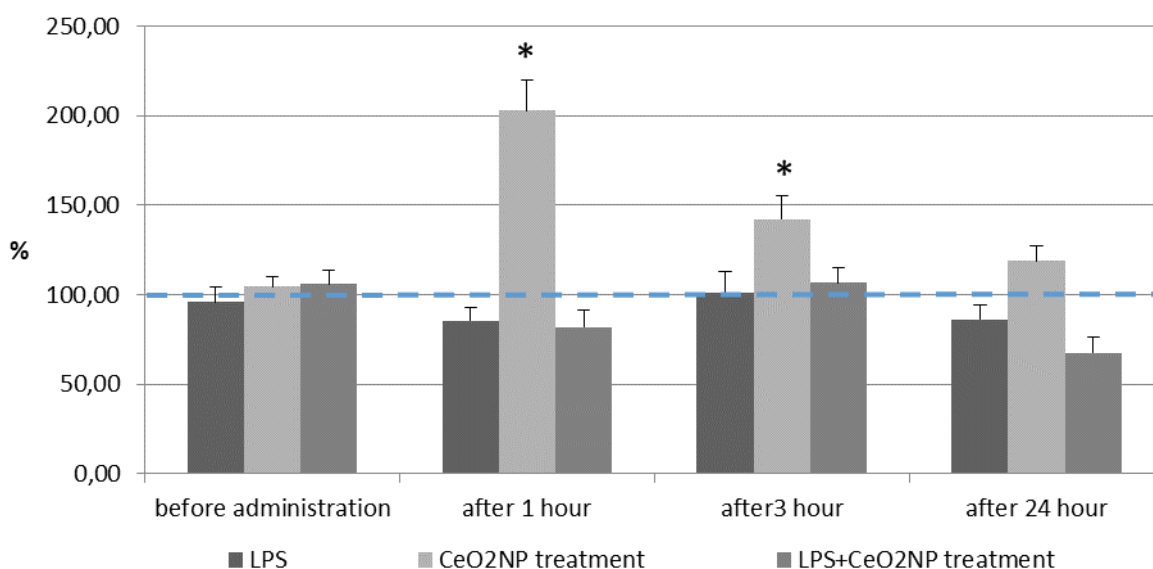


Рис. 7.12. Кисневий ефект дихального циклу (відсоток до рівня у контролі) при моделюванні експериментальної пневмонії, введення церію і лікування пневмонії церієм ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно контрольної групи.

Інтегральний показник доставки кисню в альвеоли легень (рис. 7.13) показує роботу вентиляторного апарату легень по транспорту кисню до альвеол. При запаленні легень він значно знижується, при вживанні церію спостерігається активна доставка кисню, яка повністю забезпечує метаболічні потреби організму. При пневмонії, яку лікували церієм, спостерігається схоже зростання цього показника, що може вказувати на стимулюючу дію церію на вентиляцію легень.

Показник екстракції кисню з альвеол (рис. 7.14) свідчить про підвищений рівень метаболізму у цих тварин, забезпечення потреби організму у кисні, або як метаболічний запит організму задовольняється доставкою кисню.

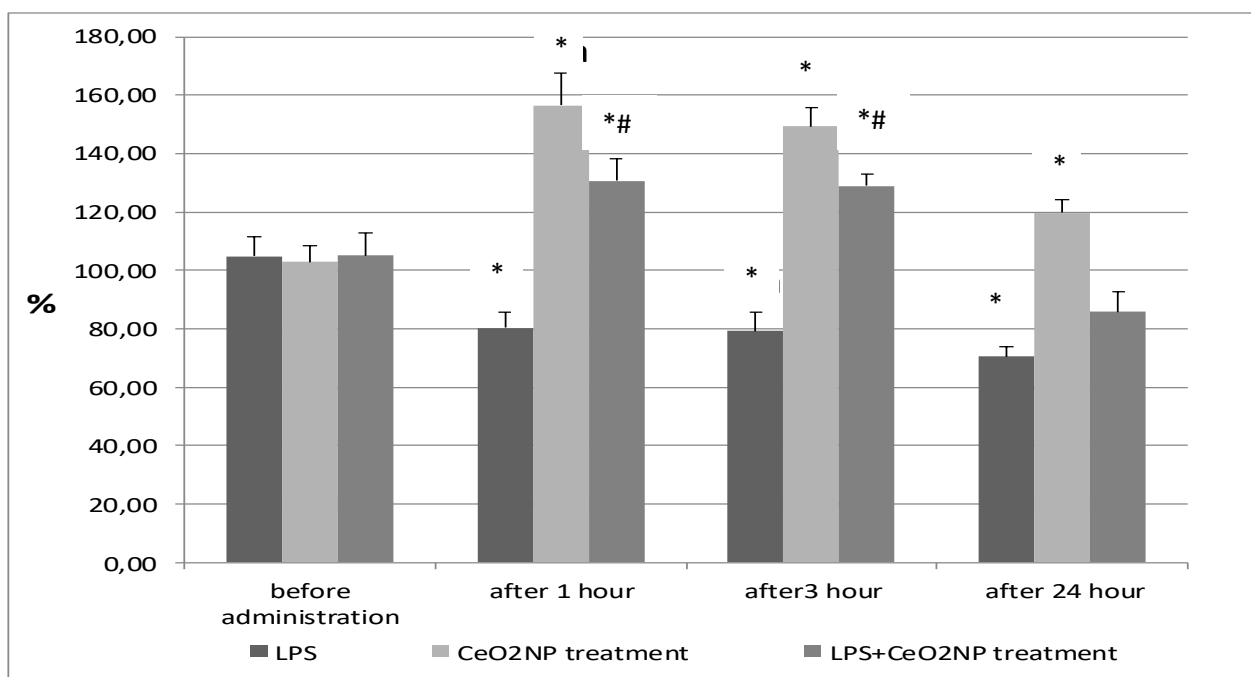


Рис. 7.13. Швидкість доставки кисню в альвеоли легень (відсоток до рівня у контролі) при моделюванні експериментальної пневмонії, введення церію і лікування пневмонії церієм ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно контрольної групи; $\#P < 0,05$ відносно групи ЛПС.

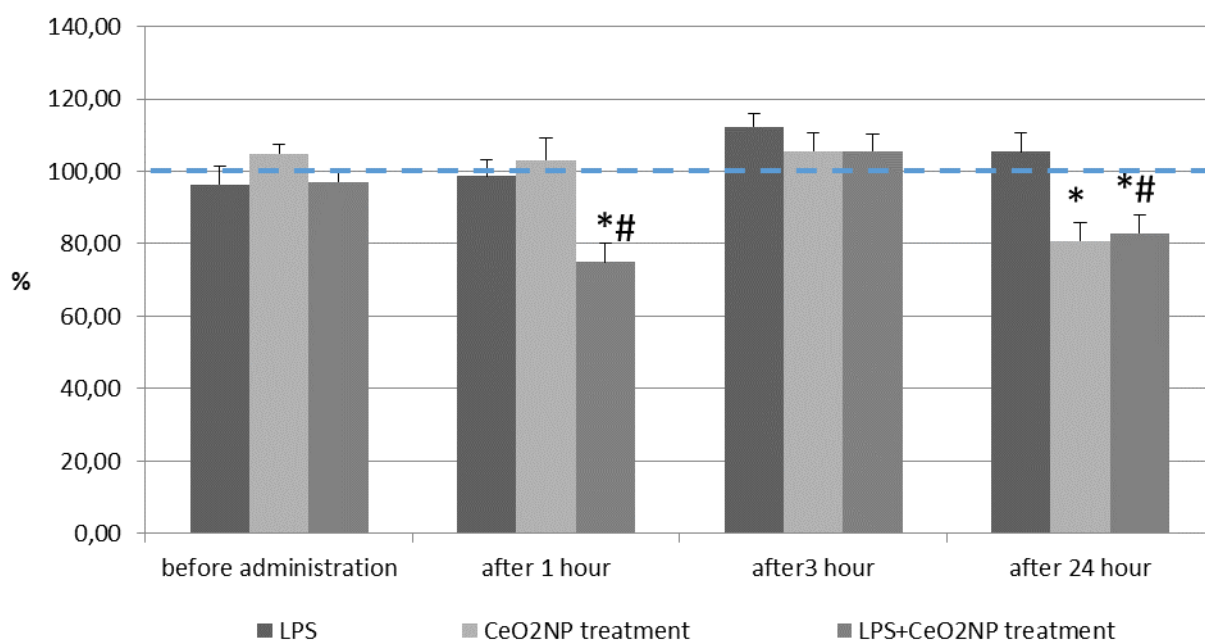


Рис. 7.14. Швидкість екстракції кисню із альвеол легень (відсоток до рівня у контролі) при моделюванні експериментальної пневмонії, введення церію і лікування пневмонії церієм ($M \pm m$). * $P < 0,05$ відносно контрольної групи; # $P < 0,05$ відносно групи ЛПС.

Він підвищується при пневмонії і суттєво знижується при її лікуванні церієм через 1 годину і через 1 добу. Це свідчить про перенавантаження доставки кисню щодо повного забезпечення метаболічного запиту, при лікуванні пневмонії він віддзеркалює наявність порушень в транспорті кисню в легенях, який не може повністю задовольнити підвищення метаболізму завдяки лікуванню церієм.

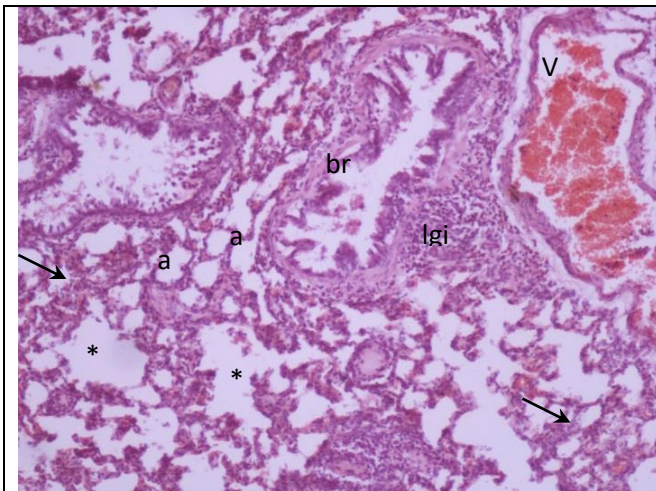
Морфологічні дослідження засвідчили, що ін'єкція LPS призвела до значних альтерацій у легеневій тканині: утворення емфізематозних і ателектатичних локусів, дистрофію та зменшення кількості пневмоцитів, десквамацію бронхіального епітелію, розширення судин та пошкодження їх стінок, периваскулярний набряк і тромбоз. Отже, введення LPS викликало запалення легенів у експериментальних щурів (рис.7.15, А, В).

Введення SeO_2 у інтактних тварин викликало лише незначні зміни в легеневій тканині. Однак морфологічні дослідження у тварин із введенням SeO_2 після ін'єкції ЛПС засвідчили зменшення пошкодження пневмоцитів, бронхіол та судин (рис. 7.15, С), що підтверджує зменшення важкості запального процесу в легенях у цих тварин.

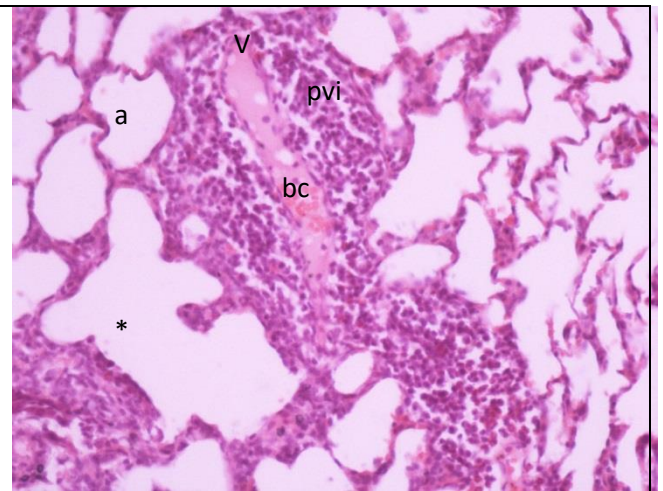
Таким чином, вживання церію стимулює енергетичний метаболізм і роботу систем доставки кисню. Лікування церієм суттєво поліпшує енергетичний метаболізм у хворих тварин і стимулює вентиляторну функцію легень, проте вентиляторні прояви запалення (зниження кисневого ефекту дихального циклу) і його морфологічні ознаки спостерігаються, хоча і у значно меншій вираженості.

7.2.2. Корекція гіпометаболічного стану при респіраторній гіпоксії за допомогою препарату вітофіл.

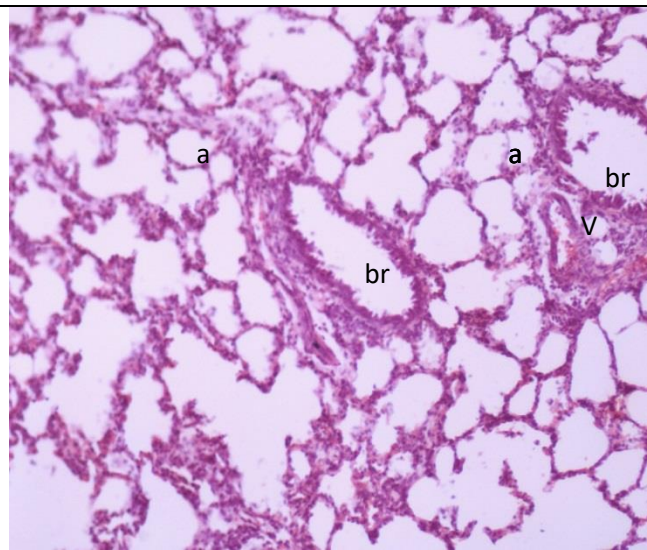
Проведено дослідження по моделюванню ЛПС-індукованої пневмонії та її корекції препаратом вітофіл. Визначали паттерн дихання, газообмін та показники вентиляції альвеол у ненаркотизованих тварин перед введенням ЛПС в якості вихідних даних та через 1, 24, 48 і 72 години після введення ЛПС.



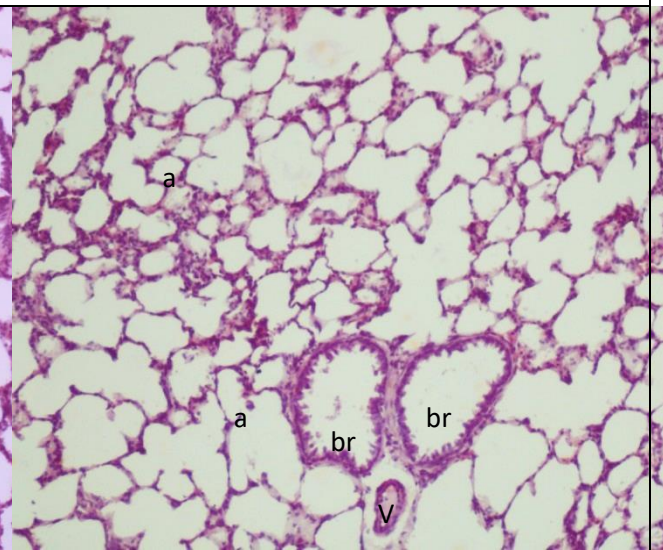
А. Тканина легень щурів після введення ЛПС (x100). Емфізематозні (*) та ателектатичні (↑) локуси, лімфогістиоцитарна інфільтрація (lgi) інтраальвеолярних септ, деструкція бронхіол (br) з десквамацією окремих епітеліальних клітин. Судини (V), альвеоли (a)



В. Тканина легень щурів після введення ЛПС (x200). Згустки крові (bc) у малих судинах. Периваскулярна інфільтрація (pvi) та емфізематозне розширення альвеол (*).



С. Тканина легень щурів після введення ЛПС та CeO₂ (x100). Зменшення ексудативних та проліферативних змін у паренхімі,



Д. Тканина легень контрольних щурів (x100). Бронхіоли (br), альвеоли (a), судини (V).

деструктивних змін у бронхіолах та судинах.
Бронхіоли (br), альвеоли (a).

Рис. 7.15. Морфологічні зміни у легенях щурів при моделюванні гострої пневмонії (А, В) та її корекції церієм (С) порівняно з контролем (D).

Показано, що при моделюванні пневмонії спостерігається зниження споживання кисню до 24 години, яке тривало до 72 години (рис. 7.16, А).

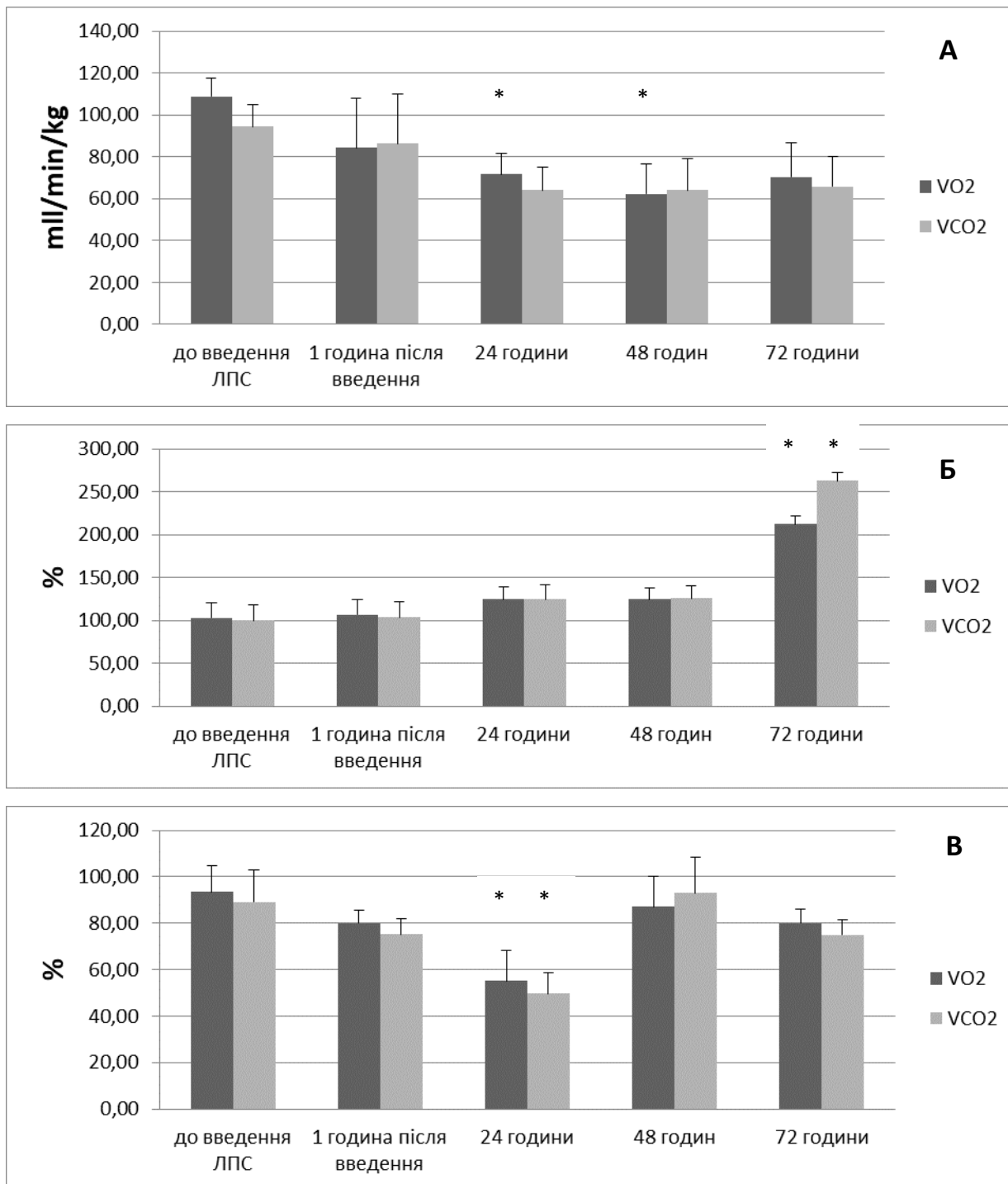


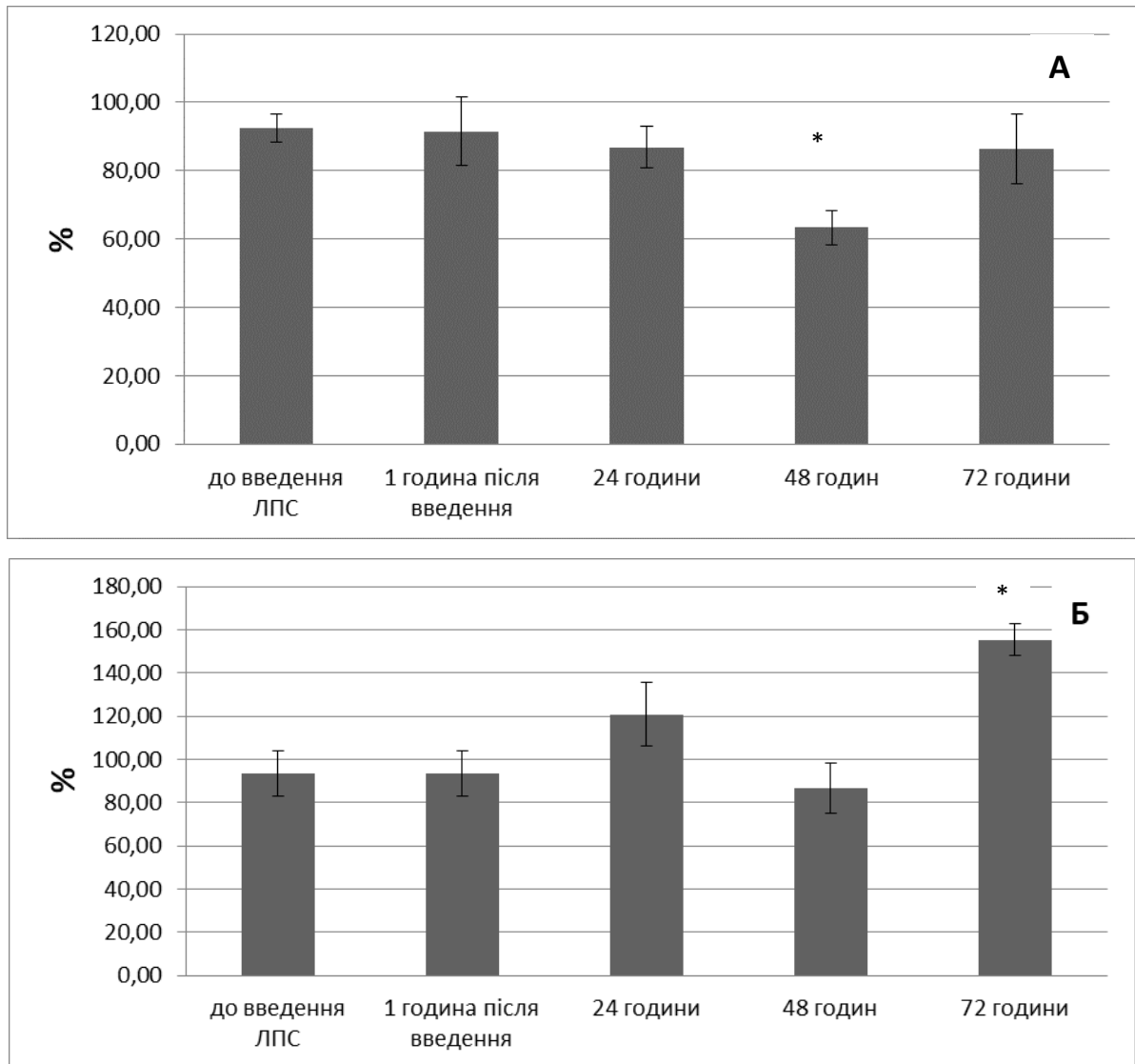
Рис.7.16. Динаміка змін споживання кисню при моделюванні гострої пневмонії у щурів і лікуванні її вітофілом ($M \pm m$). Тут і в рис. 7.17 – 7.20: А – пневмонія; Б – введення вітофілу; В – пневмонія і введення вітофілу. * $P < 0,05$ відносно вихідного рівня.

Введення вітофілу супроводжується поступовим зростанням споживання кисню вже через добу з максимумом через 72 години (рис. 7.16, Б), зростання споживання кисню в цей часовий проміжок супроводжувалося зростанням виділення CO_2 , що викликало зміни дихального коефіцієнту (підвищення утилізації вуглеводів і білків). При введенні вітофілу при пневмонії спостерігалось поступове зниження споживання кисню через добу (рис. 7.16, В), проте вже на другу добу спостерігається вирівнювання енергетичного обміну до вихідного рівня, яке спостерігається і через 72 години.

При моделюванні пневмонії суттєвого зниження вентиляції легень (рис. 7.17) не спостерігається, лише через 48 годин після введення спостерігається зниження вентиляції, яке вирівнюється на 72 годину. Введення препарату вітофіл супроводжується зростанням вентиляції через добу, і особливо через 72 години. При лікуванні вітофілом спостерігається зниження вентиляції через добу і суттєве зростання до вихідного рівня через 48 годин і 72 години.

Вентиляційний еквівалент (рис. 7.18) характеризує ефективність вентиляції легень. При моделюванні пневмонії спостерігається зростання цього показника вже через годину після введення, що свідчить про зниження ефективності вентиляції легень у цій групі. В подальшому, він залишається підвищеним до 72 години. Введення препарату Вітофіл супроводжується зростанням ефективності вентиляції легень вже через добу після введення, яка спостерігається до 72 години. При лікуванні Вітофілом експериментальної пневмонії вірогідного зниження вентиляційного еквіваленту і ефективності вентиляції легень не відбувається, навпаки, через добу спостерігається підвищення цього показника.

Кисневий еквівалент дихального циклу непрямо характеризує дифузійну властивість легень, при пневмонії він знижується через добу (рис. 7.19), проте вже через 48 годин він знову зростає і вірогідно не відрізняється від початкових показників через 72 години. При введенні препарату Вітофіл спостерігається поступове зростання цього показника через 48 і особливо через 72 години. При лікуванні вітофілом динаміка змін цього показника суттєво не відрізняється від змін при пневмонії.



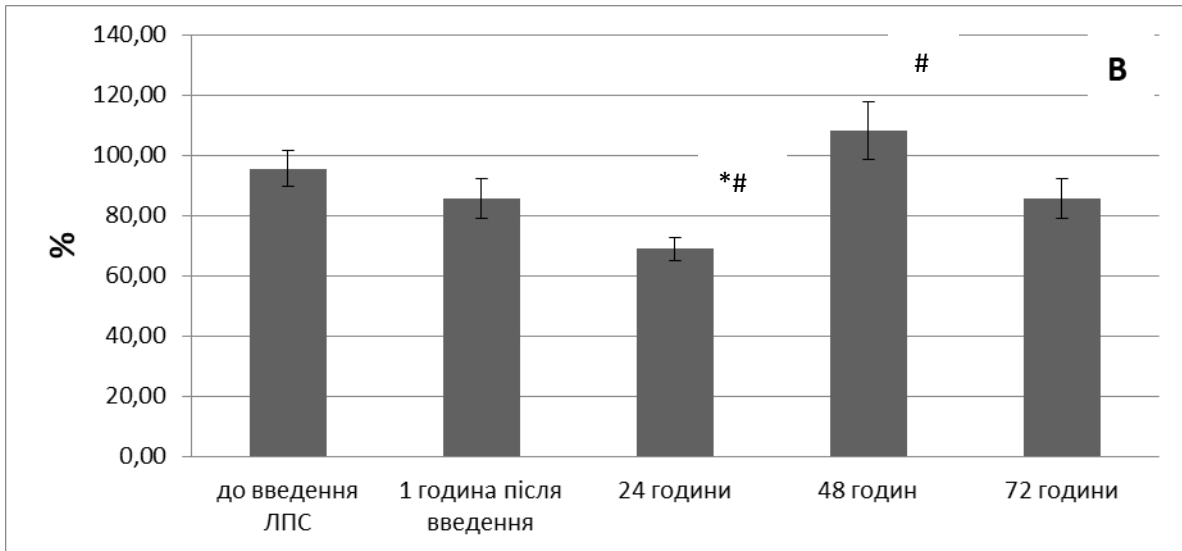
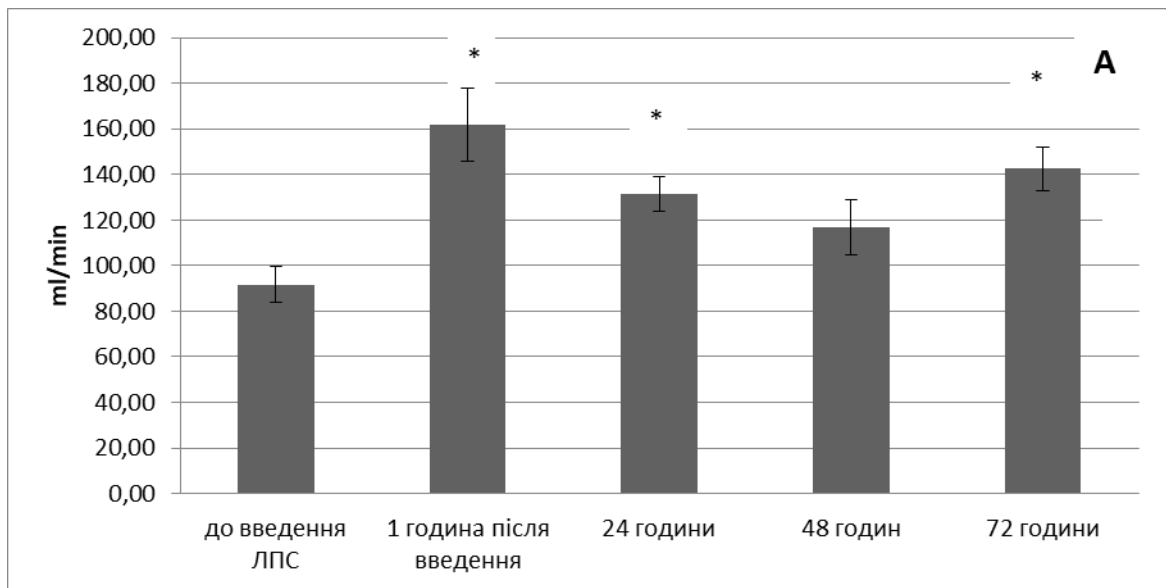


Рис. 7.17. Динаміка змін вентиляції легень за хвилину при моделюванні гострої пневмонії у щурів і лікуванні її вітофілом ($M \pm m$) * $P < 0,05$ відносно вихідного рівня; # $P < 0,05$ відносно групи ЛПС.



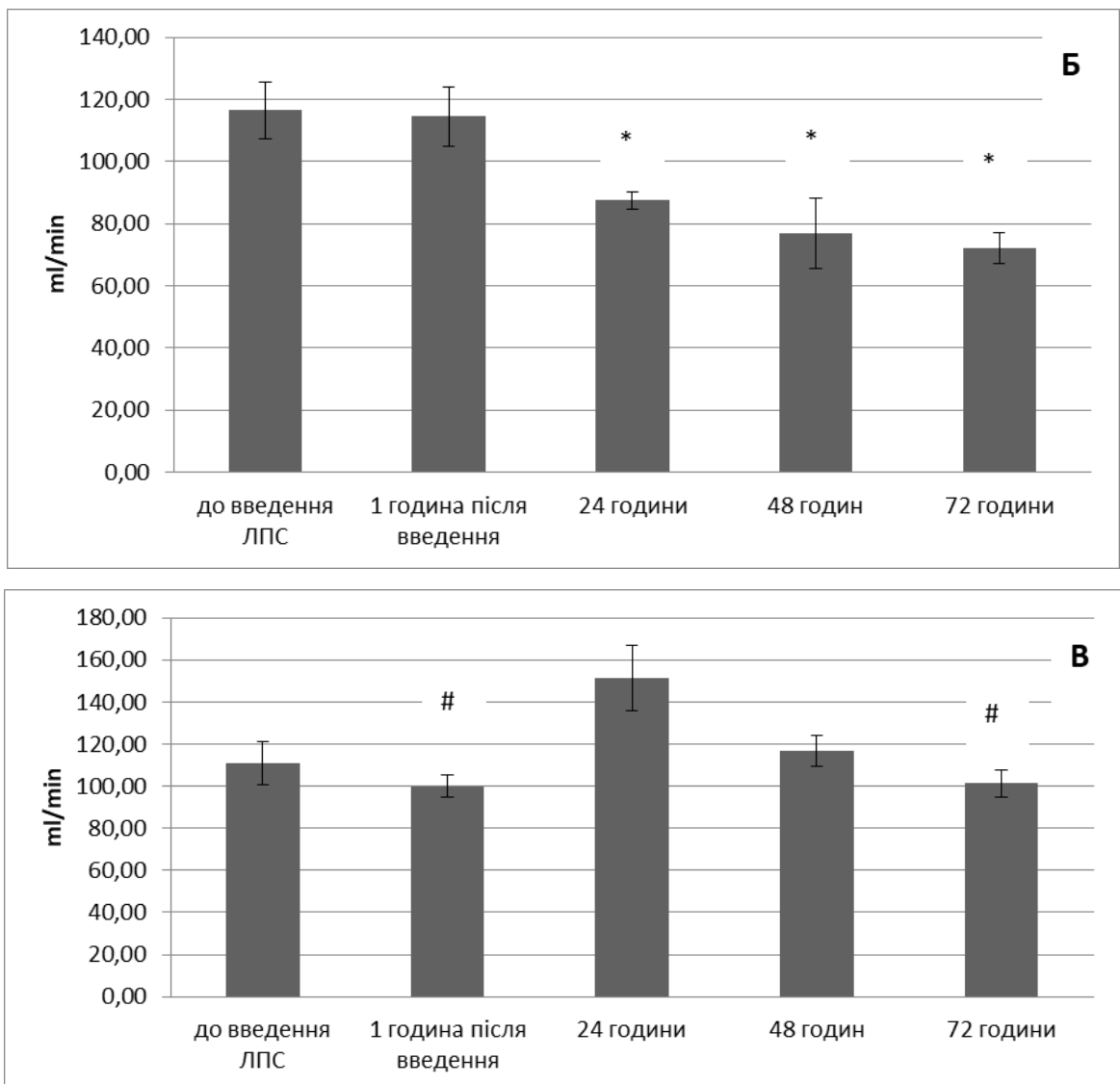


Рис. 7.18. Динаміка вентиляційного еквіваленту при моделюванні гострої пневмонії у щурів і лікуванні її церієм ($M \pm m$) * $P < 0,05$ відносно вихідного рівня; # $P < 0,05$ відносно групи ЛПС.

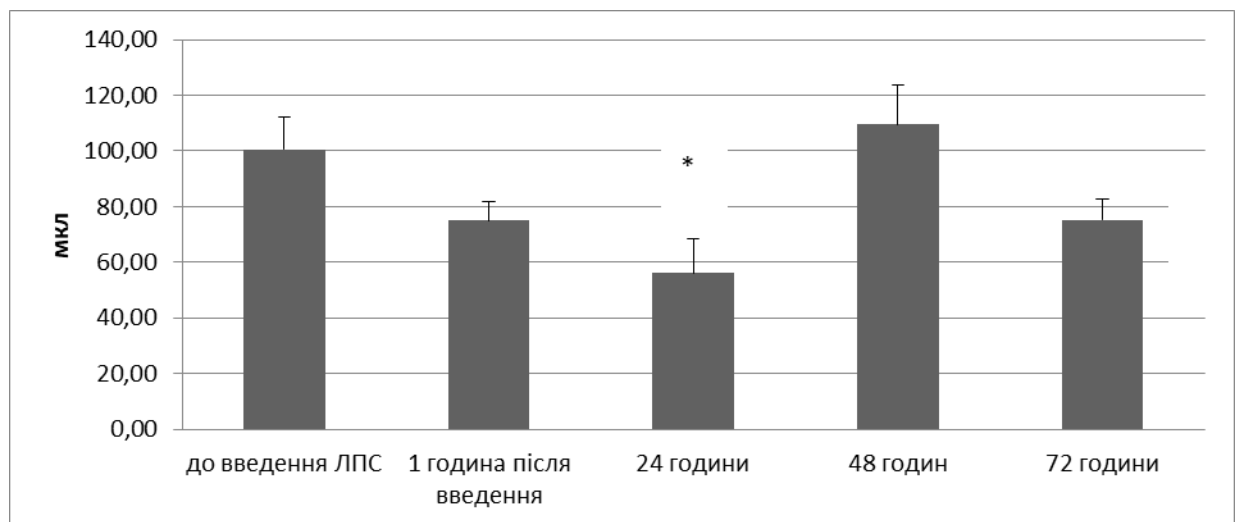
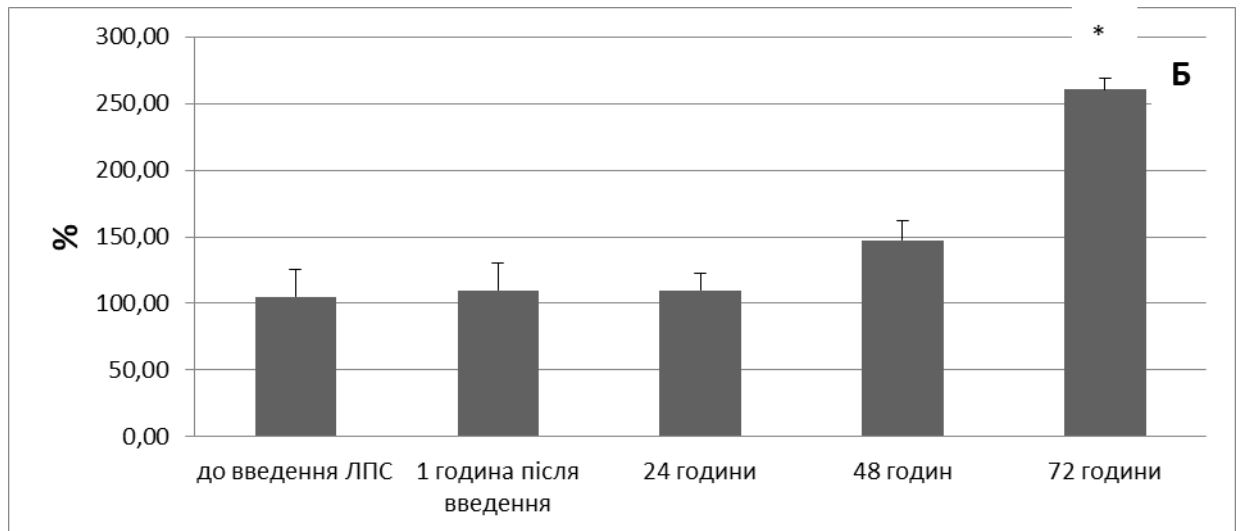
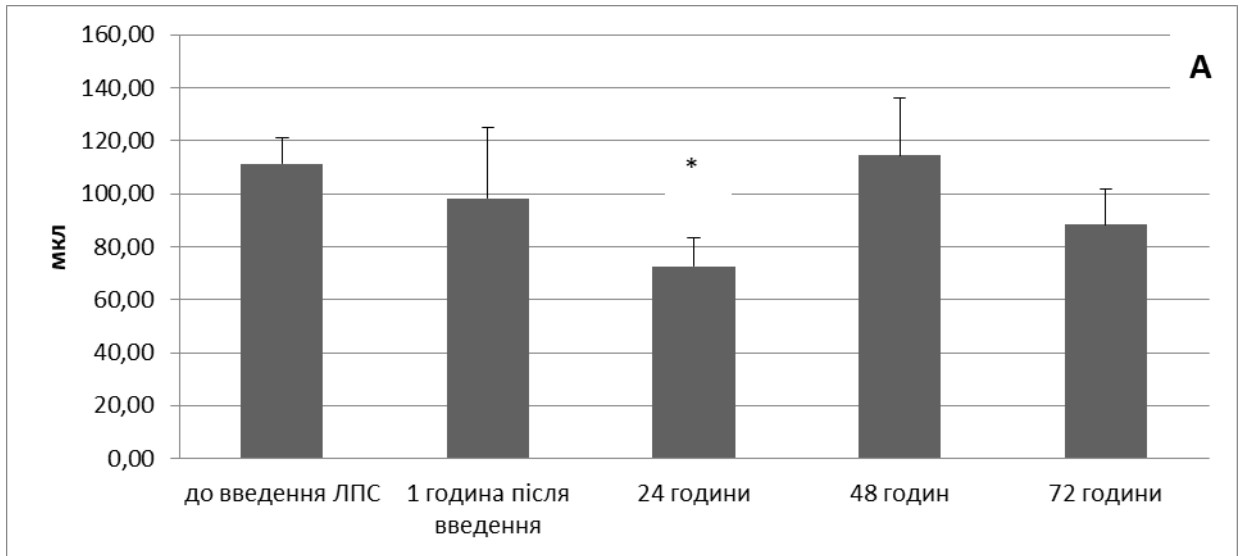
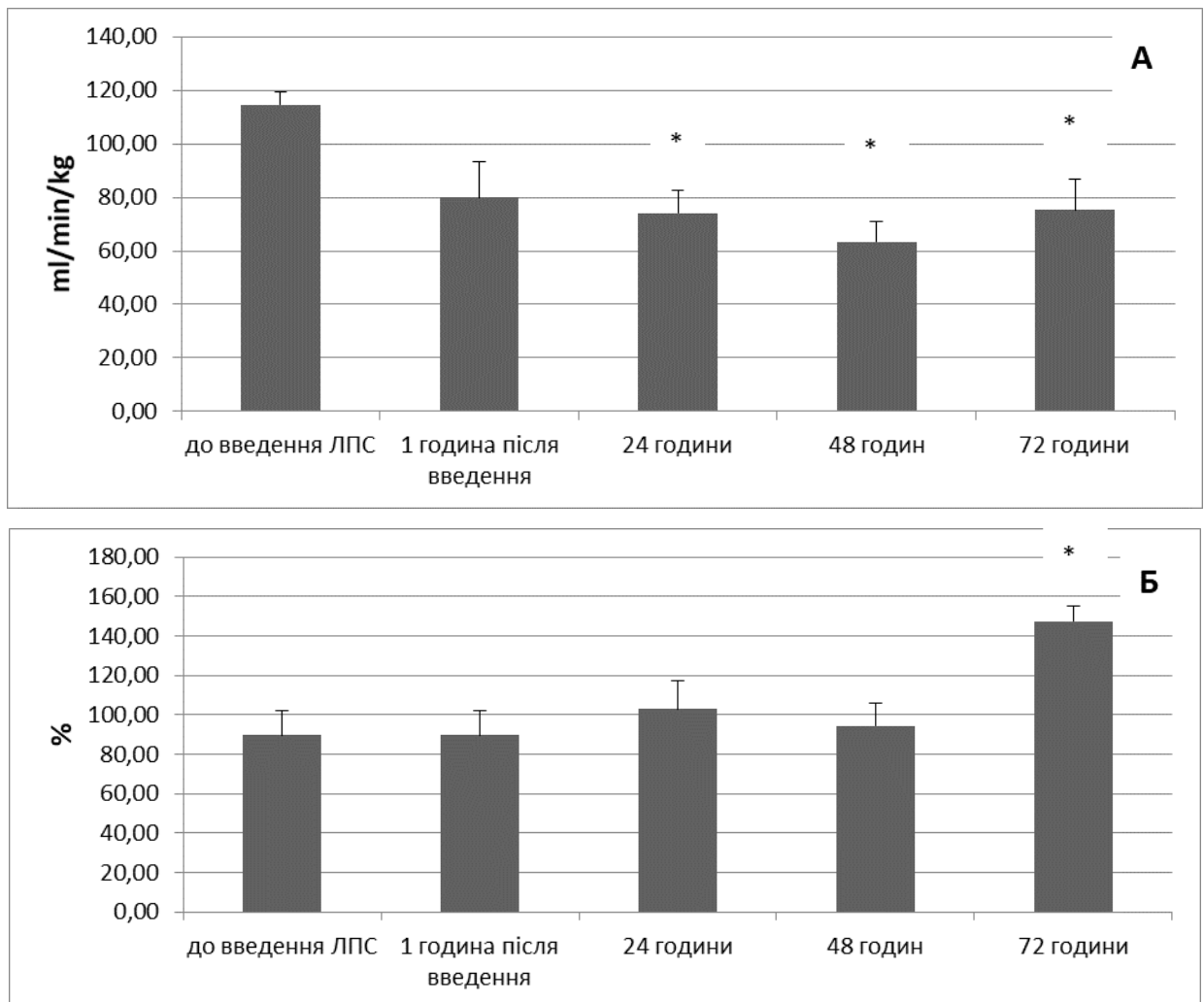


Рис. 7.19. Динаміка кисневого ефекту дихального циклу (пов'язаний з дифузійними властивостями легень) при моделюванні гострої пневмонії у щурів і лікуванні її церієм ($M \pm m$) $*P < 0,05$ відносно вихідного рівня.

Внаслідок змін у ефективності вентиляції легень і газообміні при пневмонії, спостерігається зниження доставки кисню в альвеоли легень вже через годину після введення і це зниження утримується впродовж 72 годин (рис. 7.20).



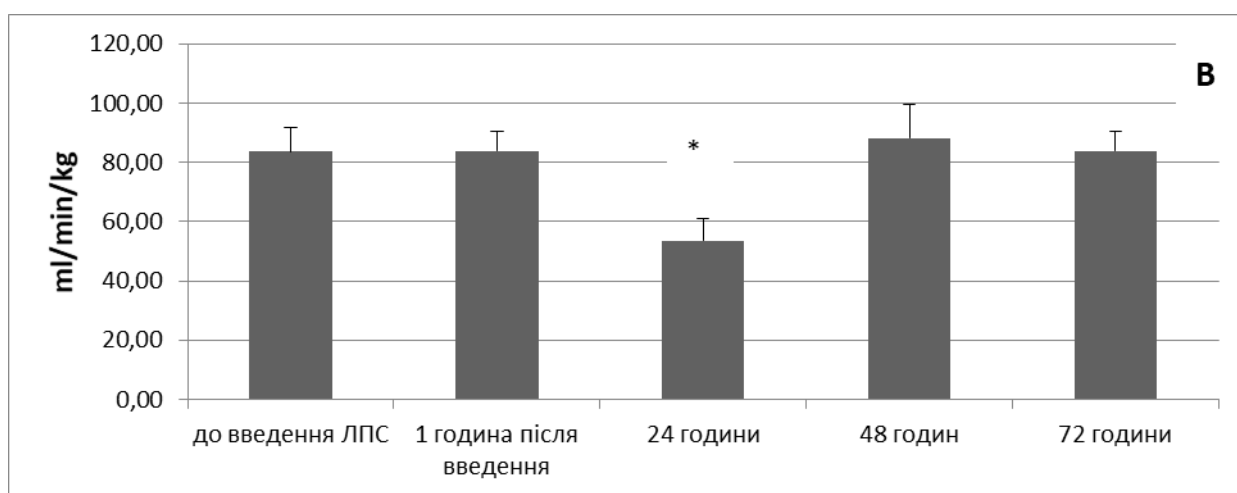


Рис. 7.20. Динаміка доставки кисню в альвеоли при моделюванні гострої пневмонії у щурів і лікуванні її церієм ($M \pm m$) * $P < 0,05$ відносно вихідного рівня. Введення вітофілу супроводжується поступовим зростанням доставки кисню в альвеоли, яке особливо виразне через 72 годин. При лікуванні Вітофілом експериментальної пневмонії падіння доставки спостерігається лише через 24 години, проте через 48 і 72 години воно вирівнюється до вихідного рівня.

Таким чином, вплив препарату Вітофіл при експериментальній пневмонії, на відміну від наночастинок діоксиду церію, більш повільний і виявляється лише через 24 години, можливо, має місце ефект накопичення діючої речовини. Він проявляється поступовим зростанням рівня енергетичного обміну, внаслідок цього відбувається перебудова патерну дихання і системи транспорту кисню під підвищений запит організму, і зростає ефективність дихання.

Основні результати розділу 7 опубліковані в таких статтях:

1. Effects of herbal multicomponent dietary supplement in experimental pneumonia / Serebrovska Z., Swanson R., **Portnichenko V.**, Shysh A., Tumanovska L., Dorovskych A., Dosenko V. // Фізіологічний журнал. 2018. Т. 64, № 3. С. 18-29. *(Здобувач брав участь у плануванні та проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
2. Anti-inflammatory and antioxidant effect of cerium dioxide nanoparticles immobilized on the surface of silica nanoparticles in rat experimental pneumonia / Serebrovska Z., Swanson R.J., **Portnichenko V.**, Shysh A., Pavlovich S., Tumanovska L., Dorovskych A., Lysenko V., Tertykh V., Bolbukh Y., Dosenko V. // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2017. Vol. 92. P. 69-77. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експериментальної роботи, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів та написанні статті)* IF 4.55, Q1
3. Зміни патерну дихання і кисеньзалежної частини енергетичного метаболізму при моделюванні первинної гіпоксії / **Портніченко В.І.**, Колеснікова Є.Є., Носар В.І., Колчева М.Г., Маньковська І.М., Портніченко А.Г. // Патологія, реабілітація, адаптація. 2017. Т.15, №3. С. 131-139. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів та написанні статті)*
- 4.

РОЗДІЛ 8. РОЗВИТОК ГІПОМЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ ПРИ ГІПОКСІЇ І ЙОГО ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ДІАБЕТУ

8.1 Адаптація експериментальних тварин до середньогір'я підвищує толерантність вуглеводного обміну до впливу гострої гіпоксії

В попередніх розділах (див. розділ 3,5,7) було показано, що під час дії різних чинників на тлі розвитку гіпометаболічного стану спостерігається гіпоглікемічна реакція різної тривалості, а також активація окиснення ліпідів мітохондріями. Ці зміни свідчать про зв'язок розвитку гіпометаболічного стану з метаболізмом енергетичних субстратів глюкози і ліпідів.

Для визначення, як тривала адаптація до хронічної гіпоксії впливає на метаболічні реакції, визначали зміни аеробного метаболізму, вуглеводного обміну, особливості мітохондріального дихання та використання мітохондріями печінки основних енергетичних субстратів при дії гострої гіпоксії (ГГ).

Дослідження проводили на 24 щурах-самцях лінії Вістар віком 6 міс, масою 260-300 г, які поділялися на 4 групи: I – щури, які народилися та виростили в умовах рівнини (неадаптовані); II – неадаптовані щури, досліджені через добу після ГГ; III- щури, які народилися та виростили в середньогір'ї (2100 м н.р.м., тривало адаптовані); IV – тривало адаптовані щури через добу після ГГ. ГГ відтворювали 3 годинним перебуванням у барокамері на «висоті» 5600 м н.р.м.

Швидкість споживання кисню у неадаптованих щурів (V_{O_2}) (Рис. 8.1) була початково вище, ніж в групі тривало адаптованих до гіпоксії тварин. Після сеансу ГГ VO_2 значно знижувалася, а через добу нормалізувалася в обох групах. Цікаво відзначити, що через добу рівень споживання кисню вірогідно не відрізнявся в адаптованих і неадаптованих тварин.

Вміст глюкози в крові неадаптованих тварин відразу після сеансу ГГ значно зростав, а через добу знижувався до вихідного рівня (Рис. 8.2). У адаптованих тварин показники були вірогідно меншими відносно I групи, після сеансу ГГ

гіпоглікемія поглиблювалася, а через добу показники відновлювалися до вихідного рівня.

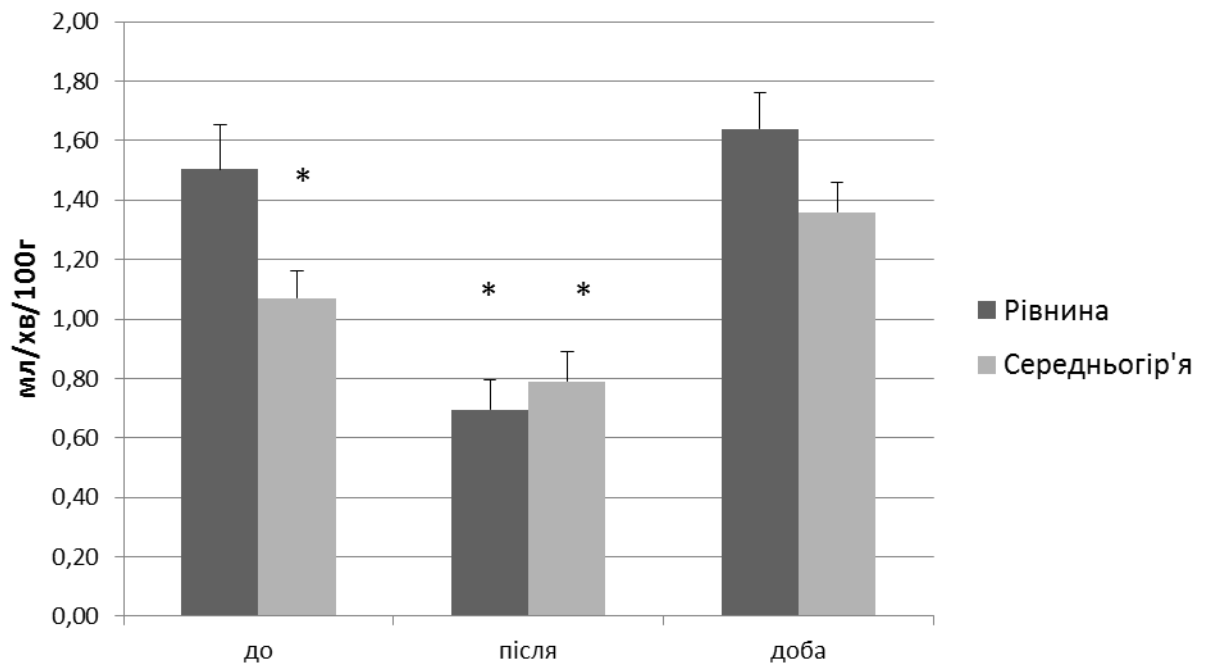


Рисунок 8.1. Зміни рівня споживання кисню у щурів після ГГ на рівнині і в середньогір'ї. * $P < 0.05$ в порівнянні з рівнинною групою до впливу ГГ.

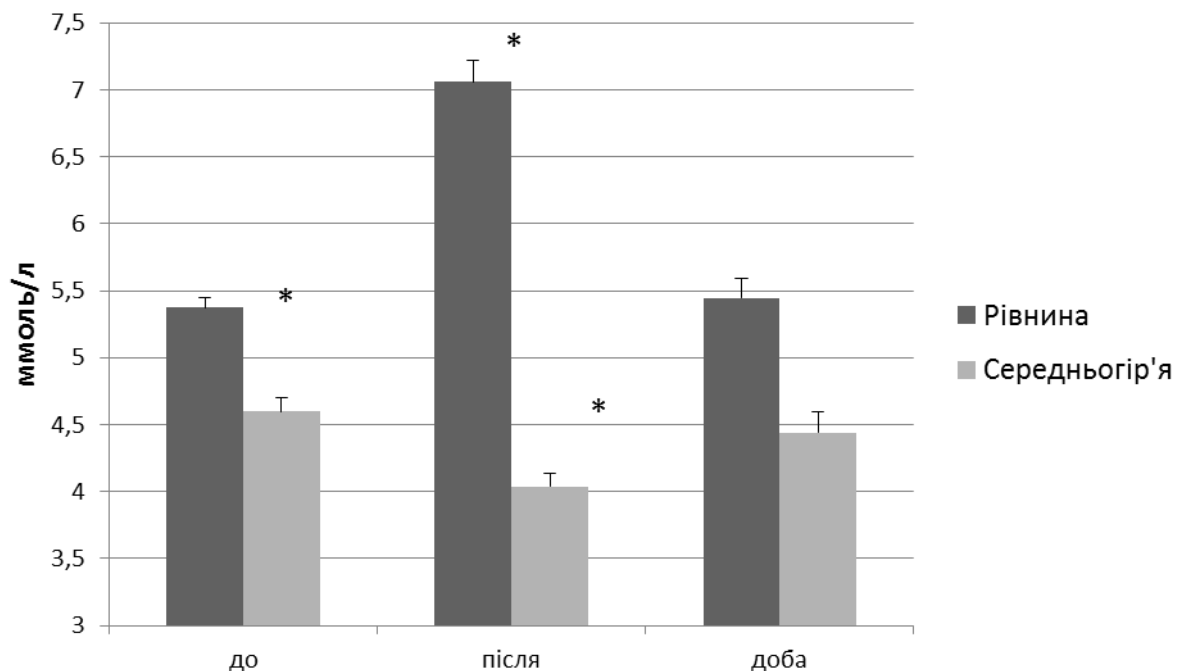


Рисунок 8.2. Зміни вмісту глюкози в крові щурів після ГГ на рівнині і в середньогір'ї. * $P < 0.05$ в порівнянні з рівнинною групою до впливу ГГ.

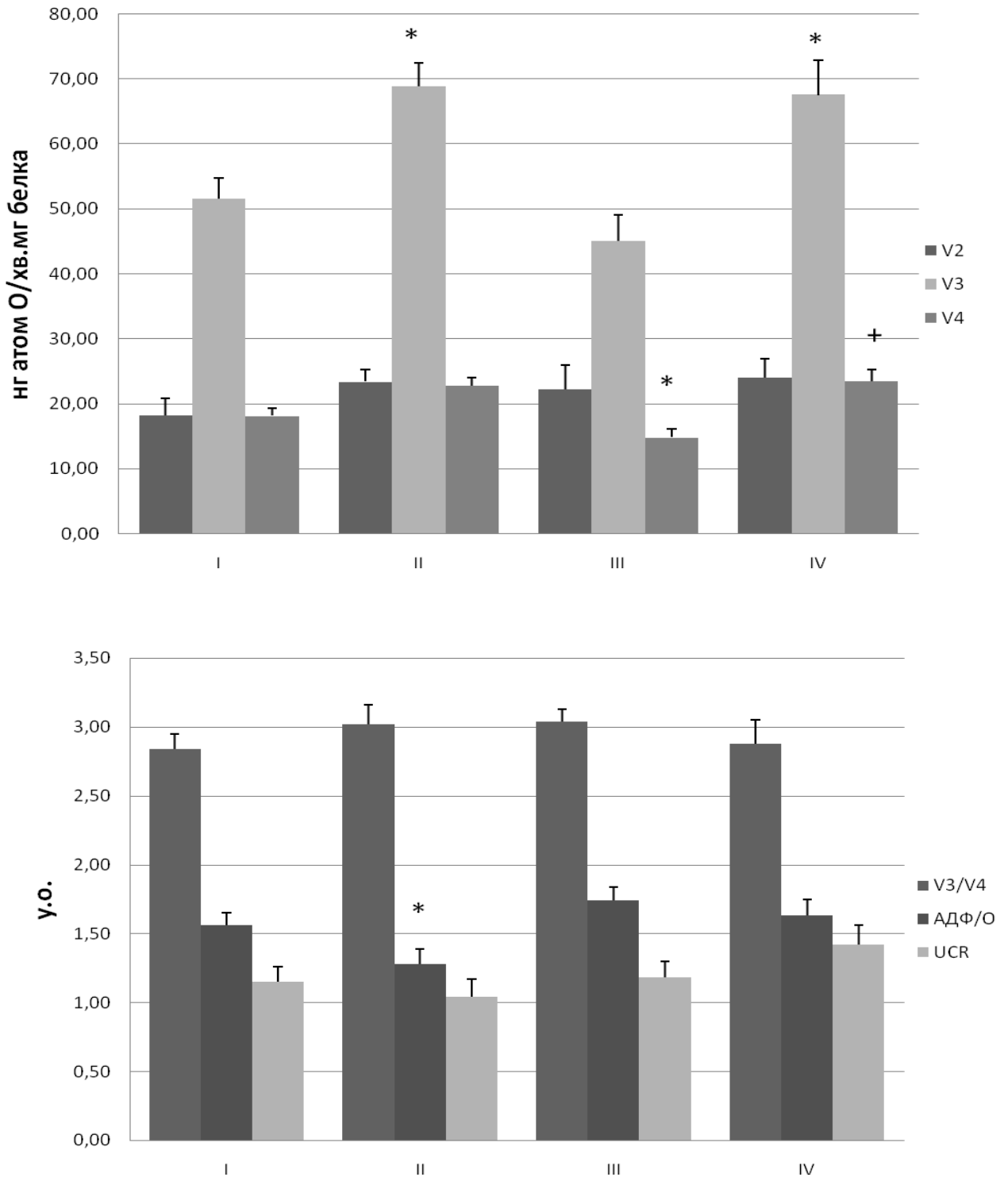


Рисунок 8.3. Зміни показників дихання мітохондрій при окисненні СК у щурів I-IV груп. * $P < 0.05$ в порівнянні з I групою, ^x $P < 0.05$ в порівнянні з II групою, ⁺ $P < 0.05$ в порівнянні з III групою.

При дослідженні мітохондріального дихання з використанням ФАД-залежного субстрату Ск (Рис. 8.3) у мітохондріях адаптованих щурів (III гр.) спостерігалось вірогідне зниження V4 при незначному зменшенні V3, дихальний

контроль не зменшувався. Через добу після ГГ в II і IV групах вірогідно зростала V3, а у адаптованих тварин зростала і V4, внаслідок чого дихальний контроль залишався стабільним. В той же час у неадаптованих тварин спостерігалось зниження ефективності використання кисню (АДФ/О).

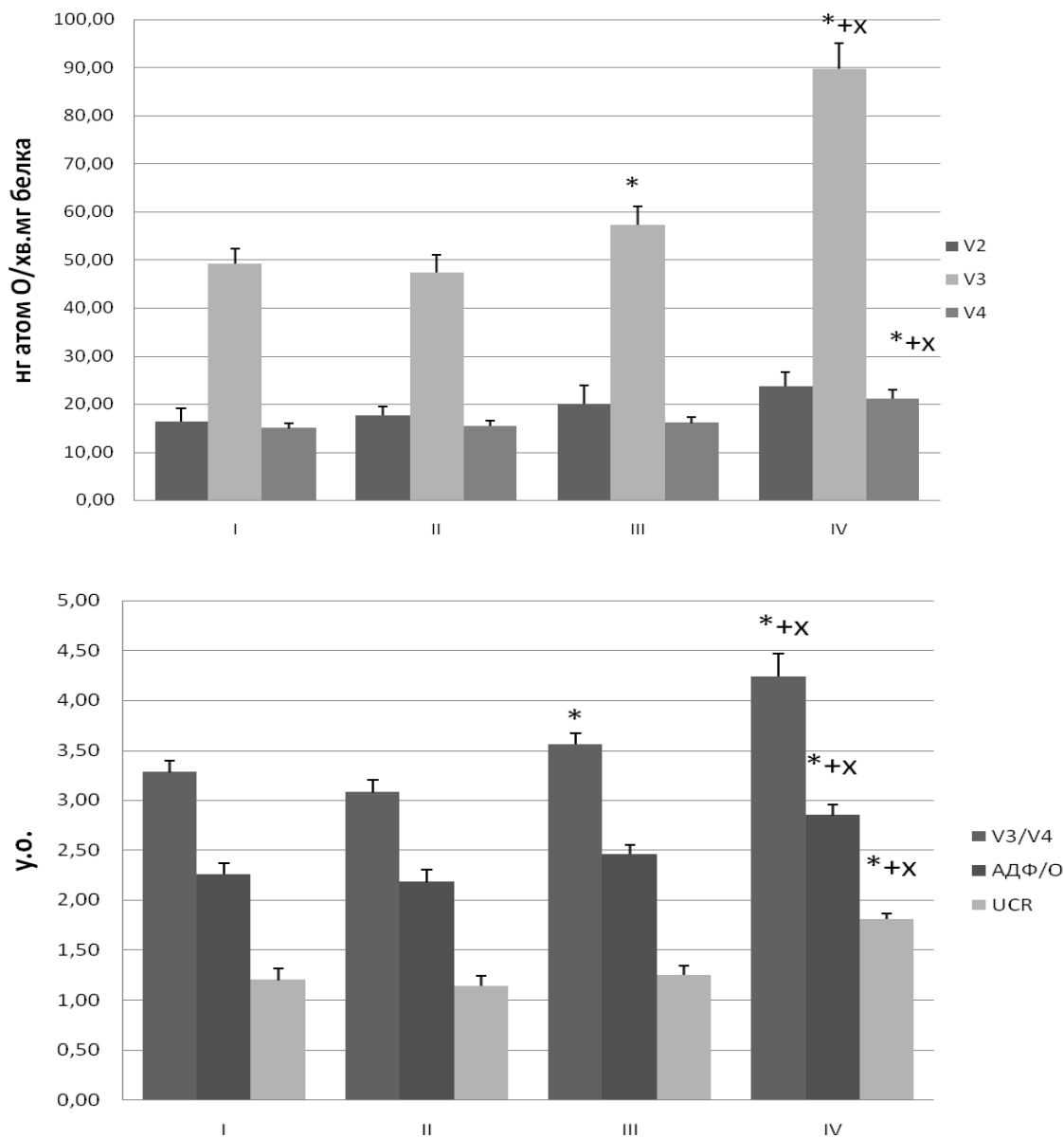


Рисунок 8.4. Зміни показників дихання мітохондрій при окисненні Гм у щурів I-IV груп. *P<0.05 в порівнянні з I групою, ^xP<0.05 в порівнянні з II групою, ⁺P<0.05 в порівнянні з III групою.

При використанні НАД-залежного субстрату Гм (Рис. 8.4) у мітохондріях щурів III групи була вірогідно вищою V3, ніж у неадаптованих тварин. Після ГГ виявлено значне зростання V3 і V4, а також АДФ/О і РДК тільки у адаптованих

щурів (IV гр.). Такі ж особливості виявлено і при використанні ліпідного НАД-залежного субстрату Пм (Рис. 8.5).

Визначені показники мітохондріального енергозабезпечення свідчать, що у тривало адаптованих тварин спостерігалися вірогідні відмінності від неадаптованих в основному щодо утилізації НАД-залежних субстратів мітохондріями, а саме зростало співвідношення V3/V4 за рахунок більш високого рівня V3 у цих тварин (Рис. 8.4, 8.5).

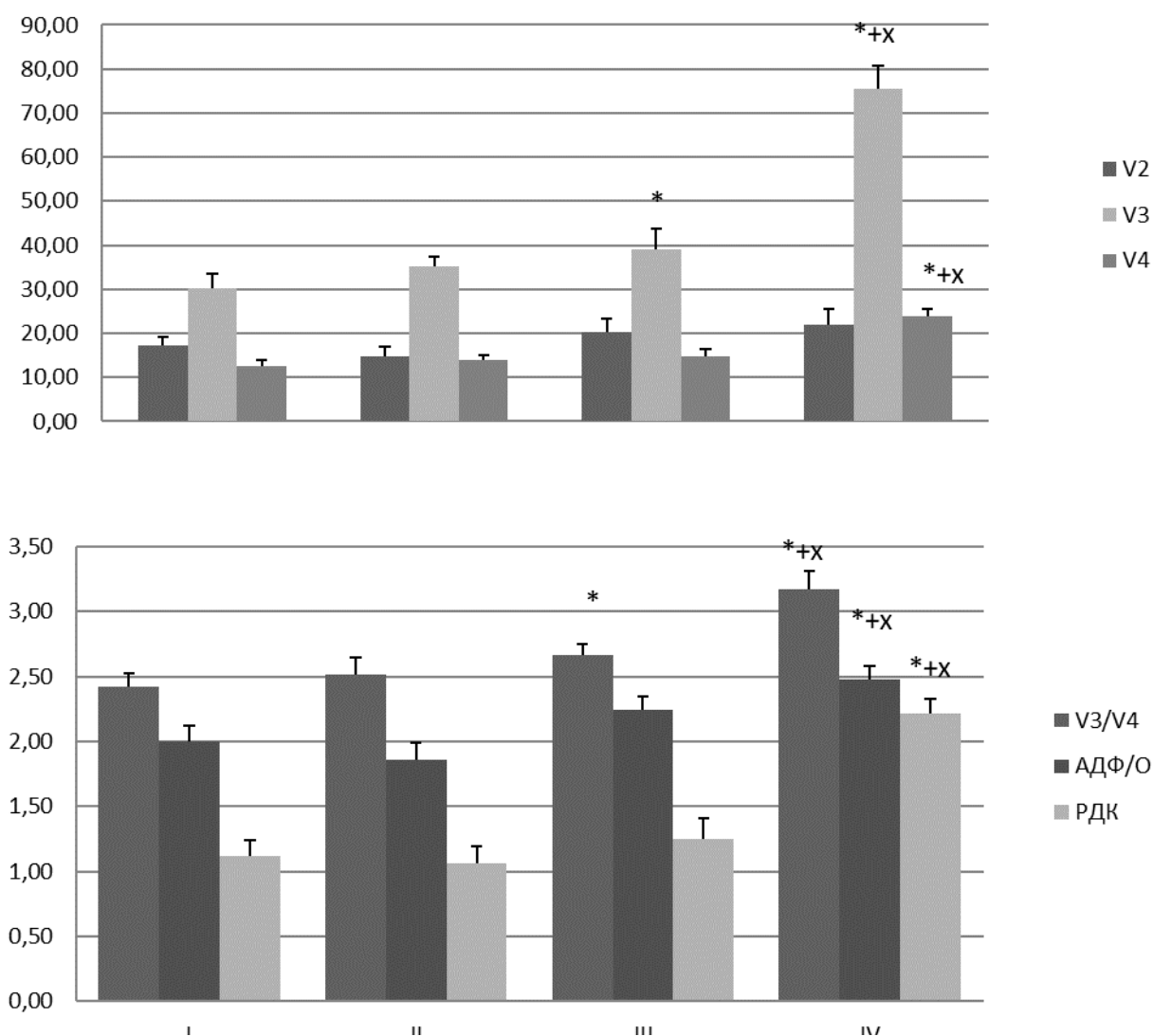


Рисунок 8.5. Зміни показників дихання мітохондрій при окисненні Пм у щурів I-IV груп. *P<0.05 в порівнянні з I групою, xP<0.05 в порівнянні з II групою, +P<0.05 в порівнянні з III групою.

Після ГГ зміни швидкості дихання в активному стані органел та його спряження з фосфорилуванням в разі окиснення ФАД-залежного субстрату СК не відрізнялися у тварин з різним ступенем адаптації. Натомість окиснення НАД-залежних субстратів дихального ланцюга у адаптованих щурів, на відміну від неадапованих, супроводжувалося збільшенням показників АДФ-стимульованого дихання та дихального контролю. Звертає на себе увагу той факт, що за умов ГГ у тварин середньогір'я при окисненні Гм і Пм відбувається вірогідне зростання резервної потужності мітохондріального дихання (РДК).

На рівнині під впливом ГГ виникає гіпометаболічний стан з різким падінням споживання кисню на тлі гіперглікемічної реакції (див. розділ 3), що може бути пов'язано зі зниженням рівня метаболізму і зменшення утилізації тканинами глюкози. Така реакція може бути пов'язана з розвитком стресорного впливу гіпоксії на неадапованих тварин і виникненням у них транзиторної інсулінорезистентності тканин. Через добу спостерігається повна редукція гіпометаболічної і гіперглікемічної реакції, а з боку мітохондрій печінки можна лише відзначити підвищення окиснення ФАД-залежних субстратів і зниження ефективності використання кисню, що, загалом, узгоджується зі спостереженнями інших авторів [461].

Внаслідок тривалої адаптації до гіпоксії у щурів спостерігається гіпоглікемія і гіпометаболізм у стані спокою, що може бути наслідком зростання утилізації глюкози тканинами при загальному обмеженні киснезалежних метаболічних процесів. Вплив ГГ викликає у цих тварин поглиблення гіпометаболічного стану, яке розвивається меншою мірою, ніж на рівнині, а також посилення гіпоглікемії. Це вказує на відсутність стресорної реакції і розвитку гострої інсулінорезистентності у цих тварин у відповідь на ГГ, внаслідок чого вуглеводні субстрати можуть інтенсивно використовуватися для енергозабезпечення тканин. Нами встановлено, що у тварин тривало адаптованих до середньогір'я спостерігалася підвищена експресія GLUT1, інсулінонезалежного транспортеру глюкози, а після ГГ спостерігалася зростання GLUT4, інсулінозалежного транспортеру глюкози. Внаслідок чого, через добу

енергетичний обмін не тільки відновлюється, а і зростає, досягаючи рівня у рівнинних щурів. Це досягається за рахунок значного зростання окиснення і вуглеводних, і жирних НАД-залежних субстратів. Також значно збільшується економічність дихання мітохондрій і використання кисню.

Отримані дані узгоджуються з результатами електронномікроскопічних досліджень у тварин після впливу гіпоксії [462,463]. У кардіоміоцитах та гепатоцитах цих тварин підвищувався вміст вуглеводного енергетичного резерву – глікогену, основним джерелом якого є жирні кислоти, які знаходяться у клітині, та резервні, які звільняються із жирних включень. Така внутрішньоклітинна трансформація ліпідного енергетичного субстрату у вуглеводний підтримує рівень енергозабезпечення серця та печінки.

Одержані результати можуть свідчити про використання мітохондріями печінки адаптованих тварин окиснення ліпідів як резерв, який може використовуватися для оптимізації напруженого вуглеводного обміну в організмі при поглибленні гіпоксії.

Таким чином, встановлено, що гостра гіпоксія викликає транзиторну гіпометаболічну і гіперглікемічну реакцію у рівнинних щурів, а швидка адаптація мітохондріального енергозабезпечення відбувається за рахунок зростання швидкості окиснення ФАД-залежних вуглеводних субстратів, що супроводжується зниженням ефективності використання кисню. Тривала адаптація щурів до умов середньогір'я спричинює пристосувальну перебудову метаболізму, яка проявляється зниженням аеробного метаболізму, напруженням вуглеводного обміну з розвитком гіпоглікемії, зростанням утилізації вуглеводних і жирних НАД-залежних субстратів дихального ланцюга мітохондріями зі збільшенням показників АДФ-стимульованого дихання. Внаслідок адаптивної перебудови метаболізму у щурів, які тривало перебувають в середньогір'ї, змінюється характер і вираженість метаболічної реакції на ГГ. Замість стресорної гіперглікемічної реакції розвивається гіпоглікемічна, подальша редукція аеробного метаболізму обмежується. При цьому швидка адаптація мітохондріального енергозабезпечення до ГГ більш інтенсивна, ніж у

рівнинних тварин, що досягається за рахунок значного зростання швидкості окиснення жирних і вуглеводних НАД-залежних субстратів, збільшення економічності дихання мітохондрій і використання кисню.

8.2 Гіпоглікемічний ефект при адаптації людей до середньогір'я і чутливість до гострої гіпоксії в різні фази адаптації до хронічної гіпоксії

Дискусія про зміни рівня глюкози в крові при дії гіпоксії не вщухає вже більше 80 років [464], є спостереження як про зниження цих показників [465,466], так і протилежні дані [467]. Разом з тим відомо, що у мешканців гірських районів рівень цукру в крові натщесерце нижчий, ніж у жителів рівнини, значно нижчою є і захворюваність на цукровий діабет, легшим його перебіг [468].

Моделювання експериментального діабету за умов високогір'я також показало, що його ступінь був менш тяжким, ніж на рівнині. Пояснення цього феномену пов'язували з активацією інсулярного апарату підшлункової залози при впливі гіпобаричної гіпоксії. Однак до цієї пори немає точного уявлення про механізми виникнення як гіпоглікемії, так і гіперглікемії під впливом гіпоксії.

Для характеристики розвитку гіпометаболічного стану у людини при впливі гіпоксії проведено дослідження на здорових добровольцях із впливом на них різних режимів високогірної та періодичної гіпоксії. Досліджували динаміку глікемії у людини в процесі адаптації до хронічної гіпоксії на помірних висотах та реадaptaції на рівнині, а також при гострому гіпоксичному впливі в умовах високогір'я. Дослідження проводили на 2 групах добровольців різної статі віком 40-55 років з нормальним рівнем глюкози в крові, жителів м. Києва (рівнина), які перебували протягом 21 доби на висоті 2100 м (с.Терскол, Приельбрусся) і потім поверталися до м. Києва. Під час перебування в горах добровольців піддавали пасивному підйому на висоту 3800 м, де вони перебували протягом 3 год без фізичного навантаження. Учасників 1 групи (n=10) піднімали на 4 день перебування на висоті, 2 групи (n=11) - на 10 день. В динаміці дослідження

визначали вміст глюкози в змішаній капілярній крові за допомогою автоматичного глюкометра.

В гіпометаболічну фазу адаптації (3 доба) до умов середньогір'я спостерігали гіпоглікемічну реакцію, рівень глюкози в крові вірогідно знижувався на 15,5% (рис. 8.6). В подальшому, на 9 та 21 добу дослідження, цей рівень вірогідно не змінювався. При підйомі на висоту 3800 м на 4 день перебування в горах (1 група, рис. 8.7) вже через 1 год спостерігали подальше зниження показників на 16,5%, а через 3 год - ще на 13,6% від рівня показників до підйому. Через добу після підйому рівень глюкози в крові дещо зростав, але залишався вірогідно нижчим, ніж показники до підйому. Таким чином, додатковий гострий гіпоксичний вплив в гіпометаболічну фазу адаптації до гіпоксії поглиблював гіпоглікемічну реакцію, яка наростала протягом 3 год перебування на висоті.

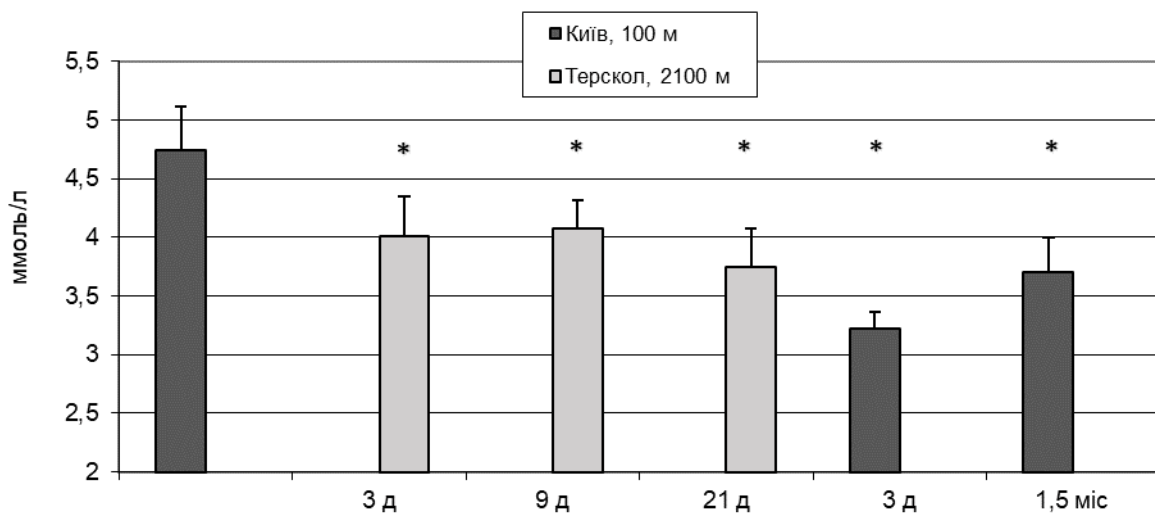


Рис. 8.6. Вміст глюкози в змішаній капілярній крові людини (n=21) в динаміці адаптації (3 - 21 доба) до перебування на висоті 2100 м та реадптації (3 доби - 1,5 міс) до умов рівнини. *P<0,05 порівняно з вихідним рівнем.

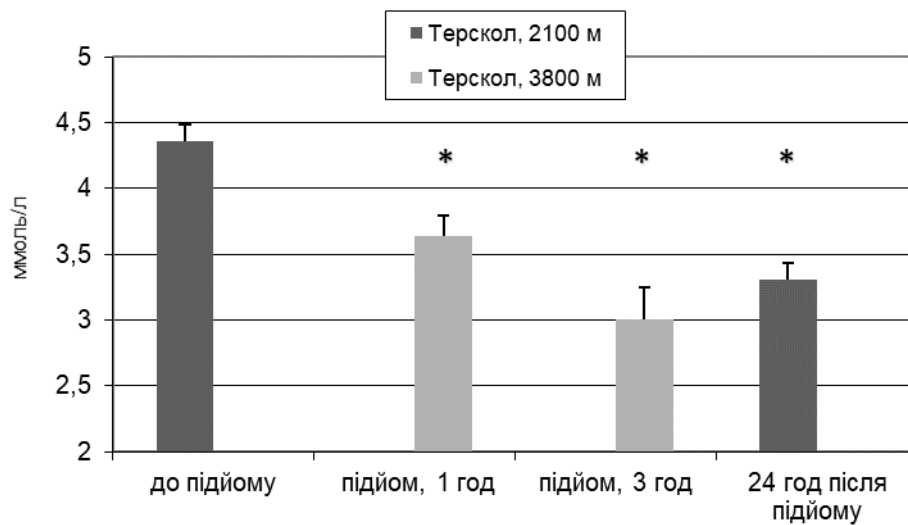


Рис. 8.7. Вміст глюкози в змішаній капілярній крові в динаміці впливу гострої гіпобаричної гіпоксії на учасників 1 групи (n=10) та через добу після нього. *P<0,05 порівняно з вихідним рівнем.

Іншу картину спостерігали, якщо учасників піддавали підйому в гіперметаболічну фазу адаптації до гіпоксії - на 10 день перебування (2 група, рис. 8.8). Початкова гіпоглікемічна реакція - через 1 год перебування - не відрізнялася вірогідно від такої в 1 групі (зниження на 14,4%). Проте подальшого зниження показників не відбувалося. Ці показники залишилися сталими і через 24 год після підйому. Отже сумарне зниження рівня глюкози в крові у 2 групі у відповідь на гострий гіпоксичний вплив було вірогідно меншим (лише на 18,4%), а втрата глюкози спостерігалася в основному в ранньому

періоді впливу гіпоксії. Динаміка змін глюкози корелювала зі станом кардіореспіраторної системи, газообміном та мозковим кровообігом.

Треба зауважити, що при аналогічному підйомі на висоту 3100 м, який застосовувався в іншій серії експериментів, гіпоглікемічна реакція спостерігалася тільки в окремих добровольців. Отже, для вірогідного розвитку гіпоглікемії необхідна зміна кисневого середовища, яка відповідає різниці висот приблизно 1600-1700 м. Це підтверджується і результатами досліджень, одержаних при адаптації щурів до перебування на висоті 1600 м .

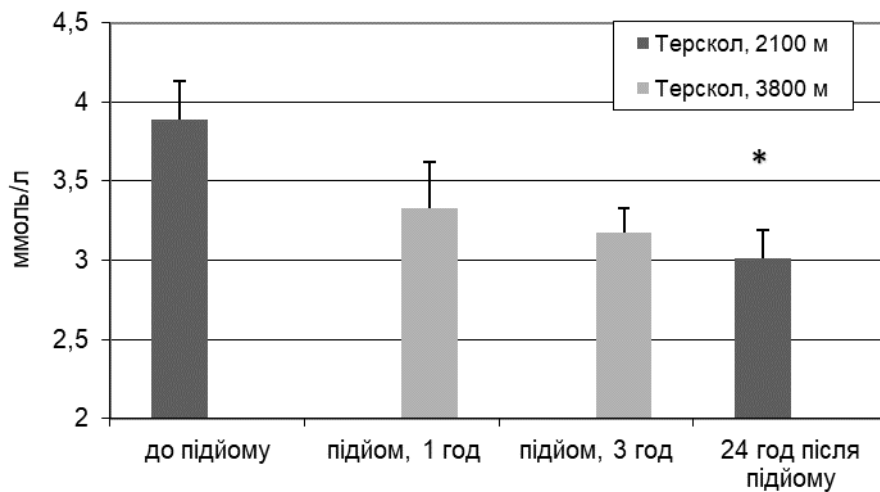


Рис. 8.8. Вміст глюкози в змішаній капілярній крові в динаміці впливу гострої гіпобаричної гіпоксії на учасників 2 групи (n=11) та через добу після нього. *P<0,05 порівняно з вихідним рівнем.

Швидкий розвиток гіпоглікемії при підйомі на висоту може вказувати на те, що гіпоксія є основною причиною такої реакції. Однак це не дає відповіді на питання: чому гіпоглікемія зберігається, а у частини учасників і поглиблюється через добу після повернення на висоту 2100 м, коли гіпоксичне навантаження значно зменшується. Ще більше запитань виникає при аналізі результатів, одержаних в період реадaptaції. В гострому періоді після повернення на рівнину, коли можна було очікувати нормалізації вмісту глюкози в крові, знову розвивалася гіпоглікемічна реакція, зниження показників становило в

середньому 14,1% (рис. 8.6). Повного поновлення глікемії не виявили і через 1,5 міс після повернення на рівнину: середні показники підтримувалися на рівні, який був характерним в період перебування на висоті 2100 м. Можливим механізмом цього феномену є виникнення тканинної гіпоксії внаслідок порушення кривої дисоціації в капілярах при високому парціальному тиску P_{O_2} (ефект гіпербаричної оксигенації).

Таким чином, в періоді гострої зміни вмісту кисню в навколишньому середовищі (як зменшення, так і збільшення) у добровольців спостерігалася гіпоглікемічна реакція. При стабілізації умов перебування рівень глюкози дещо нормалізувався, але підтримувався на більш низькому рівні, ніж це було до перебування організму під впливом змін кисневого середовища. Незважаючи на те, що хронічний вплив помірної гіпоксії призводить до відносно стабільної гіпоглікемії, гострий гіпоксичний (або "гіпероксичний" при спуску на меншу висоту) вплив викликав додаткову гіпоглікемічну реакцію.

8.3 Метаболічна перебудова в динаміці впливу хронічної гіпоксії на здорових добровольців та осіб з порушеннями метаболізму та її механізми

Оскільки наявність метаболічних порушень, зокрема, цукрового діабету, може значною мірою впливати на метаболічну адаптацію до гіпоксії, окремим напрямком досліджень було вивчення особливостей змін метаболізму при впливі гіпоксії у осіб з метаболічними порушеннями.

Обстежено 63 добровольців середнього віку (40-60 років), жителів рівнини (м. Київ та м. Нальчик), серед них 29 чоловіків і 35 жінок, та 60 жителів середньогір'я такого ж віку (23 чоловіка та 37 жінок), в тому числі 64 практично здорових і 59 хворих на метаболічний синдром і розлади вуглеводного метаболізму, в тому числі гіперглікемію натще (ГГН), порушення толерантності до глюкози (ПТГ), цукровий діабет 1 і 2 типу (14 чол і 45 жінок).

Метаболічний профіль визначали натще з використанням біохімічного аналізатора CardioChek Professional (США), експресію білків визначали в плазмі

крові методом дот-імуноблотінгу з використанням специфічних антитіл згідно з інструкціями виробника.

При порівнянні середніх відносних показників ліпідограми добровольців в динаміці впливу високогірної гіпоксії можна відзначити характерні зміни метаболізму. У чоловіків рівень загального холестерину та його фракцій (холестерину ліпопротеїдів високої щільності – ЛПВЩ і низької щільності – ЛПНЩ) у периферичній крові прогресивно знижувався протягом гіпо- і гіперметаболическої фаз адаптації (рис. 8.9).

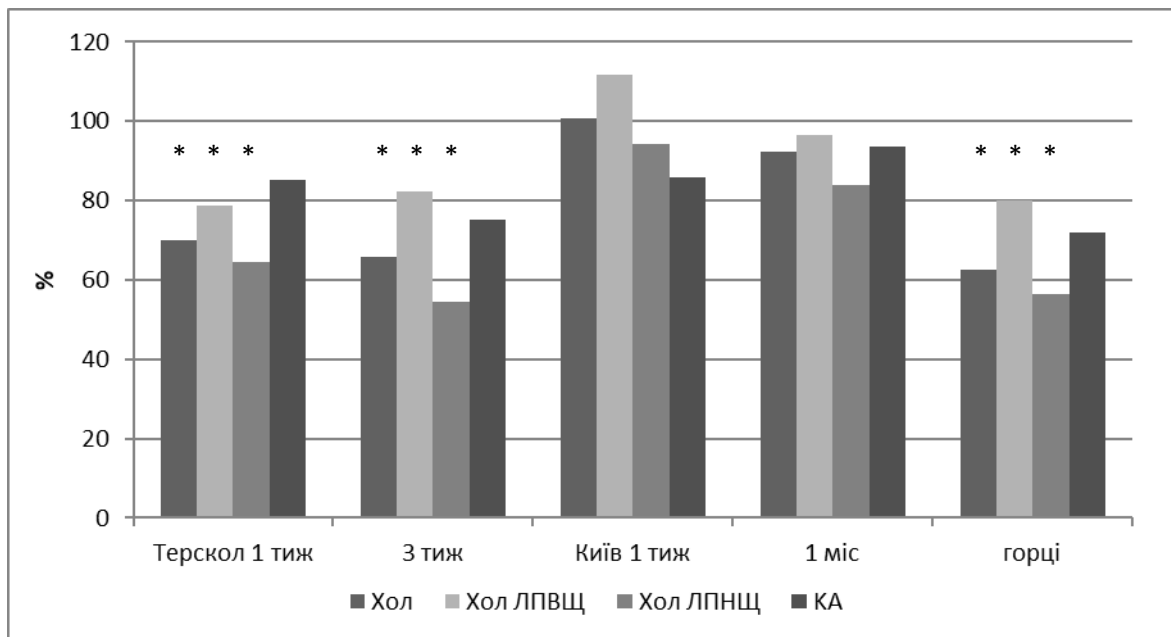


Рис. 8.9. Відносні середні показники ліпідограми крові (у відсотках до вихідного рівня на рівнині) у чоловіків–мешканців рівнини протягом 3-тижневого впливу хронічної гіпоксії на висоті 2100 м і 4-тижневої деадаптації, а також у мешканців середньогір'я (с. Терскол). * $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем у мешканців рівнини.

Після повернення на рівнину співвідношення фракцій холестерину змінювалося сприятливим чином, внаслідок чого коефіцієнт атерогенності КА був значно зниженим. Протягом 1 місяця досліджень показники підтримувалися дещо зниженими відносно вихідного рівня. Особливо істотним було зниження показників холестерину ЛПНЩ протягом адаптації та деадаптації, що є сприятливим чинником впливу високогірного клімату. Зниження рівня

холестерину ЛПВЩ можна вважати фактором ризику, але воно було відносно меншим, а в періоді деадаптації показники швидко зростали понад вихідний рівень. В цілому вплив середньогір'я на метаболізм холестерину можна вважати протекторним як у періоді адаптації, так і протягом тривалого періоду деадаптації на рівнині.

При порівнянні показників добровольців-мешканців рівнини і горців можна відзначити, що 3-тижнева адаптація призводила до практично повної ідентичності показників у цих групах (рис. 8.9).

На відміну від цього у жінок протягом впливу хронічної гіпоксії і деадаптації на рівнині серед фракцій холестерину більшою мірою знижувався холестерин ЛПВЩ, що призводило до деякого зростання у них коефіцієнту атерогенності, незважаючи на загальне зменшення показників всіх фракцій холестерину (рис. 8.10). У жінок-горянок рівень холестерину ЛПНЩ і коефіцієнт атерогенності були вірогідно нижчими, а співвідношення фракцій холестерину – більш сприятливим, ніж у мешканок рівнини через 3 тижні перебування в горах (рис. 8.10).

У періоді деадаптації метаболічні зміни у жінок також проявлялися більш повільно, а холестерин ЛПНЩ і коефіцієнт атерогенності несприятливо зростали протягом місяця спостереження. Однак, при вивченні індивідуальних змін показників треба відзначити позитивне зростання холестерину ЛПВЩ в періоді деадаптації у жінок з низькими вихідними показниками, тоді як високі вихідні значення у інших учасниць знижувалися, залишаючись в межах вікової норми. При цьому у всіх досліджуваних рівні холестерину ЛПНЩ в періоді деадаптації зростали.

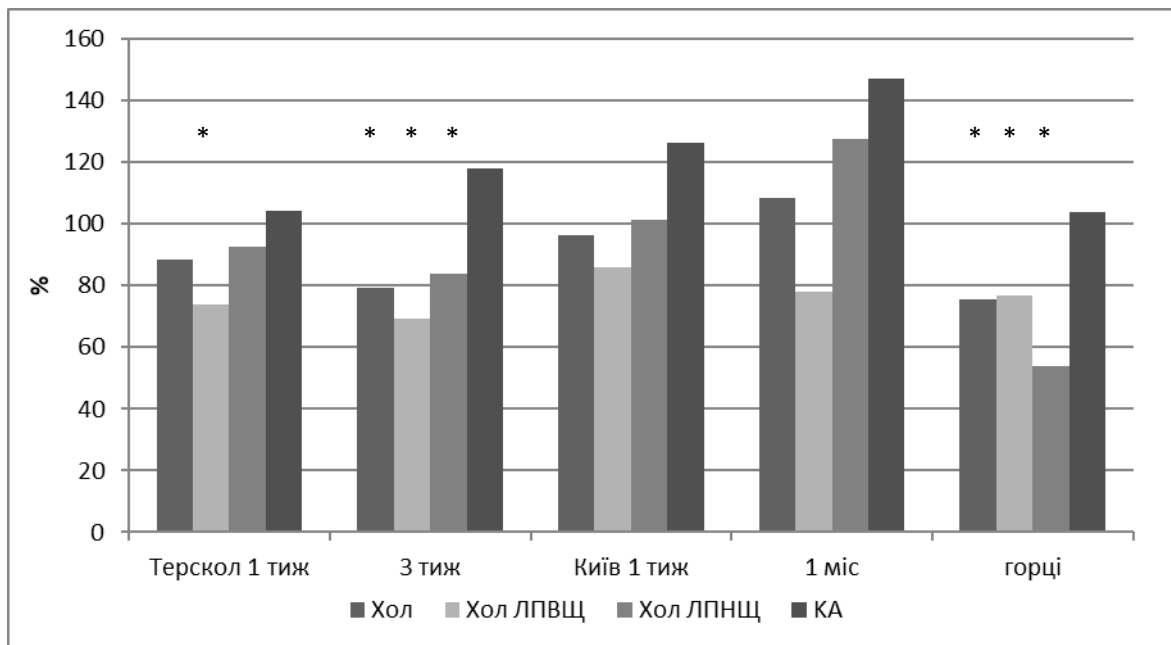


Рис. 8.10. Відносні середні показники ліпідограми крові (у відсотках до вихідного рівня на рівнині) у жінок– мешканок рівнини протягом 3-тижневого впливу хронічної гіпоксії на висоті 2100 м і 4-тижневої деадаптації, а також у мешканок середньогір'я (с. Терскол). * $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем у мешканок рівнини.

Отже, у чоловіків та жінок з низькими рівнями холестерину ЛПВЩ перебування в середньогір'ї можна рекомендувати для оптимізації метаболізму холестерину, а індивіди з високими показниками цієї фракції повинні

контрольовано піддаватися впливу високогірної гіпоксії для запобігання патологічних порушень.

Одержані результати можуть свідчити, що перебудова метаболізму внаслідок адаптації до середньогір'я у жінок сприяла затриманню холестерину в тканинах, що є фактором ризику для розвитку атеросклерозу, але водночас покращує енергетичне забезпечення тканин в умовах активізації жирового обміну при гіпоксії. Такий перебіг процесів деадаптації сприяє метаболічному використанню депонованих ліпідів та покращенню загального метаболізму. Однак протікання періоду деадаптації у жінок потребує контролю ліпідограми та дієтичної корекції для запобігання порушень ліпідного метаболізму тканин та збільшення маси тіла.

Зміни рівня тригліцеридів та залежного від них холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) крові при впливі хронічної гіпоксії мали іншу закономірність (рис. 8.11). Після тенденції до зниження в гіпометаболічній фазі перебудови показники у чоловіків відновлювалися в гіперметаболічній фазі, але згодом прогресивно зростали на рівнині. У жінок показники були нижчими у всі строки спостереження, протягом впливу хронічної гіпоксії вони залишалися зниженими і нормалізувалися на рівнині.

У горців, на відміну від цього, показники були мінімальними серед досліджених чоловіків і відносно вищими у жінок. Таким чином, ця ланка ліпідного метаболізму значно відрізняється при нетривалій та довготривалій адаптації, що може також залежати від популяційних особливостей, характеру харчування тощо.

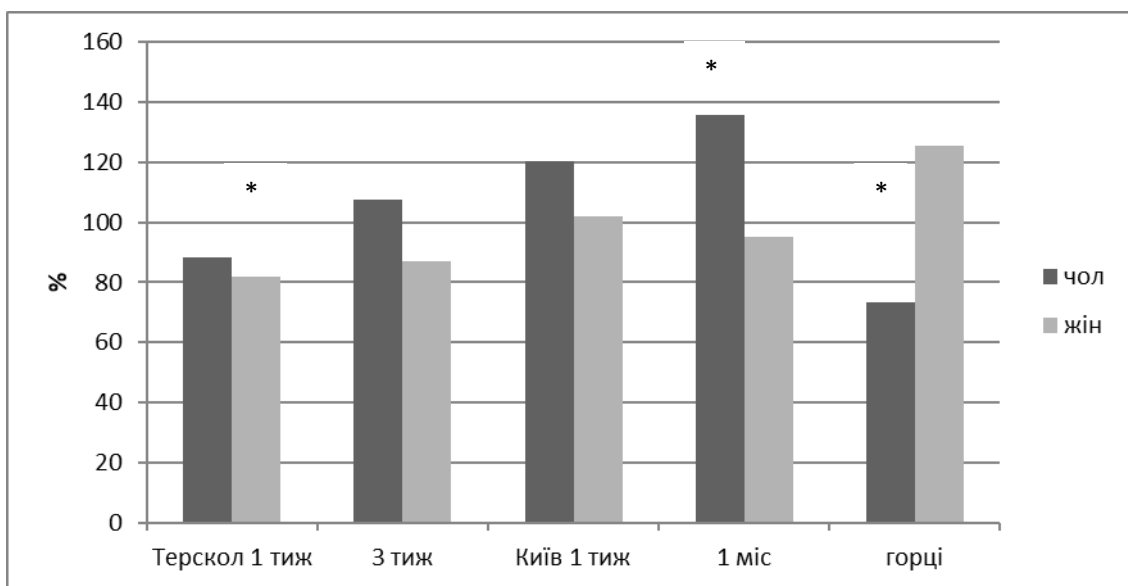


Рис. 8.11. Відносні середні показники тригліцеридів крові (у відсотках до вихідного рівня на рівнині) у добровольців, мешканців рівнини протягом 3-тижневої адаптації до висоти 2100 м і 4-тижневої деадаптації та мешканців середньогір'я (с. Терскол). * $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем у мешканців рівнини.

Характеризуючи фази метаболічної перебудови, можна виділити відмінності ліпідного обміну. В гіпометаболічну фазу (до 1 тижня перебування в умовах середньогір'я) відбувається зниження рівнів холестерину і його фракцій та тригліцеридів у плазмі крові. Ці зміни можуть бути наслідком загального зниження метаболізму при гострій адаптації. Гіперметаболічна фаза відрізняється зростанням рівня тригліцеридів на тлі подальшого зниження

рівнів холестерину і його фракцій, менш виразні зміни відбуваються у жінок. Таке зростання рівня тригліцеридів може відображувати інтенсивне вивільнення їх з депо внаслідок перебудови метаболізму на використання ліпідних субстратів, що може бути причиною втрати маси тіла при хронічній гіпоксії.

Хронічна гіпоксія у середньогір'ї позитивно впливала на вуглеводний обмін у досліджуваних жителів рівнини. Тест толерантності до глюкози (ТТГ) в динаміці спостереження змінювався як у здорових добровольців, так і у хворих з різним ступенем порушення вуглеводного метаболізму.

У здорових осіб перебування в середньогір'ї не викликало вірогідних змін показників ТТГ, проте у гіпо- та гіперметаболичній фазі перебудови спостерігали чітку тенденцію до зменшення гіперглікемічної реакції через 60 хв після вживання глюкози (рис. 8.12), в середньому на 1 і 1,7 ммоль/л, відповідно. Після повернення на рівнину показники відновлювалися.

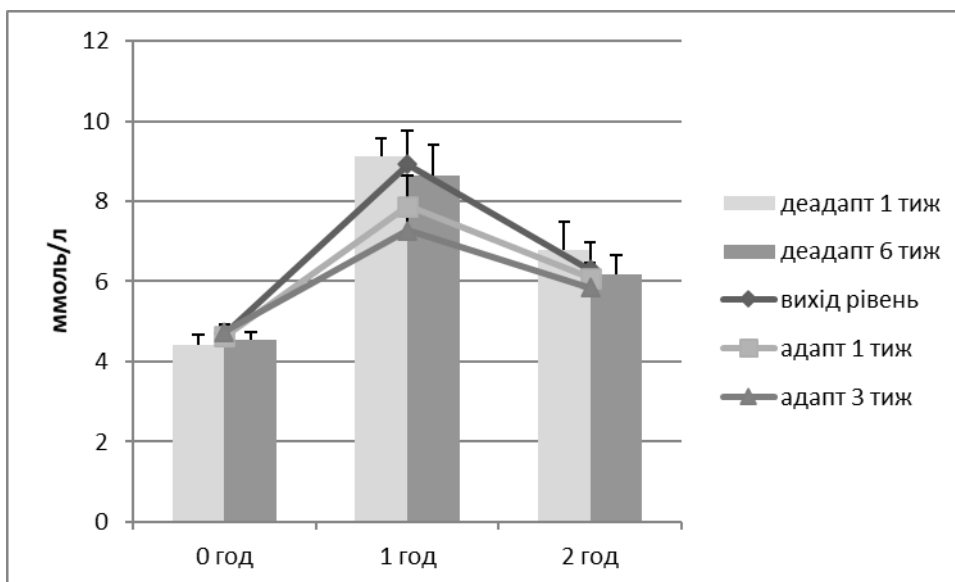


Рис. 8.12. Динаміка результатів ТТГ у здорових добровольців протягом адаптації (лінійна діаграма) та деадаптації (стовпчикова діаграма).

У хворих осіб динаміка показників була іншою. При ПТГ в гіперглікемічній та постглікемічній фазі перебування в горах прогресивно

зменшувало обидва патологічно змінені показники ТТГ (рис. 8.13). Повернення на рівнину характеризувалося уповільненням постглікемічної фази ТТГ, однак через 6 тижнів деадаптації швидкість утилізації глюкози вірогідно відновлювалася.

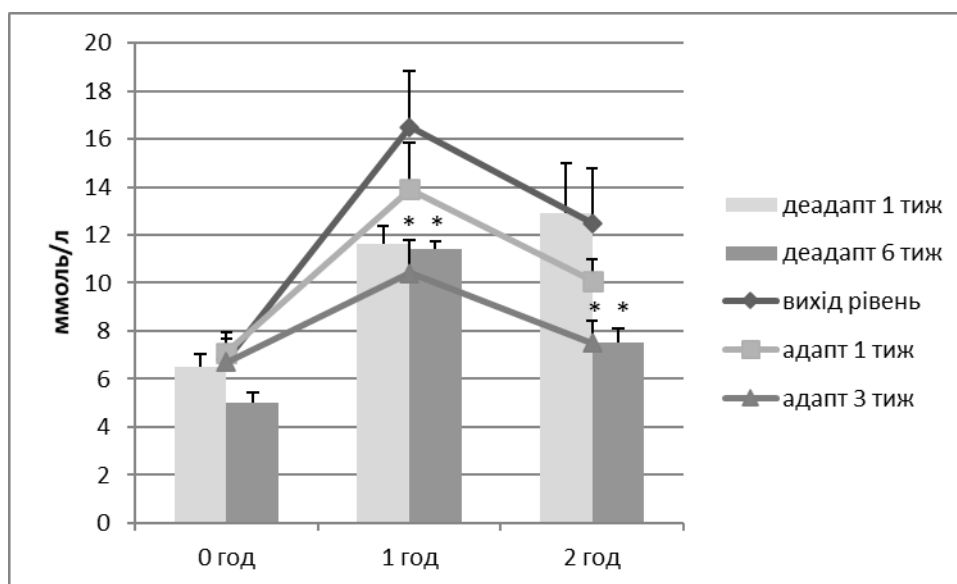


Рис. 8.13. Динаміка результатів ТТГ у осіб з ПТГ протягом адаптації (лінійна діаграма) та деадаптації (стовпчикова діаграма). * $P < 0,05$ порівняно з вихідними показниками.

У випадку порушень утилізації глюкози лише в постглікемічній фазі (рис. 8.14) перебування в середньогір'ї спричинювало тенденцію до нормалізації цих процесів вже в гіпометаболічній фазі, при подальшій адаптації показники вірогідно не змінювалися. Це відповідало переходу тканин на вживання ліпідних субстратів для енергетичних потреб. В періоді деадаптації відбувалося вірогідне покращення утилізації глюкози з нормалізацією кривої ТТГ через 6 тижнів.

У осіб з помірною гіперглікемією натще (ГГН) підвищений вихідний рівень глюкози не зазнавав істотних змін протягом перебування в середньогір'ї та в гострому періоді деадаптації (рис. 8.15). В цей період у добровольців цієї групи, як і у здорових осіб, спостерігали лише тенденцію до покращення показників гіперглікемічної реакції та швидкості утилізації глюкози. Як і при ПТГ, остання уповільнювалася відразу після повернення на рівнину. Однак при

тривалій деадаптації спостерігалася нормалізація як утилізації глюкози, так і порушеної глікемії натще в цій групі осіб.

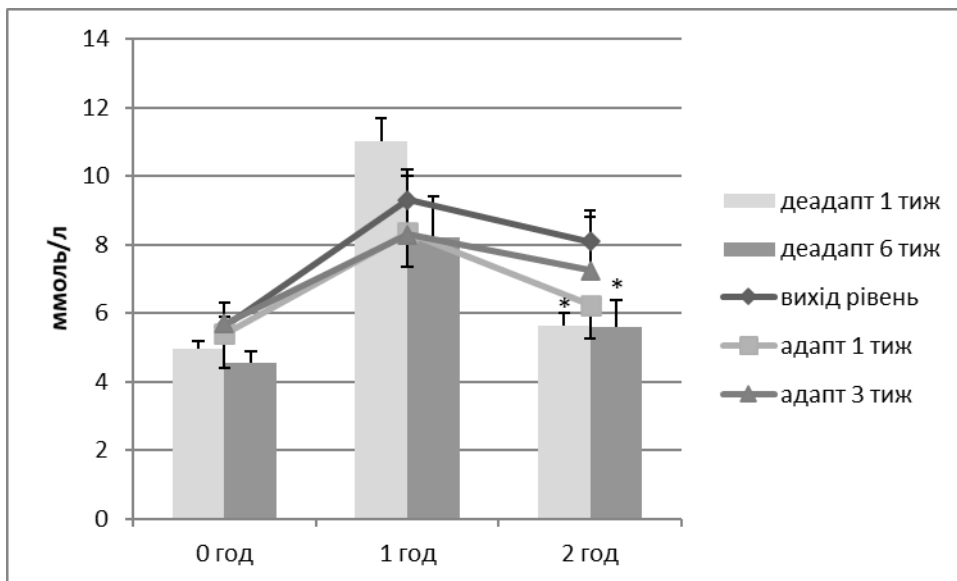


Рис. 8.14. Динаміка результатів ТТГ у осіб з уповільненням постглікемічної фази протягом адаптації (лінійна діаграма) та деадаптації (стовпчикова діаграма).

* $P < 0,05$ порівняно з вихідними показниками.

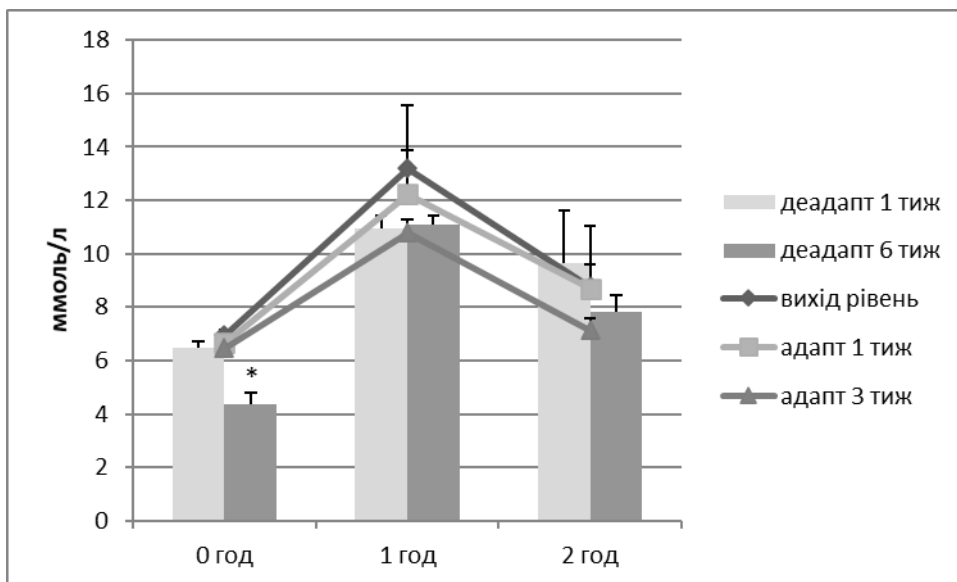


Рис. 8.15. Динаміка результатів ТТГ у добровольців з ГГН протягом адаптації (лінійна діаграма) та деадаптації (стовпчикова діаграма). * $P < 0,05$ порівняно з вихідними показниками.

Таким чином, при адаптації і деадаптації до умов середньогір'я завдяки послідовним фазам активізації вуглеводного і ліпідного обміну і змінам експресії відповідних генів і білків, які забезпечують енергетичні та пластичні потреби клітин і органів, відбувається покращення регуляції вуглеводного обміну і нормалізація порушень толерантності до глюкози.

Підсумовуючи одержані результати, можна відзначити характерні загальні зміни толерантності до глюкози протягом адаптації та деадаптації у здорових осіб та хворих з помірними порушеннями вуглеводного метаболізму: поступове зниження гіперглікемічної реакції на вживання глюкози протягом адаптації, покращення порушеної утилізації глюкози в гіперметаболичній фазі адаптації, нормалізація глікемічної реакції і уповільнення утилізації глюкози в періоді неповної деадаптації, нормалізація рівня глікемії натще і порушень толерантності до глюкози в періоді повної деадаптації.

Показано, що рівень глікемії при гіпоксії визначається взаємним впливом різноспрямованих процесів. HIF-1 сприяє зростанню поглинання глюкози клітинами через індукцію інсуліннезалежного транспортера глюкози GLUT1 та інтенсифікації гліколізу завдяки індукції гліколітичних ензимів, зокрема PDK [Помилка! Джерело посилання не знайдено., Помилка! Джерело посилання не знайдено., 469]. HIF-2 знижує експресію генів ензимів глюконеогенезу Pck, G6pc, а також Glut2. Персистенція HIF-1 та HIF-2 у людей з чуваською поліцитемією супроводжується зниженням глікемії, глікозильованого гемоглобіну, вищим рівнем гліцеролу та цитрату у гомозиготних осіб. У мишей з відтворенням цієї мутації (R200W) спостерігали гіпоглікемію натще та зменшення коливань рівня глюкози без змін рівня інсуліну. Експресія в печінці Glut2 і G6pc, але не Pdk2, була зменшена, проте експресія в скелетних м'язах Glut1, Pdk1 і Pdk4 зростає. Таким чином, механізмом розвитку гіпоглікемії в гіпоксичних умовах можуть бути зниження глюконеогенезу у печінці та підвищене споживання глюкози і гліколіз у м'язах [469].

Механізми, які забезпечують зростання поглинання глюкози м'язами при гіпоксії, також відомі [див. огляд Помилка! Джерело посилання не

знайдено.]. Інсулін-залежний транспорт глюкози забезпечує GLUT4, який транслокується з цитоплазматичного пулу до клітинної мембрани. Одним з основних механізмів дії гіпоксії на метаболізм глюкози у міоцитах та кардіоміоцитах можна вважати зростання експресії GLUT4 та його транслокації до плазматичної мембрани, що продемонстровано у гризунів та людини, в тому числі нашими дослідженнями [Помилка! Джерело посилання не знайдено.,Помилка! Джерело посилання не знайдено.]. В той же час, транспорт глюкози у скелетних м'язах також стимулюється через зростання активації АМРК. Роль цього молекулярного механізму підкреслюється нещодавніми спостереженнями, що скорочення м'яза активує АМРК-залежні та АМРК-незалежні шляхи захоплення глюкози, тоді як гіпоксія стимулює лише перший механізм. Таким чином, можна вважати, що гіпоксія стимулює поглинання глюкози, викликаючи транслокацію GLUT4 через АМРК-залежний механізм. Однак залишається відкритим питання, як АМРК та інші молекулярні фактори беруть участь у збільшеній утилізації глюкози у мешканців високогір'я [Помилка! Джерело посилання не знайдено.].

Наявність метаболічних порушень може складним чином впливати на причинно-наслідковий зв'язок метаболічної регуляції та адаптивно-деадаптивних процесів. При дослідженні експресії у плазмі крові білків-метаболічних регуляторів виявлено, що 3-4 тижнева адаптація до гіпоксичного впливу у здорових добровольців призводить до прогресивного зниження експресії білка IGF-1 (рис. 8.16). Хворі з метаболічними розладами – мешканці рівнини характеризувалися значною редукцією експресії цього білка порівняно з відповідними групами здорових ($P < 0,05$). Однак для горців не було виявлено залежності рівня експресії IGF-1 та метаболічних розладів.

Таким чином, у жителів рівнини розлади метаболізму, зокрема вуглеводного, можуть бути асоційовані з нестачею індукції інсуліноподібних метаболічних регуляторів, тоді як за умов тривалого гіпоксичного впливу розвиток метаболічних порушень меншою мірою пов'язаний з цією

регуляторною ланкою. Водночас зниження експресії IGF-1 у горців може бути асоційоване з несприятливим зменшенням холестерину ЛПВЩ [476].

При дослідженні експресії лептину не виявлено вірогідних змін між неадаптованими та адаптованими здоровими особами, хоча мешканці середньогір'я мали дещо зменшений рівень експресії білка (рис. 8.17). Однак для хворих з метаболічними розладами характерним був редукований рівень лептину у неадаптованих осіб і його відновлення при дії ХГ ($P < 0,05$).

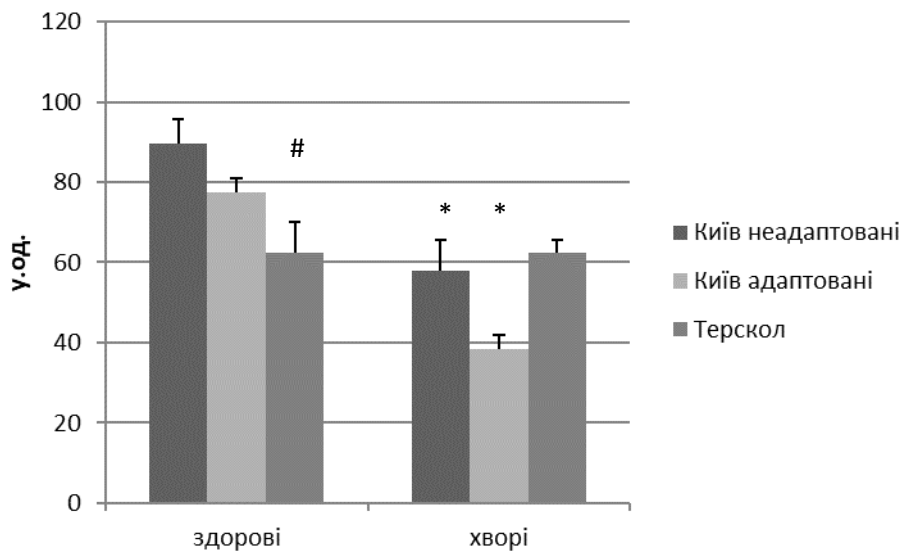


Рис. 8.16. Експресія білка IGF-1 у плазмі крові добровольців середнього віку: неадаптованих і адаптованих протягом 3-4 тижнів до ХГ жителів рівнини (Київ), а також жителів середньогір'я (Терскол), здорових і хворих з метаболічними порушеннями. * $P < 0,05$ порівняно з показниками у здорових осіб. # $P < 0,05$ порівняно з показниками у неадаптованих осіб.

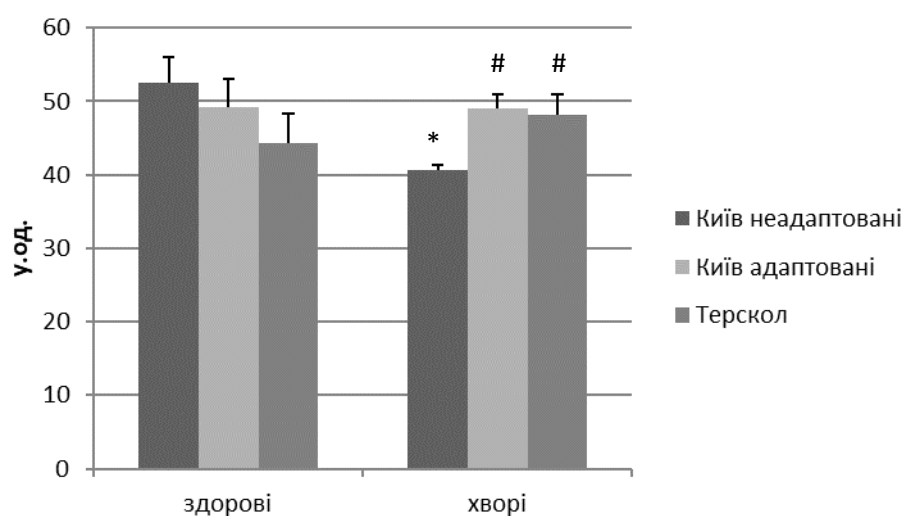


Рис. 8.17. Експресія білка лептину в плазмі крові добровольців середнього віку: неадаптованих і адаптованих до гіпоксії жителів рівнини (Київ), а також жителів середньогір'я (Терскол), здорових і хворих з метаболічними порушеннями. * $P < 0,05$ порівняно з показниками у здорових осіб. # $P < 0,05$ порівняно з показниками у неадаптованих осіб.

Для адаптованих жителів рівнини і горців не виявлено відмінності рівня лептину між здоровими та хворими особами. Це дозволяє зробити висновок про розвиток метаболічних порушень за гіпоксичних умов лише в осіб з порушеною чутливістю до лептину, тоді як у неадаптованих людей основним патогенетичним чинником може бути нестача лептину [477,478].

Одержані результати свідчать про можливість використання гіпоксичних режимів помірної інтенсивності з метою корекції розладів вуглеводного і ліпідного метаболізму.

8.4 Вплив періодичної гіпоксії на здорових і хворих з метаболічними порушеннями та його механізми

Дослідження впливу переривчастої інтервальної гіпоксії (ІГТ) проведено у здорових добровольців (група 1) та хворих з метаболічним синдромом і предіабетом (група 2) на базі клініки ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ». Групи не мали відмінностей за статтю і віком і включали осіб обох статей віком 44-70 років.

Здорові та хворі з основних груп одержували вплив ІГТ тричі на тиждень, всього 9 сеансів. Кожний сеанс складався з 4 впливів гіпоксії (5 хв дихання газовою сумішшю з 12% O_2 у повітрі), які чергувалися з періодами нормоксії (5 хв дихання атмосферним повітрям). Впродовж сеансу реєстрували артеріальний тиск, ЧСС та S_aO_2 . Групи порівняння одержували імітоване ІГТ (ІІГТ) за допомогою дихання з використанням апарата «Гіпотрон» за тією ж схемою, але без зниження вмісту кисню у вдихуваному повітрі. До ІГТ, через добу після 3-го і 9-го сеансів, а також через 1 місяць після курсу ІГТ відбиралися зразки венозної крові для визначення експресії генів та білків. Впродовж дослідження всі пацієнти з метаболічними порушеннями (основна група і група порівняння) одержували стандартне лікування згідно з діючими клінічними протоколами на тлі стандартної лікарняної дієти (250-300 г вуглеводнів на добу) та звичайної фізичної активності.

Клінічне обстеження пацієнтів проводилося в динаміці дослідження і включало визначення рівня глюкози та інсуліну натще, стандартний тест толерантності до глюкози (ТТГ) та визначення кардіогемодинамічних параметрів (після легкого сніданку).

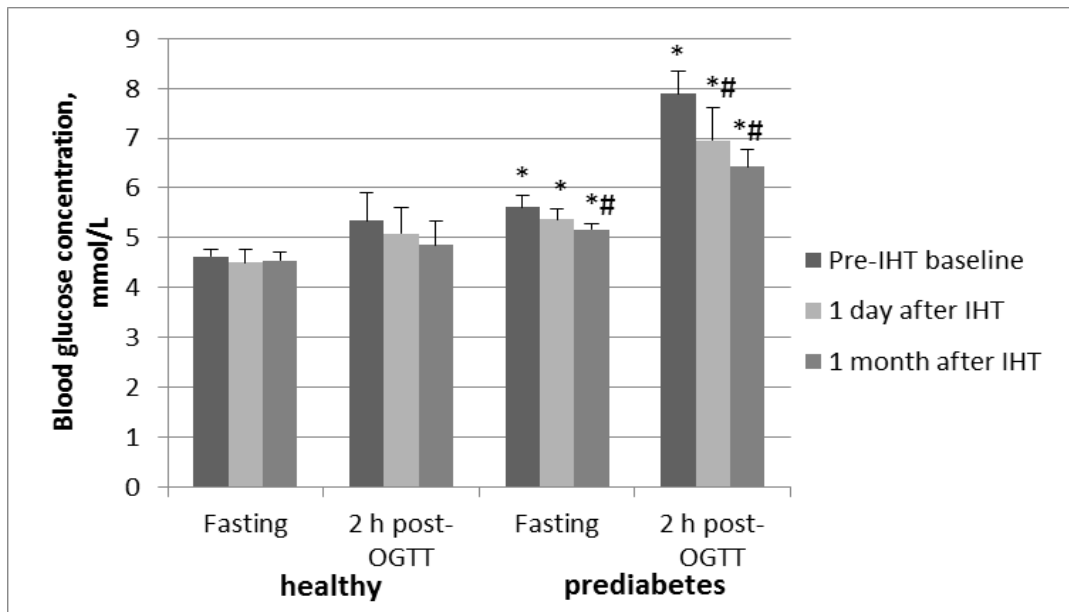
Згідно з результатами обстеження, вихідні показники глікемії натще були вищими у групі з предіабетом на 18% (рис. 8.18). При ТТГ показники глікемії у групі 2 залишалися підвищеними через 2 год в 1,4 рази, а показники інсулінемії – у 4,7 рази ($P < 0.05$). Після завершення курсу ІГТ показники глікемії натще не

відрізнялися у хворих і здорових осіб, а показники ТТГ у останніх зменшилися на 11% і продвожували нормалізуватися через 1 місяць після гіпокситерапії. Меншою мірою на ІГТ реагували показники інсулінемії.

SaO_2 є основним неінвазивним параметром, який відображує резистентність до гіпоксії, та, побічно, стан енергетичного метаболізму. Для порівняння цього параметра у груп здорових і хворих виконувався гострий гіпоксичний тест – дихання повітрям з 12% O_2 протягом 20 хв. У вихідному терміні дослідження цей параметр при впливі гострої гіпоксії не відрізнявся між групами, зменшуючись на 18 і 19% у здорових і хворих, відповідно. Після 9 сеансів ІГТ у досліджуваних групах падіння SaO_2 при гострому гіпоксичному тесті стало вірогідно меншим (13 і 14%, відповідно), що вказує на формування метаболічної адаптації (гіперметаболічна фаза), а через 1 місяць показники частково відновлювалися. Подібну динаміку адаптивних механізмів демонструють і показники ЧСС та АД. При цьому вірогідних відмінностей динаміки показників між групами здорових і хворих не виявлено. Одержані результати вказують на універсальність ефектів і механізмів метаболічного пристосування до гіпоксії, незважаючи на наявність помірних метаболічних розладів, що обґрунтовує можливість використання гіпокситерапевтичних підходів для корекції метаболічних порушень.

Для встановлення молекулярно-генетичних механізмів впливу ІГТ на здорових і хворих осіб визначали експресію гіпоксія-чутливих генів та білків в динаміці дослідження.

A



B

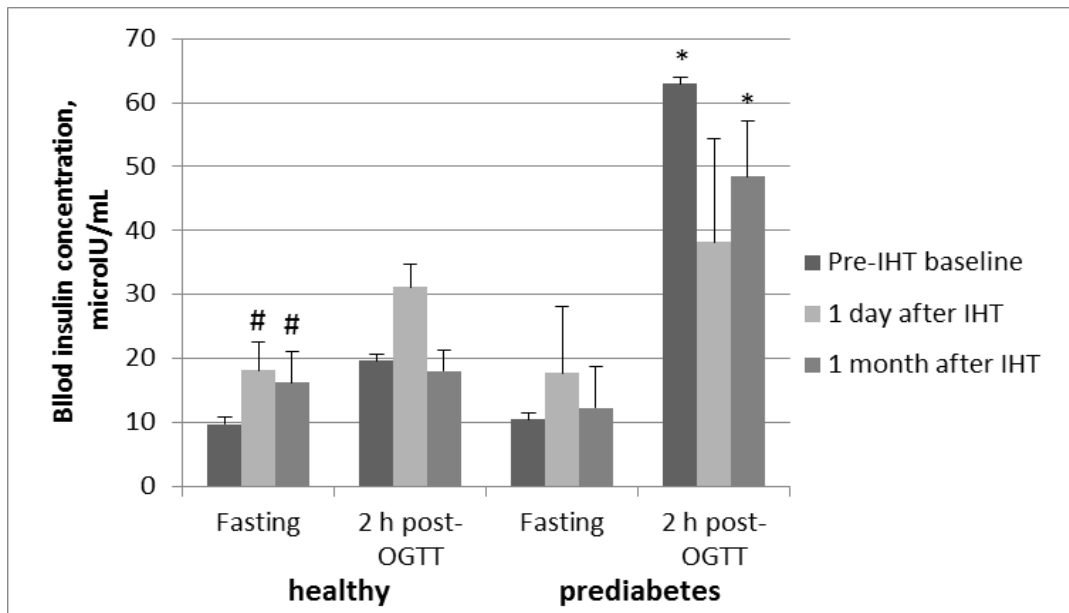


Рис. 8.18. Вміст глюкози (А) та інсуліну (В) в крові натще та через 2 год після ТТГ у здорових осіб та хворих з предіабетом в динаміці ІГТ.

Показано, що в гіпометаболічній фазі впливу ІГТ (1 тиждень, 3 сеанси) як у здорових, так і у хворих осіб значно індукувалася експресія мРНК HIF-1 α (рис. 8.19). В гіперметаболічну фазу у здорових осіб експресія мРНК HIF-1 α нормалізувалася, однак у хворих продовжувала зростати і лише частково редукувалася через 1 місяць після впливу ІГТ (рис. 8.19). Важливо, що вихідний рівень експресії мРНК HIF-1 α не був асоційований з глікемією натще у

досліджуваних осіб (рис. 8.20, А), проте така асоціація зростала протягом впливу ІГТ у хворих з метаболічними порушеннями (рис. 8.20, Б). Таким чином, зміни вуглеводного метаболізму у хворих були помірно пов'язані з більш тривалою у них індукцією HIF-1 α .

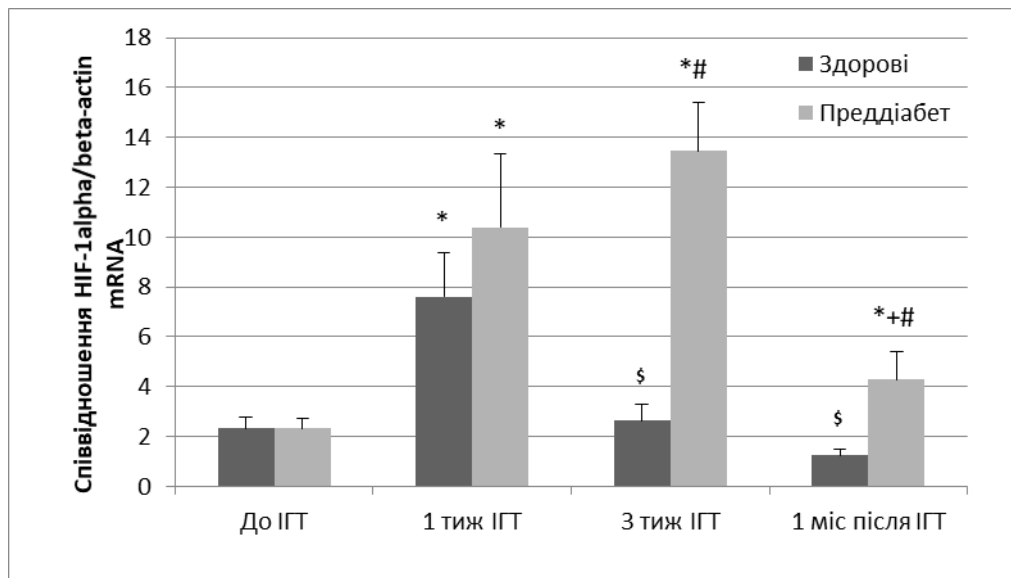


Рис. 8.19. Експресія мРНК HIF-1 α у здорових та хворих осіб в динаміці ІГТ. *P<0.05 vs. вихідного рівня; \$P<0.05 vs. 1 тиж ІГТ; +P<0.05 vs. 3 тиж ІГТ; #P<0.05 vs. групи здорових.

Для оцінки впливу HIF-1 α -залежних механізмів важливо також проаналізувати їх зв'язок з SaO₂. Цей зв'язок виявився позитивним і однаково сильним для обох груп досліджуваних на вихідному рівні (рис. 8.21, А), однак згодом ставав негативним і втрачав силу у здорових осіб, тоді як у хворих залишався помірним (рис. 8.21, Б). Ці закономірності можуть вказувати, що до впливу ІГТ більша потужність HIF-1 α -опосередкованих механізмів у досліджуваних асоціювалася з підтримкою вищих рівнів SaO₂. Ці механізми були порушені у частини хворих (з найбільш низькою SaO₂ у відповідь на гостру гіпоксію), тоді як у іншій частині – були подібні до групи здорових (рис. 8.21, А).

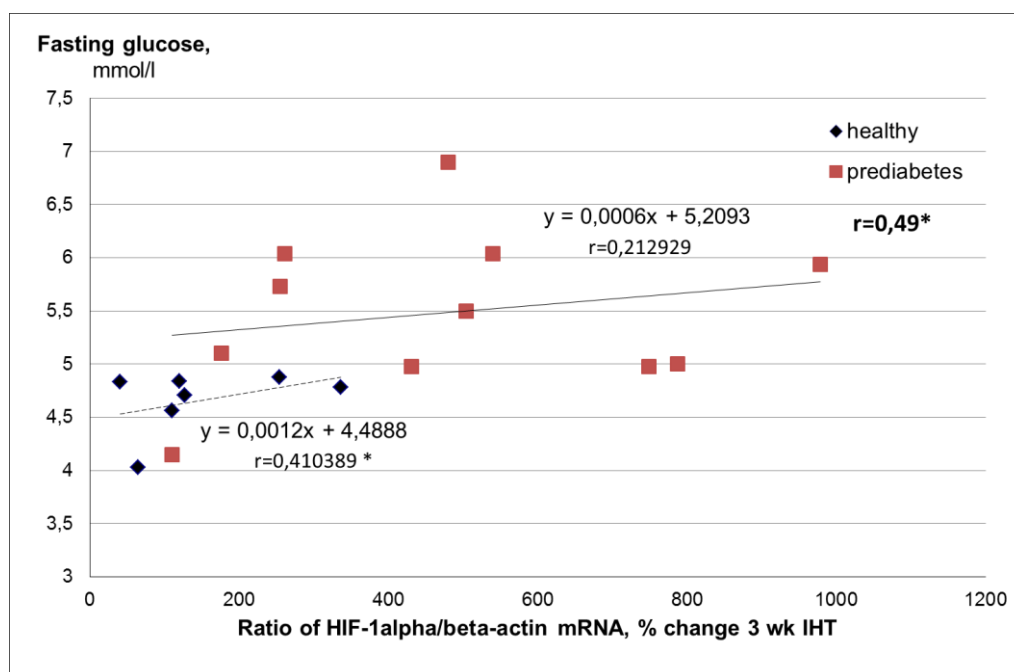
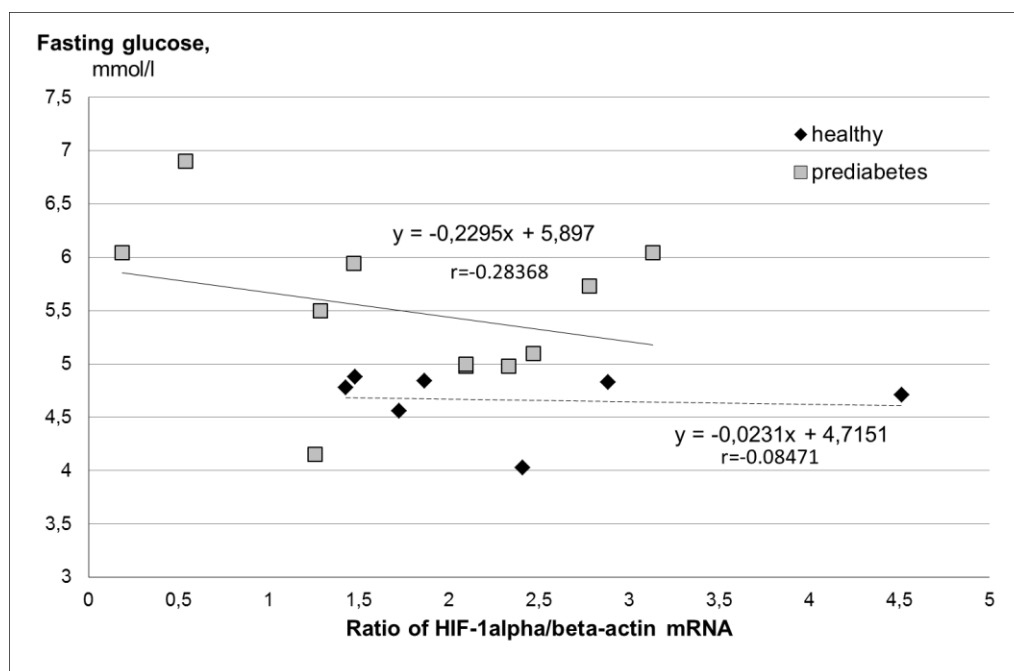


Рис. 8.20. Кореляційна залежність глікемії натще і рівня HIF-1 α у здорових і хворих з метаболічними порушеннями в динаміці ІГТ: А - з вихідним рівнем HIF-1 α ; В – з відсотком змін рівня HIF-1 α протягом курсу ІГТ.

Після курсу ІГТ у здорових і 36,4% хворих менш виразний приріст експресії HIF-1 α дозволяв підтримувати вищу сатурацію, ще у 36,4% хворих для цього потребувався більш значний приріст HIF-1 α , а у 27,2% хворих приросту експресії транскрипційного фактора було недостатньо для компенсації насичення крові киснем при впливі гострої гіпоксії (рис. 8.21, Б).

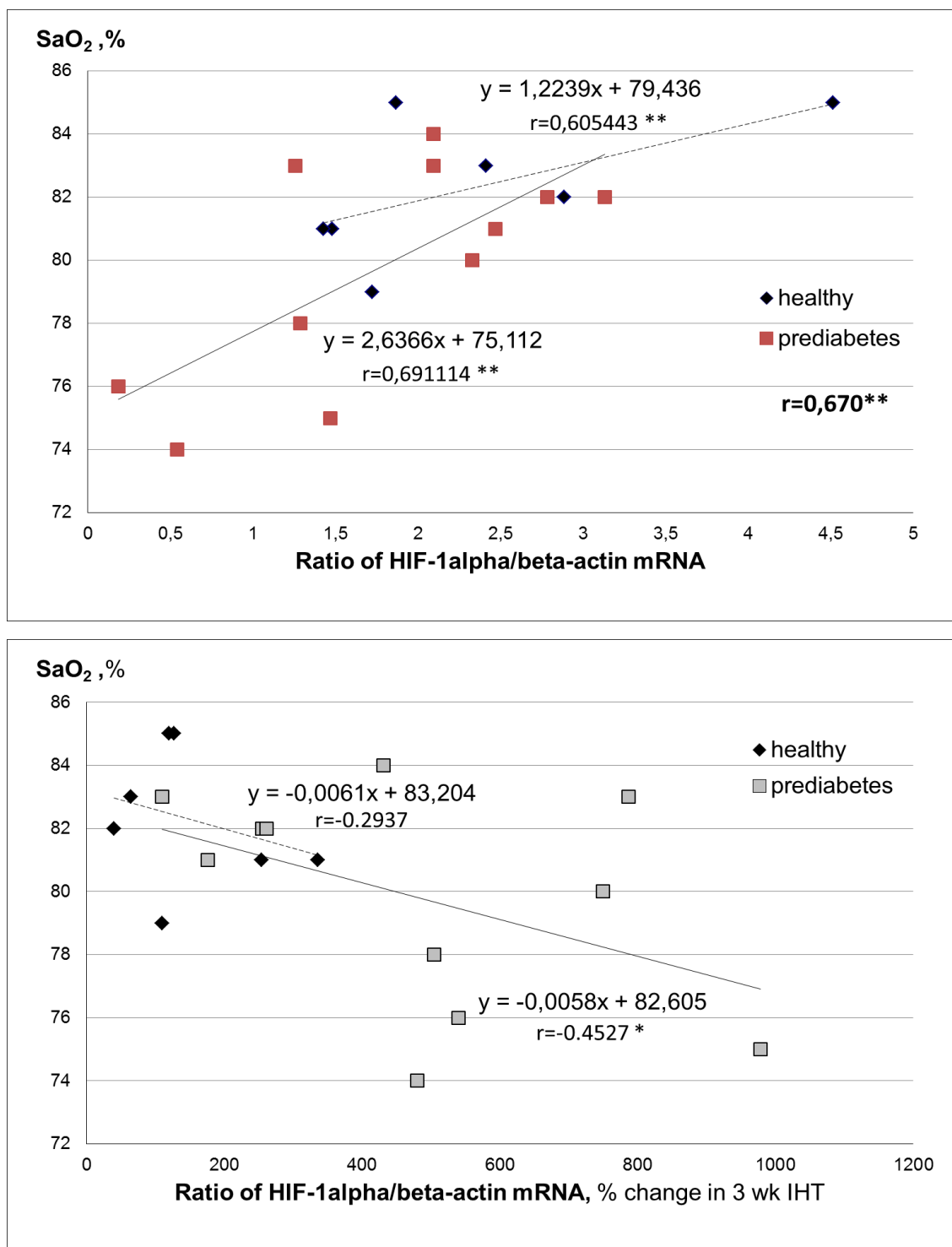


Рис. 8.21. Кореляційна залежність відповіді SaO₂ на гостру гіпоксію і рівня HIF-1α у здорових і хворих з метаболічними порушеннями в динаміці ІГТ: А - з вихідним рівнем HIF-1α; В – з відсотком змін рівня HIF-1α протягом курсу ІГТ.

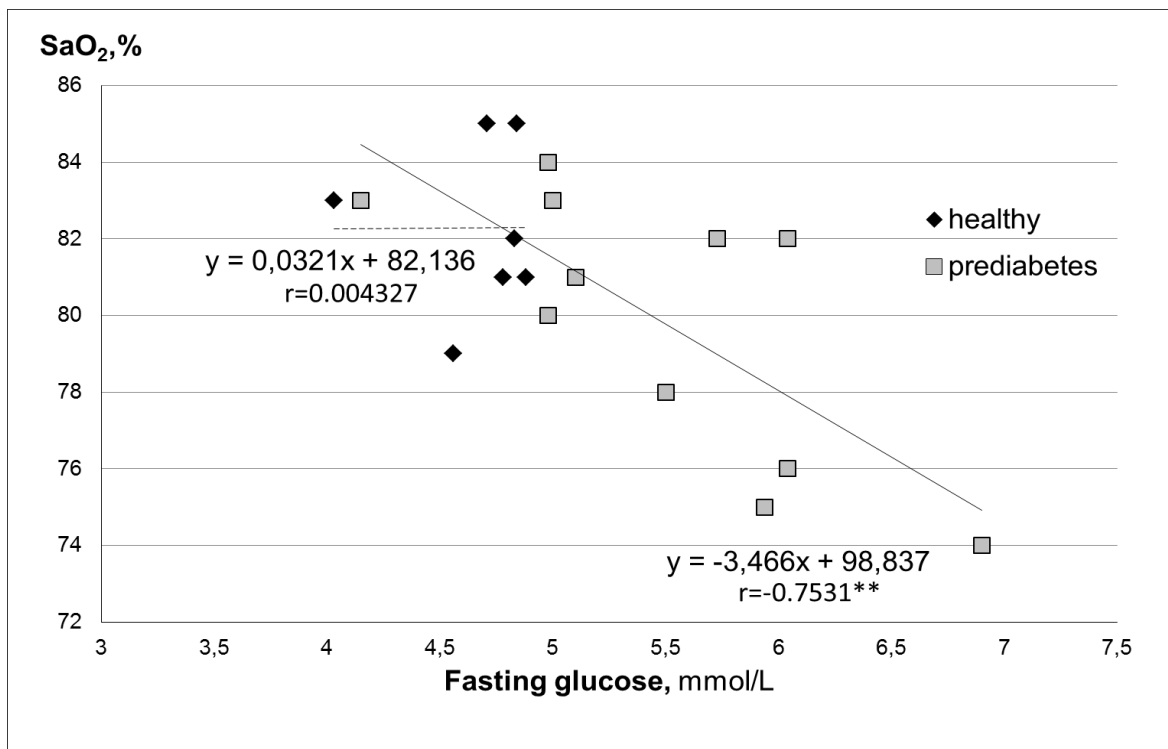


Рис. 8.22. Кореляційна залежність відповіді SaO₂ на гостру гіпоксію і рівня глікемії натще у здорових і хворих з метаболічними порушеннями при ІГТ.

Таким чином, у групі хворих адаптивне, в.т.ч. метаболічне, пристосування залежало від двох складових: 1) резерву потужності гіпоксичної індукції генів; 2) спроможності системних компенсаторних механізмів, залежних від такої індукції. Побічно про такий зв'язок свідчить також відсутність кореляційної залежності SaO₂ з глікемією натще у групі здорових, тоді як у хворих вона є сильною негативною (рис. 8.22), при цьому у 27,2% хворих висока глікемія поєднується з нестачею підтримання насичення крові киснем.

Таким чином, встановлено роль HIF-1α у метаболічній і системній компенсації відповіді на гіпоксію у здорових осіб та пацієнтів з метаболічним синдромом і предіабетом. При цьому, індукція HIF-1α бере участь у компенсаторно-приспосувальних механізмах у здорових осіб переважно в гіпометаболічній фазі, а у хворих – як в гіпо- так і в гіперметаболічній фазі перебудови енергетичного метаболізму.

Однак, незважаючи на значну індукцію HIF-1α у здорових і хворих з метаболічними порушеннями вже у гіпометаболічній фазі, відповідь його генів-

мішеней на індукцію HIF-1 α була неоднаковою. Так, експресія інсулінового рецептора INSR та регулятора гліколізу PDK1 у здорових осіб також зростала або мала тенденцію до зростання в цьому періоді (рис. 8.23), тоді як експресія транспортерів глюкози SLC2 і субодиниць K_{ATP}-каналів KCNJ8 не зростала або навіть знижувалася (рис. 8.24), виразна індукція всіх цих генів відбувалася лише в гіперметаболичній фазі перебудови.

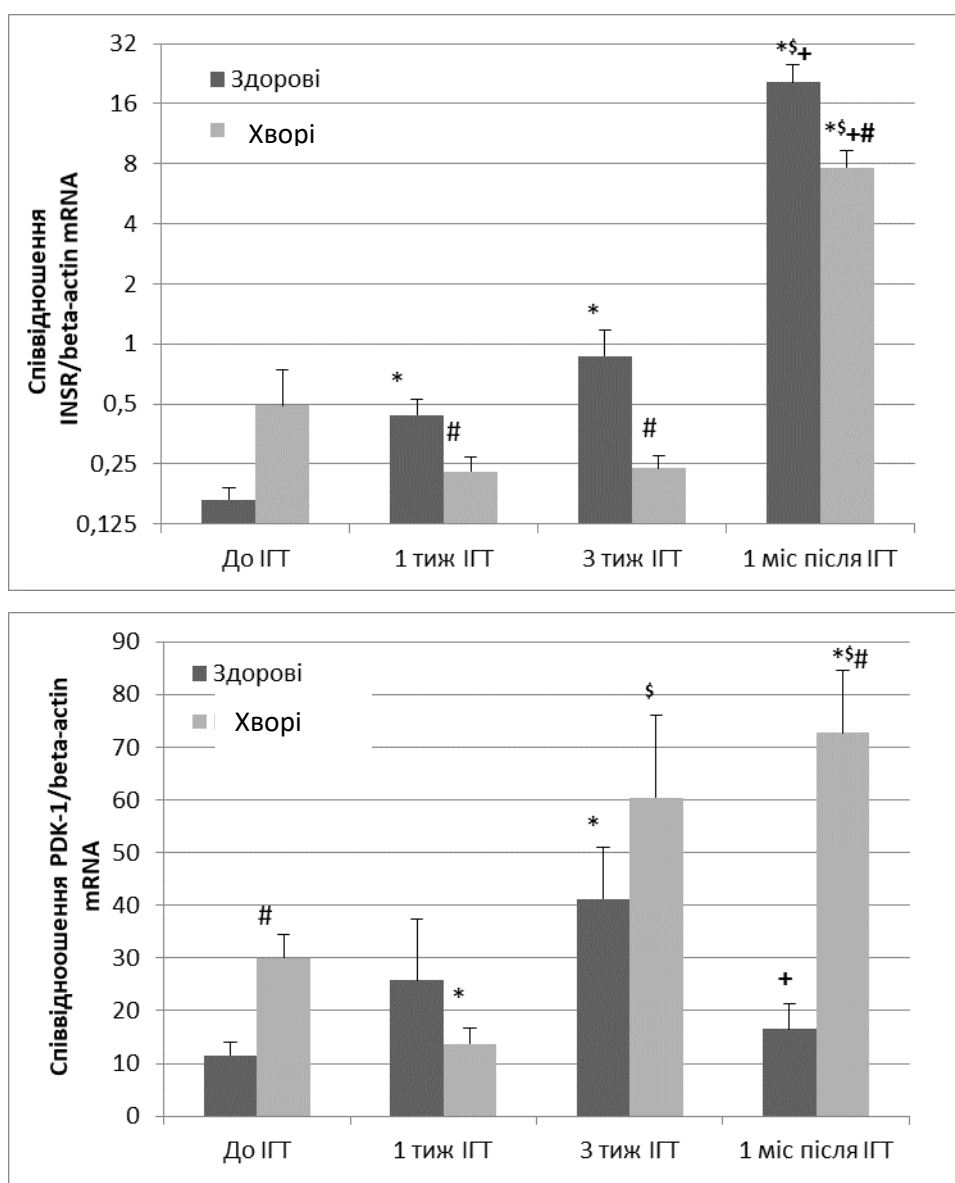


Рис. 8.23. Експресія мРНК INSR (А) та PDK1 (В) у здорових та хворих осіб в динаміці ІГТ. *P<0.05 vs. вихідного рівня; \$P<0.05 vs. 1 тиж ІГТ; +P<0.05 vs. 3 тиж ІГТ; #P<0.05 vs. групи здорових.

У хворих (порівняно із здоровими) зростання SLC2 було в цілому менш виразним, а PDK1, INSR і KCNJ8 – відстроченим з максимумом через 1 місяць після впливу (див. рис. 8.23, 8.24). Таким чином, більш тривала транскрипційна активація HIF-1 α у групі хворих осіб призводила (і була необхідною) для поступового відновлення експресії генів-регуляторів вуглеводного метаболізму, зокрема, INSR та KCNJ8, та регулятора енергетичного метаболізму PDK1.

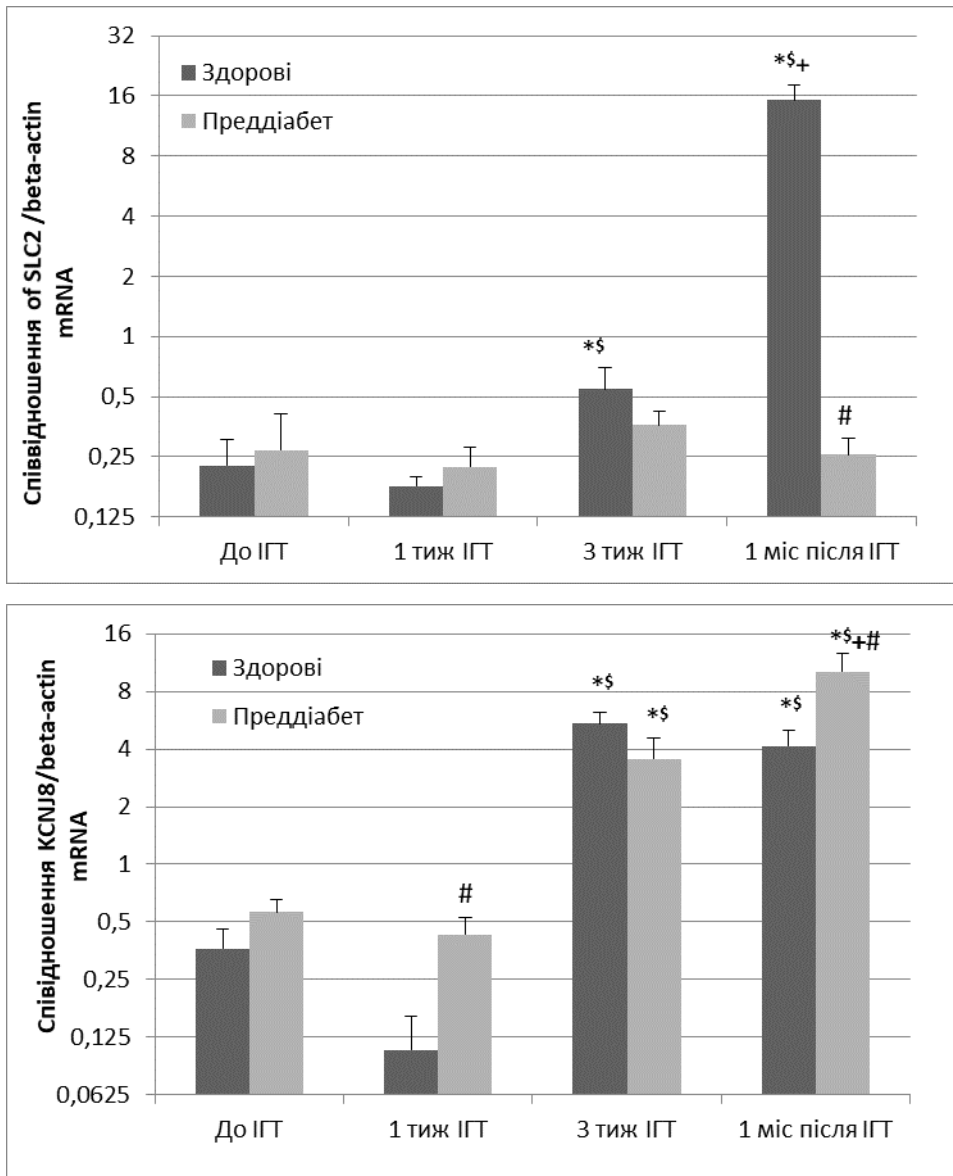


Рис. 8.24. Експресія мРНК SLC2 (А) і KCNJ8 (В) у здорових та хворих осіб в динаміці ІГТ. *P<0.05 vs. вихідного рівня; \$P<0.05 vs. 1 тиж ІГТ; +P<0.05 vs. 3 тиж ІГТ; #P<0.05 vs. групи здорових.

Одержані результати відповідають даним щодо пролонгованої підтримки гіперінсулінемії у групі хворих осіб, незважаючи на досягнуту нормалізацію глікемії, оскільки регулятори синтезу та рецепції інсуліну KCNJ8 і INSR проявляли відстрочену реакцію на вплив ІГТ.

Визначення експресії в плазмі крові HIF-1-залежного білка IGF-1 в динаміці впливу ІГТ показало, що у хворих з метаболічними розладами відтерміновувалася редукція показників у відстроченій стадії спостережень – періоді повної адаптації та деадаптації (рис. 8.25). Внаслідок цього у періоді деадаптації показники були на 74% вищими, ніж у здорових осіб ($P < 0,05$). Це підтверджує пролонговану транскрипційну активність HIF-1 та опосередкованої ним ланки компенсаторних механізмів в гіпоксичних умовах у хворих порівняно зі здоровими особами. Водночас, IGF-1 може виконувати замісну інсуліннезалежну регуляцію вуглеводного метаболізму [471,472,473,474,475], потреба в чому виникає внаслідок поглиблення дефіциту енергетичних субстратів при гіпоксичному навантаженні.

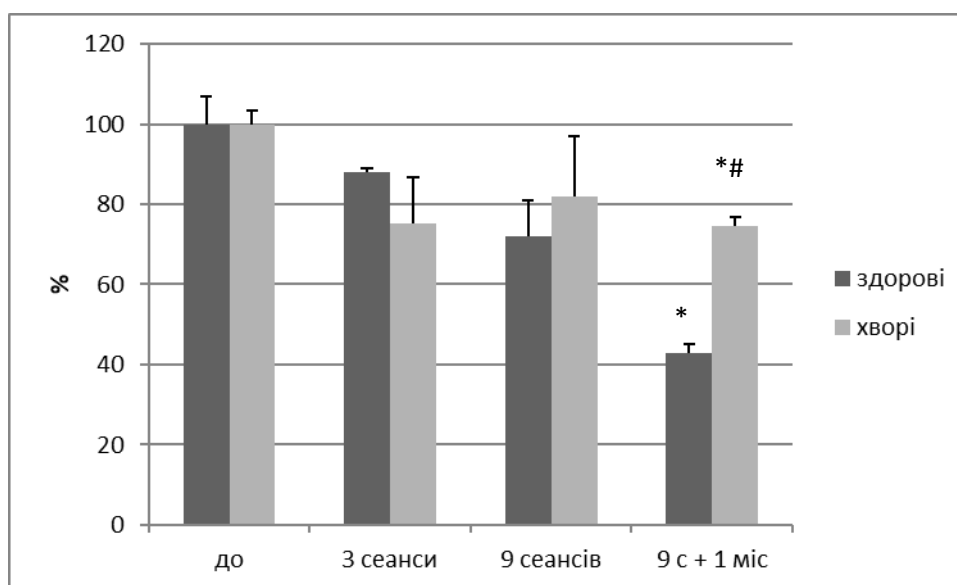


Рис. 8.25. Зміни рівня білка IGF-1 (у відсотках порівняно з вихідними показниками) в плазмі крові здорових і хворих з метаболічними порушеннями в динаміці ІГТ. * $P < 0,05$ vs. вихідного рівня; # $P < 0,05$ vs. групи здорових.

Дослідження експресії адипокіна лептину в динаміці ІГТ у хворих з метаболічними розладами продемонструвало інші цікаві закономірності (рис. 8.26). На відміну від прогресивної редукції показників у здорових осіб в динаміці впливу, у хворих спостерігали два періоди зростання показників: у гіпометаболічній фазі ($P < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями та групою здорових) та у фазі адаптації ($P < 0,05$ порівняно з групою здорових). В гіперметаболічній фазі значення знижувалися до рівня вихідних. З огляду на викладені вище припущення про залежність виникнення метаболічних розладів у неадаптованих людей від нестачі лептину, швидка HIF-1-залежна індукція останнього в гіпометаболічній фазі, а також відстрочене зростання експресії в адаптивній фазі (можливо, через відновлення лептин-залежної регуляції у хворих з метаболічним синдромом) може сприяти компенсації порушень ліпідного і вуглеводного метаболізму [477,479]. Показано, що центральна дія лептину здатна нормалізувати прояви експериментального цукрового діабету у щурів [478,470]. Водночас на клітинному рівні зменшення інсулінорезистентності внаслідок HIF-1-залежної індукції генів при дії гіпоксії, яку ми спостерігали, може відновлювати порушену чутливість до лептину [479]. Внаслідок цього лептин може сприяти відновленню еуглікемії при діабеті в гіпометаболічній та адаптивній фазі відповіді на гіпоксичні впливи.

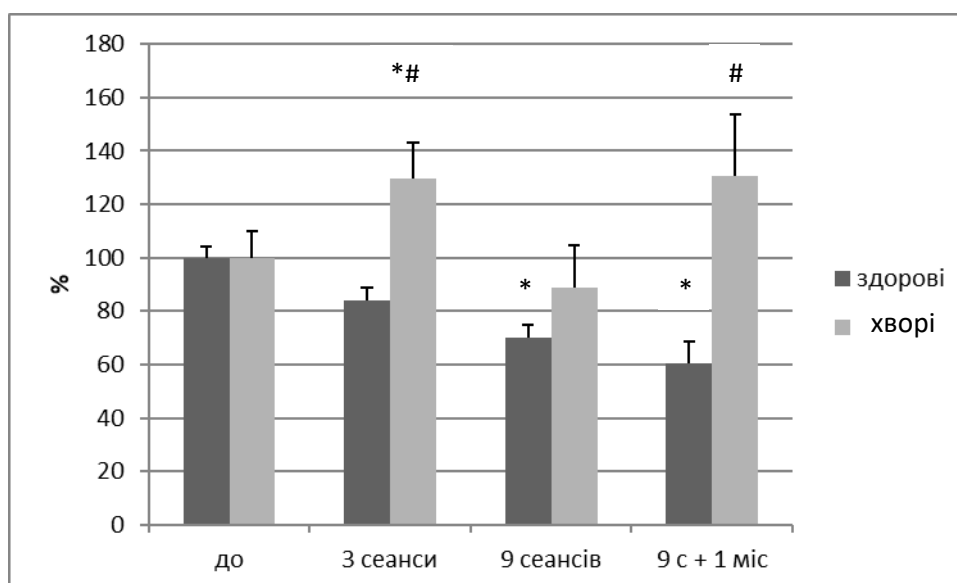


Рис. 8.26. Зміни рівня білка лептину в плазмі крові здорових і хворих з метаболічними порушеннями в динаміці ІГТ. *P<0.05 vs. вихідного рівня; #P<0.05 vs. групи здорових.

Одержані результати дозволяють надати рекомендації щодо застосування різних гіпоксичних режимів для таргетного впливу на гени-метаболічні регулятори, а також попередження і лікування розладів вуглеводного і ліпідного обміну за допомогою впливу високогірної, періодичної гіпоксії та комбінованих гіпоксичних режимів. Визначено параметри гіпоксичних впливів для оптимізації адаптації до високогірних умов, лікування і реабілітації хворих з метаболічними розладами, а також критерії ризику, продемонстровано клінічну ефективність розроблених гіпокситерапевтичних методів.

Основні результати розділу 8 опубліковані в таких статтях:

1. Effects of Intermittent Hypoxia Training on Leukocyte Pyruvate Dehydrogenase Kinase 1 (PDK-1) mRNA Expression and Blood Insulin Level in Prediabetes Patients / Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., **Portnichenko V.I.**, Xi L., Egorov E., Antoniuk-Shcheglova I., Naskalova S., Shatylo V.B. European Journal of Applied Physiology. 2019. Vol.119, No 3. P.813-823. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)* IF 3.02, Q1
2. Intermittent hypoxia/hyperoxia versus intermittent hypoxia/normoxia: Comparative study in prediabetes / Serebrovska T.V., Grib O.N., **Portnichenko V.I.**, Serebrovska Z.O., Egorov E., Shatylo V.B. // High Altitude Medicine and Biology. 2019. Vol. 20, No 4. P.383-391. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, статистичній обробці даних, аналізі отриманих результатів та написанні статті)* IF 1,43, Q2
3. IGF-1-залежні протекторні механізми при гіпоксії та експериментальному діабеті / Портніченко А.Г., Василенко М.І., Лапікова-Бригінська Т.Ю., Бабічева В.В., Портніченко Г.В., Колчева М.Г., **Портніченко В.І.** // Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т.3, №7. С.243-

246. *(Здобувач брав участь у проведенні експерименту, статистичній обробці даних, аналізі отриманих результатів та написанні статті)*
4. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression / Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Drevytska T.I., **Portnichenko V.I.**, Xi L., Egorov E., Gavalko A.V., Naskalova S., Chizhova V., Shatylo V.B. // Experimental Biology and Medicine 2017. Vol. 242, No 15. P.1542-1552. doi: 10.1177/1535370217723578. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)* IF 2,688, Q1.
 5. Интервальная гипоксия как метод лечения предиабета: роль кислородзависимых транскрипционных факторов / Серебровская Т.В., Шатило В.Б., Портниченко А.Г., Древицкая Т.И., Егоров Е., **Портниченко В.И.** // Кислород и свободные радикалы: Сб. матер. Междунар. науч.-практ. конф. / отв. ред. В. В. Зинчук. Гродно: ГрГМУ, 2016. С.152-156. *(Здобувач брав участь у плануванні експерименту, статистичній обробці даних, аналізі отриманих результатів та написанні статті)*
 6. **Портніченко В.І.**, Портниченко А.Г. Гіпоглікемічна реакція при адаптації та деадаптації до високогір'я // Патологія. 2008. Т.5, №3. С.59-60. *(Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)*
 7. Портниченко А.Г., **Портніченко В.І.**, Василенко М.І. Спосіб гіпоксичної індукції протекторних білків. Патент на корисну модель № 142852. Заявка u202001314 від 27.02.2020. Патент опубліковано 25.06.2020, бюл. № 12/2020. *(Здобувач брав участь у розробці та написанні заявки)*
 8. Портниченко А.Г., **Портніченко В.І.** Спосіб немедикаментозної корекції метаболічних порушень. Патент на корисну модель № 144126. Заявка

u201912247 від 26.12.2019. Патент опубліковано 10.09.2020,
бюл. № 17/2020. *(Здобувач брав участь у розробці та написанні заявки)*

9.1. МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМ ДИХАННЯ ТА КРОВООБІГУ

Система дихання та кровообігу організму розглядається як керована динамічна система, що описується диференціальними рівняннями щодо напружень респіраторних газів (кисню, вуглекислоти та азоту) при транспорті та масообміні газів в структурах організму – дихальних шляхах, альвеолярному просторі, крові легневих та тканинних капілярів, в артеріальній та змішаній венозній крові, в рідинах органів і тканин. Керування системою здійснюється виконавчими органами саморегуляції – дихальними, серцевим та гладенькими м'язами судин, чим забезпечується оптимальний по відношенню до деякого критерію якості регуляції режим вентиляції, об'ємної швидкості системного та регіонального (тканинного) кровообігу. При математичному моделюванні системи збурення на систему імітується зміною зовнішніх (барометричний тиск, склад дихальної суміші) та внутрішніх (окремі патології, швидкість утилізації кисню при окислювальних процесах тощо) умов.

Нехай p_1, p_2, p_3 - відповідно парціальний тиск кисню, вуглекислого газу та азоту в дихальній суміші та

$$p_1 + p_2 + p_3 = B, \quad (1)$$

де B – атмосферний тиск.

Позначимо через p_{jD}, p_{jA} – парціальний тиск кисню ($j=1$), вуглекислого газу ($j=2$) та азоту ($j=3$) в дихальних шляхах (другий нижній індекс D) та альвеолярному просторі (A); а через $p_{jCL}, p_{ja}, p_{jct}, p_{ji}, p_{jv}$ – напруження респіраторних газів в крові легневих капілярів (CL), тканинних капілярів (ct_i), органів (i), в артеріальній (a) та змішаній венозній крові (\bar{v}). В математичній моделі окремо виділено тканини мозку ($i=1$), серцевий м'яз ($i=2$), скелетні м'язи ($i=3$) та всі інші тканини ($i=4$). В залежності від задачі моделювання диференціацію тканин

можна задавати іншим чином. Використовуючи принципи нерозривності потоку та матеріального балансу, рівняння зміни парціальних тисків в альвеолярному просторі можна представити у вигляді:

$$\frac{dp_{jA}}{d\tau} = \frac{1}{V_L K_L} [K_L \dot{V} p_{jD} - G_{jA} - K_L V_L \frac{dV_L}{d\tau}], \quad (2)$$

$$G_{jA} = D_{jA} S_L (p_{jA} - p_{jCL}), j = \overline{1,3}, \quad (3)$$

де V_L - об'єм легенів, \dot{V} - вентиляція, D_{jA} - коефіцієнт проникності респіраторних газів через альвеолярно-капілярну мембрану, площа якої дорівнює S_L , а K_L - перевідний коефіцієнт.

Динаміку напружень кисню, вуглекислого газу та азоту в артеріальній крові відображають звичайні диференціальні рівняння:

$$\frac{dp_{1a}}{d\tau} = \frac{1}{V_a (\alpha_1 + \gamma Hb \frac{\partial \eta_a}{\partial p_{1a}})} [\alpha_1 Q (p_{1CL} - p_{1a}) + \gamma Hb Q (\eta_{LC} - \eta_a)], \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \frac{dp_{2a}}{d\tau} = & \frac{1}{V_a (\alpha_2 + \gamma Hb (1 - \eta_a) \frac{\partial z_a}{\partial p_{2a}} + \gamma_{BH} BH \frac{\partial z_a}{\partial p_{2a}})} [\alpha_2 Q (p_{2CL} - p_{2a}) + \\ & + Q \gamma_{BH} BH (z_{CL} - z_a) + (1 - \eta_{CL}) \gamma Hb Q z_{CL} - (1 - \eta_a) \gamma Hb Q z_a], \end{aligned} \quad (5)$$

$$\frac{dp_{3a}}{d\tau} = \frac{1}{\alpha_3 V_a} [\alpha_3 Q (p_{3CL} - p_{3a})], \quad (6)$$

де Q – об'ємна швидкість системного кровотоку; $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ - коефіцієнти розчинності газів в плазмі крові; Hb, BH – концентрації гемоглобіну та бікарбонатів в артеріальній крові; γ - коефіцієнт Гюфнера, що характеризує гематокрит крові, а ступінь насичення гемоглобіну киснем визначається співвідношеннями:

$$\eta_a = 1 - 1,75 \exp(-0,052 m_a p_{1a}) + 0,75 \exp(-0,12 m_a p_{1a}), \quad (7)$$

$$m_a = 0,25(pH_a - 7,4) + 1, \quad (8)$$

$$pH_a = 6,1 + \lg \frac{BH}{\alpha_2 p_{2a}}. \quad (9)$$

Функція Z_a визначається формулою

$$Z_a = \frac{P_{2a}}{P_{2a} + 35}. \quad (10)$$

Артеріальна кров розподіляється серед органів та тканин з об'ємними швидкостями Q_i , $i = \overline{1, m}$ (m – кількість тканинних регіонів):

$$Q = \sum_{i=1}^m Q_i. \quad (11)$$

Рівняння, що описують динаміку напружень респіраторних газів в крові тканинних капілярів, враховують обмін потоками газів через мембрану, що розділяє кров та тканинну рідину. Ними є:

$$\frac{dp_{1ct_i}}{d\tau} = \frac{1}{V_{ct_i} (\alpha_1 + \gamma Hb \frac{\partial \eta_{ct_i}}{\partial p_{1ct_i}})} [\alpha_1 Q_i (p_{1a} - p_{1ct_i}) + \gamma Hb Q_i (\eta_a - \eta_{ct_i}) - G_{1t_i}], \quad (12)$$

$$\begin{aligned} \frac{dp_{2ct_i}}{d\tau} = & \frac{1}{V_{ct_i} (\alpha_2 + \gamma Hb (1 - \eta_{ct_i}) \frac{\partial z_{ct_i}}{\partial p_{2ct_i}} - \gamma_{BH} BH \frac{\partial z_{ct_i}}{\partial p_{2ct_i}})} [\alpha_2 Q_i (p_{2a} - p_{2ct_i}) + \\ & + Q_i BH \gamma_{BH} (z_a - z_{ct_i}) + (1 - \eta_a) \gamma Hb Q_i z_a - (1 - \eta_{ct_i}) \gamma Hb Q_i z_{ct_i} - G_{2t_i}], \end{aligned} \quad (13)$$

$$\frac{dp_{3ct_i}}{d\tau} = \frac{1}{\alpha_3 V_{ct_i}} [\alpha_3 Q_i (p_{3a} - p_{3ct_i}) - G_{3t_i}], \quad i = \overline{1, m}, \quad (14)$$

$$\text{де } G_{jt_i} = \alpha_{jt_i} S_{t_i} (p_{jct_i} - p_{jt_i}), \quad j = \overline{1, 3}, \quad (15)$$

α_{jt_i} - коефіцієнти розчинності респіраторних газів в тканинній рідині, відповідно, а S_{t_i} - площа поверхні газообміну між кров'ю та тканинною рідиною в регіоні t_i .

Зміна напружень газів в тканинних регіонах здійснюється згідно з рівняннями:

$$\frac{dp_{1t_i}}{d\tau} = \frac{1}{V_{t_i}(\alpha_{1t_i} + \gamma_{Mb} Mb \frac{\partial \eta_{t_i}}{\partial p_{1t_i}})} (G_{1t_i} - q_{1t_i}), \quad (16)$$

$$\frac{dp_{2t_i}}{d\tau} = \frac{1}{\alpha_{2t_i} V_{t_i}} (G_{2t_i} + q_{2t_i}), \quad (17)$$

$$\frac{dp_{3t_i}}{d\tau} = \frac{1}{\alpha_{3t_i} V_{t_i}} G_{3t_i}, \quad (18)$$

де Mb – міоглобін в тканині, а q_{1t_i} - швидкість утилізації кисню в обмінних процесах в тканинному регіоні t_i , q_{2t_i} - швидкість продукування вуглекислоти; при цьому

$$q_{2t_i} = \sigma q_{1t_i}, \quad (19)$$

де σ - дихальний коефіцієнт.

Кров, що витікає з капілярного русла кожного із регіонів, збирається в системному венозному руслі й динаміка напружень респіраторних газів в змішаній венозній крові описується рівняннями

$$\frac{dp_{1v}}{d\tau} = \frac{1}{V_v(\alpha_1 + \gamma Hb \frac{\partial \eta_v}{\partial p_{1v}})} [\alpha_1 (\sum_{i=1}^m Q_i p_{1ct_i} - Q p_{1v}) + \gamma Hb (\sum_{i=1}^m Q_i \eta_{ct_i} - Q \eta_v)], \quad (20)$$

$$\begin{aligned} \frac{dp_{2v}}{d\tau} = & \frac{1}{V_v(\alpha_2 + \gamma Hb(1-\eta_v) \frac{\partial z_v}{\partial p_{2v}} + \gamma_{BH} BH \frac{\partial z_v}{\partial p_{2v}})} [\alpha_2 (\sum_{i=1}^m Q_i p_{2ct_i} - Q p_{2v}) + \\ & + \gamma Hb (\sum_{i=1}^m Q_i (1-\eta_{ct_i}) z_{ct_i} - (1-\eta_v) Q z_v) + \\ & + \gamma_{BH} BH (\sum_{i=1}^m Q_i z_{ct_i} - Q z_v)], \end{aligned} \quad (21)$$

$$\frac{dp_{3v}}{d\tau} = \frac{1}{V_v \alpha_3} [\sum_{i=1}^m \alpha_3 p_{3ct_i} Q_i - \alpha_3 p_{3v} Q]. \quad (22)$$

Складовою частиною функціональної системи дихання та кровообігу є підсистема регуляторних механізмів, що здійснюють стабілізацію кисневих, вуглекислотних та азотних режимів в організмі при дії збурень на систему. Математичний аналіз вищенаведеної моделі свідчить, що стабілізація режимів респіраторних газів настає, коли виконуються умови:

$$\begin{aligned} G_{1t_i} - q_{1t_i} &= 0, \\ G_{2t_i} + q_{2t_i} &= 0 \\ G_{3t_i} &= 0. \end{aligned} \tag{23}$$

для всіх $i = \overline{1, m}$ одночасно.

Тому, коли ставиться задача стабілізації як задача керування динамічною системою, умови (23) і визначають термінальну множину, на яку потрібно вивести рівні напружень газів в тканинах.

Активними параметрами регуляції вважаються об'ємна швидкість системного (Q) і тканинних (Q_{t_i} , $i = \overline{1, m}$) кровотоків та легенева вентиляція (\dot{V}), які забезпечуються роботою м'язів серця, гладеньких м'язів судин та дихальними м'язами.

Збурення на функціональну систему дихання та кровообігу імітується на моделі зміною барометричного тиску та якісного складу дихальної суміші (збурення зовнішнього середовища) і швидкостями утилізації кисню в кожному окремому тканинному регіоні чи органі (t_i) (збурення внутрішнього середовища).

Аналіз математичної моделі показує, що зміна умов життєдіяльності людини в тій чи іншій мірі призводить до зміни темпів розвитку гіпоксії, яка супроводить організм людини на протязі всього її життя.

При постановці задачі саморегуляції основної функції системи дихання та кровообігу слушним є задання (вибір) критерію оцінки параметрів регуляції в процесі стабілізації функціонального стану організму. В математичній моделі прийнято, що оптимальними є такі величини Q , Q_{t_i} та \dot{V} , які доставляють мінімум функціоналу на траєкторіях зміни напружень газів

$$I = \int_{\tau_0}^T [\rho_1 \sum_{t_i} \lambda_{t_i} (G_{1t_i} - q_{1t_i})^2 + \rho_2 \sum_{t_i} \lambda_{t_i} (G_{2t_i} + q_{2t_i})^2 + \rho_3 \sum_{t_i} \lambda_{t_i} G_{3t_i}^2] d\tau, \quad i = \overline{1, m}, \quad (24)$$

де ρ_1, ρ_2, ρ_3 - коефіцієнти, що характеризують чутливість окремого цілісного організму до гіпоксії, гіперкапнії та надлишкової концентрації азоту, а λ_{t_i} - функціонально-структурні параметри, які визначають життєву важливість органу чи тканини. При моделюванні прийнято, що

$$\lambda_{t_i} = \varphi \left(\frac{V_{ct_i}}{V_{t_i}} \right). \quad (25)$$

Виходячи з (25), тканини серцевого м'язу, мозку, печінки, нирок реагують на гіпоксію більш гостро, оскільки при незначній, в порівнянні зі скелетними м'язами, кістковою та жировою тканинами, масі вони омиваються значно більшим об'ємом крові.

9.2 Гіпометаболізм – необхідна умова стабілізації кисневих режимів організму при гіпоксії

Модель функціональної системи дихання та кровообігу, що сформульована вище у вигляді задачі оптимального керування динамічною системою транспорту й масообміну респіраторних газів в організмі, надалі розглядається як математичний об'єкт, який повинен задовольняти певним умовам, а саме:

- існує і при тому єдиний розв'язок задачі Коші для системи звичайних диференціальних рівнянь, що описують транспорт та масообмін газів в організмі на всьому часовому проміжку моделювання;

- виходячи з природи фізичних величин, парціальні тиски та напруження газів повинні бути невід'ємними та обмеженими зверху;
- стаціонарні розв'язки системи рівнянь асимптотично стійкі;
- динамічна система керована, тобто в множині допустимих керувань \dot{V} , Q , Q_{t_i} , $i = \overline{1, m}$ існують керування, які переводять збурену систему на термінальну множину M .

Виконуючи математичний аналіз розв'язків системи, можна встановити, що єдиний додатний і обмежений розв'язок системи існує при умові, що

$$\lim_{p_i \rightarrow +0} \eta = 0, \quad (26)$$

$$\lim_{p_{t_i} \rightarrow +0} q_{t_i} = 0, \quad i = \overline{1, m}. \quad (27)$$

Вираз для функції η (7) свідчить, що умова (26) виконується. Виконання умови (27) слід вимагати. Вираз (27) відображає не що інше, як гіпометаболізм – на монотонно спадних послідовностях напружень кисню в тканинних рідинах, границею яких є $+0$, швидкості утилізації кисню в них повинні складати монотонно спадні послідовності, границею яких є також $+0$.

Вимога (27) може сприйматися неоднозначно фахівцями в області фізіології. Дійсно, відомо, що ведення будь-якого виду діяльності потребує затрат енергії. Енергія – величина фізична, і в організмі людини вона виділяється при біохімічних процесах, невід'ємною частиною яких є окислення енергетичного субстрату. Здавалося б, що кожен вид діяльності визначеної інтенсивності потребує відповідної і при тому сталої кількості енергії, і тому швидкість утилізації кисню при окисленні повинна б бути сталою величиною, незалежно від того які запаси кисню є в тканинному резервуарі та в крові, що його омиває. В той же час відомо, що напруження кисню в структурах організму – величини невід'ємні та

$$0 \leq p_{1ct_i} < p_{1a} < p_l, \quad (28)$$

де p_l – парціальний тиск кисню в дихальній суміші. Крім того, $p_l(h)$, де h – висота над рівнем моря, – функція спадна, і в умовах високогір'я вміст кисню в

повітрі, що вдихає людина, може складати від 29% до 4% від значення барометричного тиску на рівні моря.

Тоді, легко бачити, що в припущенні

$$q_{l_{t_i}} = const$$

і умови (28) на високогір'ї, може наступити момент часу τ^* , коли

$$p_{l_{t_i}} \Big|_{\tau^*} = 0,$$

$$\text{а} \quad \frac{dp_{l_{t_i}}}{d\tau} \Big|_{\tau^*} < 0.$$

Це можливо при

$$\frac{q_{l_{t_i}}}{D_{l_{t_i}} S_{t_i}} > p_{l_{ct_i}},$$

що властиве для умов високогір'я. Але тоді $p_{l_{t_i}}$ переходить в область від'ємних значень, що неможливо з точки зору фізики процесу, а з точки зору математичного моделювання – некоректно.

Отже, умова (27) є необхідною умовою адекватності математичної моделі процесу, і гіпометаболізм – необхідна умова життєдіяльності організму на високогір'ї.

Природнім в таких умовах є припущення, що $q_{l_{t_i}}(\tau)$ є функцією від напруження кисню в тканинному резервуарі або від зв'язаного з ним диференціальним рівнянням напруження кисню в крові, що омиває цей тканинний резервуар. Ця функція може бути як лінійною, так і нелінійною. Експериментально ця залежність не досліджувалась. Однак відомо, що більшість відомих залежностей біохімічних та біофізичних параметрів має вигляд s -кривих. Прикладом є крива оксигенації гемоглобіну. Тому в математичну модель функціональної системи дихання та кровообігу введена функція

$$q_{l_{t_i}}(\tau) = q_{l_{t_i}}^o \left(\frac{\eta_{ct_i}(\tau)}{\eta_{ct_i}^o} \right)^2, \quad (29)$$

де $q_{l_{t_i}}^o$ - швидкість утилізації кисню для даного рівня робочого навантаження при атмосферному тиску на рівні моря, а $\eta_{ct_i}^o$ - ступінь оксигенації гемоглобіну в

крові тканинних капілярів при цій же інтенсивності роботи в умовах барометричного тиску на рівні моря.

Функція $q_{l_i}(\tau)$, що задана виразом (29), задовольняє умові (27), і введення її в математичну модель робить задачу прогнозування функціонального стану людини під час роботи на високогір'ї цілком коректною.

Комп'ютерний аналіз математичної моделі (див. додаток А) при умові, що в дихальній суміші є 10% O_2 , а також з урахуванням компенсаторних реакцій систем зовнішнього дихання (збільшення величини вентиляції легень) та кровообігу (збільшення хвилинного об'єму крові) показує, що на 5-й хвилині перехідного процесу встановлюються такі кисневі режими організму:

— при $q_l = 0,258$ л/хв. = const

$p_{lA} = 45$ мм рт. ст., $p_{l\alpha} = 45$ мм рт. ст.,

p_{l_i} (мозок) = 31 мм рт. ст., p_{l_i} (серцевий м'яз) = 27 мм рт. ст.,

p_{l_i} (скелетні м'язи) = 27 мм рт. ст.;

— при q_{l_i} , що змінюється згідно (29)

$p_{lA} = 48$ мм рт. ст., $p_{l\alpha} = 47$ мм рт. ст.,

p_{l_i} (мозок) = 32 мм рт. ст., p_{l_i} (серцевий м'яз) = 28 мм рт. ст.,

p_{l_i} (скелетні м'язи) = 30 мм рт. ст.

При цьому на 5-й хвилині процесу q_l встановлюється на рівні 0,2316 л/хв.

Наведені результати комп'ютерного аналізу математичної моделі свідчать, що гіпометаболізм – один із потужних механізмів регуляції функціонального стану при високогірній гіпоксії. Результати комп'ютерних досліджень моделі при більш жорстоких умовах високогір'я (4%-6% O_2 в дихальній суміші) показують, що q_{l_i} відповідно до (29) суттєво знизиться, а це означає, що організм людини в таких умовах не зможе виконувати інтенсивних робіт без компенсаційної допомоги ззовні.

Звичайно, введені в модель формули (29) не розкривають природи гіпометаболізму на біохімічному та молекулярному рівні, як і не розкривають природу інформаційного забезпечення його як механізму регуляції й компенсації

гіпоксії. В той же час формули (29) дають змогу підтвердити правомірність розгляду гіпометаболізму як одного із регуляторів стабілізації функціонального стану при гіпоксії.

Гіпометаболізм розвивається в організмі також при періодично або постійно діючому збуренні.

Відомо, що при утилізації кисню в тканині звільняється не тільки енергія, необхідна для здійснення безпосередніх функцій органу, тканини, підсистем, але й інші види енергій, перш за все тепла. Тому можна вважати, що

$$q_{1i} = q_{1i}^{av} + q_{1i}^h, \quad i = \overline{1, m}, \quad (30)$$

де q_{1i}^{av} - частина швидкості утилізації кисню, що забезпечує виконання безпосередньої функції тканини, а q_{1i}^h - тепла складова швидкості утилізації кисню в органі або тканині.

Експериментальні дані свідчать, що для кожного окремого виду діяльності визначеної інтенсивності

$$q_{1i}^{av} = \text{const}, \quad i = \overline{1, m}, \quad (31)$$

в той час, коли з досвідом краща організація функції може забезпечити суттєве зменшення q_{1i}^h . При математичному моделюванні цього процесу можна використати співвідношення

$$q_{1i}^h(\tau) = q_{1i}^{h_0} + q_{1i}^{h_0} e^{-\sigma\tau}, \quad (32)$$

де $q_{1i}^{h_0}$ - відповідає швидкості утилізації кисню, необхідної для підтримання теплового балансу організму, а $q_{1i}^{h_0}$ - частина швидкості утилізації кисню, що використовувалася для виробництва тепла в неадаптованому до періодичних чи постійно діючих збурень організмі; σ - індивідуальний коефіцієнт адаптації до гіпоксії.

При моделюванні цілком слушним може бути припущення, що σ є функцією від $\eta_{ct_i}(\tau)$ в стійкому стаціонарному режимі організму, що набув адаптації до гіпоксії. В цьому разі формули (30)-(32) уточнюють (29) для умов і гіпоксії навантажень та гіпоксії високогір'я.

Комп'ютерний аналіз моделей показує, що другий доданок в (32) зменшується при адаптації до гіпоксії високогір'я, отже зменшується швидкість утилізації кисню в цілісному організмі. Механізми регуляції системи дихання та кровообігу згідно з моделлю самоорганізації основної функції дихання зреагують на зменшення q_l і відповідно зменшать величини альвеолярної вентиляції та об'ємної швидкості системного кровотоку, відповідно до величин q_{li} , $i = \overline{1, m}$, і відбудеться перерозподіл й системного кровотоку серед органів та тканинних резервуарів. Очевидно, що цей механізм адаптації дозволяє знизити зусилля регуляторних механізмів та розширити їх ресурси.

9.3. Математичні моделі оцінки рівня глікемії при тестовому підйомі глюкози у крові.

1. Базова математична модель системи регулювання рівня цукру в крові.

Для прояснення тонких механізмів регуляції і їх місця в загальному глюкозному балансі модель, як правило, має складну структуру і представляється відповідною математичною конструкцією. Але для оцінки впливу різних збурень на одну координату, яка спостерігається, (концентрацію глюкози в крові) і для використання моделей в контурі керування використовують спрощені варіанти, що описують глюкозо-інсулінові зв'язки.

Так якщо позначити c_g - концентрацію глюкози в крові у відхиленнях від середнього фізіологічного рівня натщесерце в мг%; а c_i - концентрацію інсуліну в крові у відхиленнях в мк од/мл; v – швидкість інфузії інсуліну (зовнішнє керування), u - швидкість інфузії глюкози (зовнішнє керування), то найпростіший зв'язок можна описати системою диференціальних рівнянь:

$$\frac{dc_g}{d\tau} = -a_{11}c_g - a_{12}c_i - b_1u ,$$

(1)

$$\frac{dc_i}{d\tau} = a_{21}c_g - a_{22}c_i + b_2v ,$$

де $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}, b_1, b_2$ - параметри моделі.

Перше рівняння системи (1) описує динаміку змін рівня глюкози в крові, яка є результатом збалансованих процесів доставки глюкози в кров і утилізації її в різних тканинах і органах. Перший член $-a_{11}u$ в рівнянні відповідає гомеостатичній функції печінки, яка полягає або в підсиленні процесів гліколізу, що супроводжується виділенням нею глюкози в кров при рівні глюкози в крові менше норми (гіпоглікемія); очевидно, $-a_{11}c_g > 0$, $\frac{dc_g}{d\tau} > 0$, або в підсиленні інтенсивності процесів, що забезпечують синтез глікогена, якщо рівень глюкози вище норми (гіперглікемія), а значить $-a_{11}c_g < 0$ та $\frac{dc_g}{d\tau} < 0$.

Другий член правої частини першого рівняння $a_{21}c_i$ відповідає внеску гормональних факторів (інсуліну), що сприяє нормалізації рівня цукру в крові в умовах гіпер- або гіпоглікемії.

В другому рівнянні системи (1) перший член $-a_{21}u$ - представляє швидкість секреції цукрознижуючого гормону інсуліна при гіперглікемії або групи гормонів, що сприяють збільшенню глікемії при гіпоглікемії. Член рівняння $-a_{22}c_i$ - моделює швидкість використання гормонів в метаболізмі, швидкість їх видалення з кровоносного русла.

Рівняння системи (1) не можуть претендувати на повноту опису системи регуляції глікемії, так як не враховують множину нейроендокринних механізмів, регулюючих вуглеводний баланс, але цілком достатні для апроксимації глікемічних кривих і для характеристики процесів зростання та спаду рівня цукру в крові під впливом зовнішніх збурень.

1.1. Ідентифікація параметрів. Для визначення параметрів моделей, як правило, використовують експериментальні дані, що одержані при оцінці динаміки глюкози і інсуліну на фоні глюкотолерантного теста (внутрішня інфузія глюкози з постійною швидкістю 10 мг/кг/хв протягом 60 хв. та

внутрішній ін'єкція інсуліну із швидкістю 400 мл од/хв протягом 60 хв діабетичному організму). В результаті ідентифікації одержані наступні числові значення параметрів:

$$a_{11} = 0,002833 \frac{1}{\text{хв}}, \quad a_{12} = 0,0333 \frac{\text{мг}\% \cdot \text{мл}}{\text{мкодхв}},$$

$$a_{21} = 0,0008333 \frac{\text{мкод} / \text{мл}}{\text{мг}\% \cdot \text{хв}}, \quad a_{22} = 0,03833 \frac{1}{\text{хв}},$$

$$b_1 = 0,0833 \frac{\text{мг}\%}{\text{мг}}, \quad b_2 = 0,004166 \frac{\text{мкод} / \text{мл}}{\text{мгод}}.$$

При діагностичному обстеженні пацієнта використовуються результати перорального теста толерантності до глюкози (ПТТГ) і визначаються індивідуальні значення коефіцієнтів моделі (1). Так як при ПТТГ проводиться три заміри рівня цукру в крові, то система (1) зводиться до системи рівнянь

$$\frac{d\bar{c}_g}{d\tau} = -a_{11}(\bar{c}_g - c_g^H) - a_{12}(\bar{c}_i - c_i^H) + G(\tau),$$

(2)

$$\frac{d\bar{c}_i}{d\tau} = a_{21}(\bar{c}_g - c_g^H) - a_{22}(\bar{c}_i - c_i^H) + H(\tau),$$

де \bar{c}_g , \bar{c}_i - поточні рівні глюкози та 'узагальненого' гормону в крові, c_g^H , c_i^H - середній фізіологічний рівень глюкози та 'узагальненого' гормону в крові, взятого на голодний шлунок, впроголодь, $G(\tau)$, $H(\tau)$ - функції, що описують надходження глюкози та гормональних препаратів у кров, відповідно.

Поняття 'узагальнений гормон' вводиться для того, щоб в рамках моделі (2) пояснити її працездатність в умовах гіпоглікемії, яка може настати при зниженні концентрації цукру нижче рівня c_g^H .

В даному випадку $H(\tau) = 0$ (зовнішні гормональні збурення), а

$$G(\tau) = \begin{cases} v, & 0 \leq \tau \leq t \\ 0, & \tau > t, \end{cases} \quad (3)$$

де v - швидкість надходження глюкози в судинне русло, t - тривалість збурення.

Як правило, однозначна ідентифікація моделі (2) неможлива, так як відсутні заміри інсуліну. модель (2) із-за цього зводиться до еквівалентного диференціального рівняння другого порядку відносно $\bar{c}_g - c_g^H = c_g$.

Маємо

$$\ddot{c}_g + (a_{11} + a_{22}) \dot{c}_g + (a_{12}a_{21} + a_{11}a_{22}) c_g = a_{22} G(\tau) \quad (4)$$

Позначаємо

$$a_{11} + a_{22} = a_1, \quad a_{12}a_{21} + a_{11}a_{22} = a_2, \quad a_{22} = k,$$

(4) записується у вигляді:

$$\ddot{c}_g + a_1 \dot{c}_g + a_2 c_g = k G(\tau) \quad (5)$$

Зауваження. В правій частині (5) повинен бути член $k_1 \frac{dG(\tau)}{d\tau}$. Так як згідно з (3)

він рівний 0 за винятком точки $\tau = t$, то при знаходженні рішення (5) з його врахуванням необхідно було б ідентифікувати чотири коефіцієнти, що неможливо здійснити при трьох експериментальних точках ПТТГ.

Неврахування члена $k_1 \frac{dG(\tau)}{d\tau}$ в рівнянні (5) рівносильне рішення (5) майже всюди за винятком точки $\tau = t$.

Тим не менше в (5) невідомі три коефіцієнти a_1, a_2, k . Якщо врахувати, що із трьох замірів ПТТГ один використовується для знаходження довільних постійних в розв'язки диференціального рівняння, то для визначення a_1, a_2, k не достає одної умови. Тому коефіцієнт k прийнято оцінювати по очікуваному підйому рівня глікемії при відсутності утилізації і виведення з організму введеної при ПТТГ глюкози. При таких припущеннях процес "наповнення" глюкозного простору глюкозою, що вводиться, описується рівнянням (5) при $a_1 = a_2 = 0$.

В такому випадку величина підйому рівня глікемії над вихідним, що викликаний прийомом тестової дози глюкози $D = vt$, обчислюється за формулою

$$\Delta c_g = 0,5 k vt^2 \quad (6)$$

З іншого боку при відсутності утилізації та виведення глюкози з організму

$$\Delta c_g = 100 \frac{D}{Q}. \quad (7)$$

В (6), (7) Δc_g вимірюється в мг%, доза D в грамах, об'єм Q , в якому одержуємо

$$k = 200 \nu / DQ, \quad (8)$$

де ν вимірюється 1 г/кг/год, або з врахуванням маси

$$\nu = \frac{1}{60} \left(\frac{1}{\text{хв} \cdot \text{кг}} \right) \cdot P [\text{кг}].$$

Так як $Q = \gamma P$, P – вага тіла, маємо

$$k = 3,33 / D\gamma \quad (9)$$

В літературі прийнято, що γ для організму людини дорівнює 0,4.

Коефіцієнти a_1 і a_2 ідентифікуються згідно з результатами ПТТГ з використанням розв'язку рівняння (5). Вид розв'язку залежить від коренів характеристичного рівняння

$$d^2 + a_1 d + a_2 = 0 \quad (10)$$

Якщо

$$d_{1,2} = -\frac{a_1}{2} \pm \sqrt{\frac{a_1^2}{4} - a_2}$$

має два різних кореня ($\sqrt{\frac{a_1^2}{4} - a_2} > 0$), то

$$c_g(\tau) = \begin{cases} \frac{d_2 k \nu}{a_1(d_2 - d_1)} e^{d_1 \tau} + \frac{d_1 k \nu}{a_2(d_2 - d_1)} e^{d_2 \tau} + \frac{k \nu}{a_2} & \text{при } 0 \leq \tau < t, \\ \frac{d_2 k \nu}{a_2(d_2 - d_1)} (1 - e^{-d_1 t}) e^{d_1 \tau} + \frac{d_1 k \nu}{a_2(d_2 - d_1)} (e^{-d_2 t} - 1) e^{d_2 \tau} & \text{при } \tau > t. \end{cases} \quad (11)$$

У випадку, коли $\frac{a_1}{4} - a_2 = 0$, корені кратні:

$$c_g(\tau) = \begin{cases} \frac{kv}{a_2} \left[1 - \left(1 + \frac{a_1}{2} \tau \right) e^{-\frac{a_1}{2} \tau} \right] & \text{при } 0 \leq \tau < t, \\ -\frac{kv}{a_2} e^{-\frac{a_1}{2} \tau} \left(1 + \frac{a_1}{2} \tau \right) + \frac{kv}{a_2} e^{-\frac{a_1}{2} (\tau-t)} \left[1 + \frac{a_1}{2} (\tau-t) \right] & \text{при } \tau > t. \end{cases} \quad (12)$$

Для комплексних коренів ($\frac{a_1^2}{4} - a_2 < 0$) маємо:

$$c_g(\tau) = \begin{cases} \frac{kv}{a_2} e^{\sigma_1 \tau} \left(-\cos \omega \tau + \frac{\sigma_1}{\omega} \sin \omega \tau \right) + \frac{kv}{a_2} & \text{при } 0 \leq \tau < t, \\ \frac{kv}{a_2} e^{\sigma_1 \tau} \left[-1 + \frac{1}{\omega} e^{-\sigma_1 \tau} (\sigma_1 \sin \omega t + \omega \cos \omega t) \right] \cos \omega \tau + & \text{при } \tau > t \\ + \frac{kv}{a_2} e^{\sigma_1 \tau} \left[\frac{\sigma_1}{\omega} - \frac{1}{\omega} e^{\sigma_1 t} (\sigma_1 \cos \omega t - \omega \sin \omega t) \right] \sin \omega \tau & \end{cases} \quad (13)$$

$$\text{В (13) } \sigma_1 = -\frac{a_1}{2}, \quad \omega = \frac{\sqrt{4a_2 - a_1^2}}{2}.$$

1.2. Методика визначення коефіцієнтів за допомогою номограми

При ПТТГ одержується три заміри концентрації цукру в крові :

- натщесерце - c_g^0 ;
- через одну годину після введення пероs 50 г глюкози - $\bar{c}_g^1(\tau_1)$;
- через дві години - $\bar{c}_g^2(\tau_2)$.

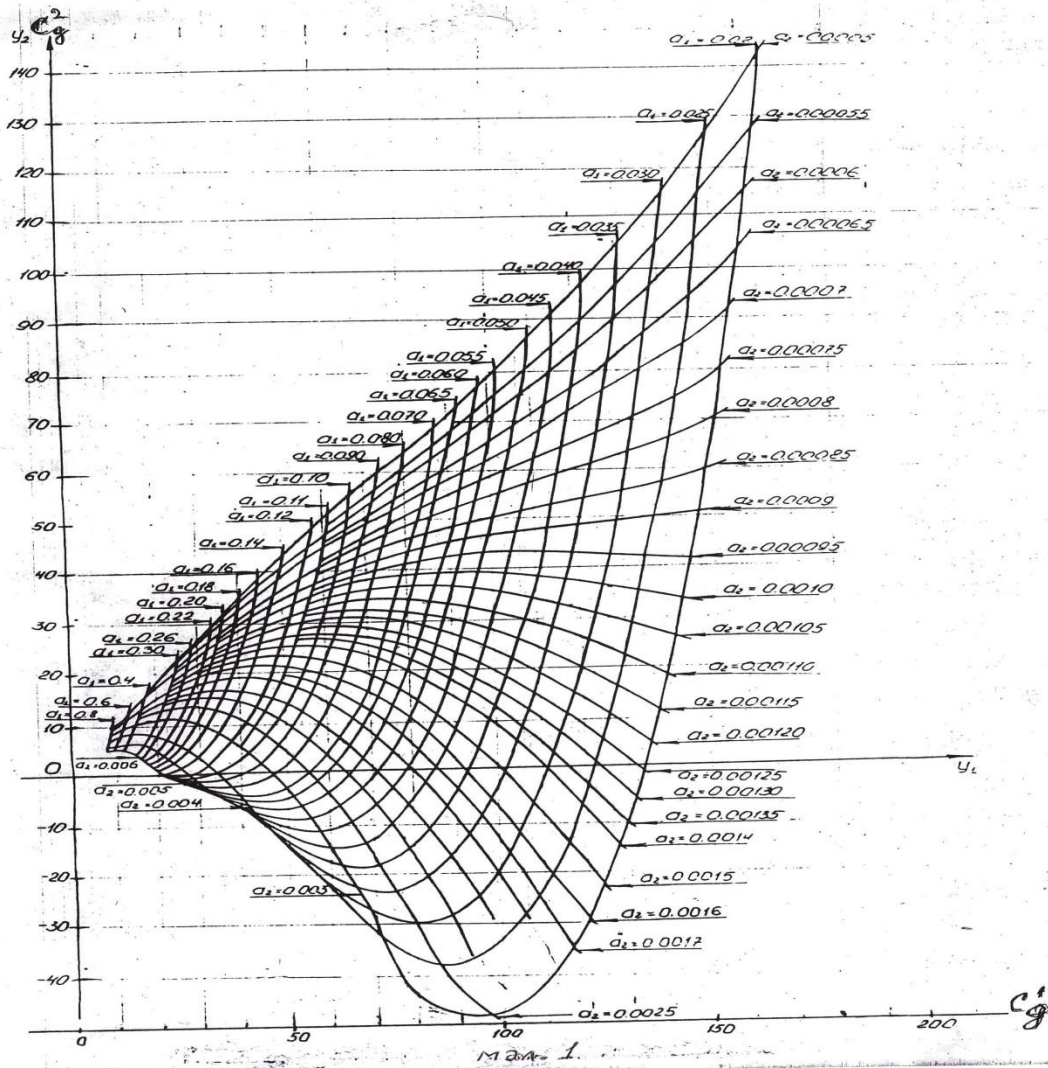
Оскільки рівняння моделі записані щодо відхилень від вихідного рівня, то виміряні при ПТТГ величини потрібно привести до такого ж виміру

$$c_g^1(\tau_1) = \bar{c}_g^1(\tau_1) - c_g^0; \quad c_g^2(\tau_2) = \bar{c}_g^2(\tau_2) - c_g^0.$$

Якщо $c_g^1 > 0$ і $c_g^2 > 0$, то використовуються співвідношення (11) або (12), якщо з них є від'ємні, - то (13), притому ті, які відповідають $\tau > t$, так як з прийнятими модельними припущеннями до моменту другого заміру через 1 годину $c_g(\tau)$ визначаються другими в (11), (12), (13) співвідношеннями.

Складаються відповідні системи трансцендентних рівнянь, з яких визначаються коефіцієнти a_1 та a_2 .

Рішення систем трансцендентних рівнянь дають змогу побудувати номограму, приведену на малюнку, з якої легко визначити самі коефіцієнти.



Для цього слід:

- три заміри рівня глікемії, одержані при ПТТГ слід звести до виду

$$c_g^1 = \bar{c}_g^1 - c_g^o, \quad c_g^2 = \bar{c}_g^2 - c_g^o;$$

- точка з координатами (c_g^1, c_g^2) наноситься на номограму.

Якщо вона попадає в вузли сітки, то шуканим a_1 та a_2 присвоюються значення, що відповідають кривим номограми, що перетинаються в вузлі (c_g^1, c_g^2) ;

- якщо точка (c_g^1, c_g^2) не співпадає з вузлом сітки, то вибирається найближче розташовані криві номограми.
- Знайдені коефіцієнти a_1 та a_2 підставляються в відповідні рівняння (11) або (12) або (13) і прогнозується можливий розвиток глікемії для окремого пацієнта.

1.3. Обговорення можливостей моделі.

Ідентифікована за допомогою побудованої загодя номограми математична модель дозволяє наближено оцінити гомеостатичні та гомеодинамічні властивості цілої системи регуляції рівня глікемії. Про порушення гомеостатичних властивостей можна говорити, якщо є відхилення рівня глікемії натщесерце для здорової людини. Відхилення в сторону збільшення можуть свідчити про стабільне ослаблення цукрознижуючих властивостей системи регуляції, оскільки додаткових надходжень вуглеводів під час нічного голодання немає.

Використовуючи розв'язки рівнянь математичної моделі, можна оцінити швидкість елімінації глюкози з рідких середовищ організму, яку необхідно створити для ліквідації глюкозного дисбалансу натщесерце. Для цього із перших рівнянь співвідношень (11), (12), (13) обчислюють величину $v = v^*(z/x\theta)$ при підстановці в них величини $c_g^0 - c_g^H$, на яку бажано знизити рівень глікемії при $\tau \rightarrow \infty$:

$$v^* = -\frac{a_2(c_g^o - c_g^H)}{k}. \quad (14)$$

Теоретично обчислена величина v^* характеризує інтенсивність відбору (утилізації) глюкози, яку необхідно забезпечити для підтримки рівня цукру в крові на рівні близькому до норми. Значення v^* дозволяє оцінити глюкозний дисбаланс організму:

$$D^* = v^* \cdot T, \quad (15)$$

де T – тривалість доби в хвиликах, D^* - кількість невикористаної, збиткової, глюкози в організмі за добу в грамах.

Відомо, що приблизно половина вуглеводів, прийнятих з їжею, використовуються для підтримки метаболічного статусу у всіх тканинах організму, а інша частина йде на забезпечення руху при діяльності. Крім того, встановлено, що підтримка глікемії залежить від звільнення глюкози печінкою із швидкістю, що дорівнює швидкості її утилізації в мозку та периферійних тканинах (6-10 г/год або 0,1 – 0,13 г/хв).

Саме ці дані можна використати для моделювання та прогнозування рівня глікемії в умовах високогір'я, де в дихальній суміші недостатній в порівнянні з поверхнею моря вміст кисню.

Основні результати розділу 9 опубліковані в таких статтях:

1. Game Models for the Control of the Main Body Functional Systems and their Analysis. I / Galchyna N.I., Onopchuk Iu.N., **Portnichenko V.I.**, Siemchyk T.A. // Cybernetics and Systems Analysis. 2014. Vol. 50, N 1. P. 68-80. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті) IF 0,853, Q2.
2. Game Models for the Control of the Main Body Functional Systems and their Analysis. II / Galchyna N.I., Onopchuk Iu.N., **Portnichenko V.I.**, Siemchyk T.A. // Cybernetics and Systems Analysis. 2014. Vol. 50, N 2. P. 239-247. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті) IF 0,853, Q2.
3. Грабова Н.І., Онопчук Ю.М., **Портніченко В.І.** Математические модели гипометаболизма как механизма стабилизации функционального состояния организма человека // Кибернетика и системный анализ. 2009. №2. С.120-129. (Здобувач брав участь у плануванні і проведенні

експерименту, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті)

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Одразу після впливу ГГ зміни газообміну у щурів характеризувались зниженням споживання кисню, яке віддзеркалює зменшення енергетичного обміну організму. Це супроводжувалось падінням температури тіла, що непрямо свідчить про економізацію роботи мітохондрій по забезпеченню енергетичними субстратами [1,6].

При цьому виникала гіперглікемія, як стресорна реакція, яка викликає тимчасове гальмування транспорту глюкози у клітину за рахунок викиду контрінсулярних факторів [480]. Як наслідок, зниження споживання кисню зменшувало навантаження на систему дихання, що проявлялось зниженням вентиляції легень, обумовленим зменшенням дихального об'єму (V_T).

Ефективність дихання (вентиляційний еквівалент кисню) суттєво не змінювалась, проте кисневий ефект дихального циклу значно падав, що може непрямо свідчити про скорочення дифузійної поверхні легень [481].

Поглиблений аналіз дихальної кривої і часових інтервалів дозволяє з'ясувати біомеханічні зміни в легенях, які можуть бути в основі формування патерну дихання. Однією з причин змін патерну дихання є підвищення показників, які характеризують біомеханіку легень, а саме силу опору дихальному руху; можна констатувати, що після ГГ $d\dot{V}_T/dt$ на вдиху і на видиху істотно не змінювались.

Але в цей термін відмічали значне зростання співвідношення $d\dot{V}_I/dt$ до V_T , прискорення дихального потоку на одиницю дихального об'єму, що вказує на підвищене зусилля легеневої мускулатури по здійсненню вдиху і видиху внаслідок значно збільшеного опору диханню. Це співпадає з дослідженнями інших авторів, зокрема, Ф.З. Меєрсона (1981)[482], який ввів поняття «інтенсивності функціонування структур», що може слугувати однією з передумов переходу організму до гіпометаболічного стану. Про ці порушення свідчать суттєві зміни і легенях, які ми спостерігали при морфологічному дослідженні (див. нижче).

Про підвищену участь центральної нервової системи у формуванні вдиху свідчать зміни часових показників дихання. Відомо, що відношення часу вдиху до загальної тривалості дихального циклу – «корисний цикл» [483,484], відображає «центральный вплив» на патерн дихання, оскільки вдих здійснюється активно, а видих – пасивно. Тому подовження тривалості вдиху свідчить про збільшення центрального впливу на патерн дихання. Вже відразу після дії ГГ спостерігається збільшення «корисного циклу» з одночасним укороченням T_I/T_{tot} . Інформативною величиною, яка відображає центральну імпульсну активність (ЦІА), є середня швидкість потоку повітря на вдиху (\bar{V}_I). Оскільки неодмінною умовою активності дихальних нейронів є наявність тонічного входу – надходження аферентної імпульсації від хеморецепторів, що визначають рівень ЦІА, то цей показник також відображає інтенсивність хеморецепторної стимуляції дихання – так званого «драйву» [Gautier, 1979]. Все це свідчить про суттєво підвищений вплив з боку центральної нервової системи.

Проте вже через добу після дії ГГ спостерігали суттєве відновлення показників дихання, обумовлене зменшенням опору диханню в легенях. Це сприяє нормалізації рівнів споживання кисню та глюкози крові, а також показників патерну дихання та біомеханічних властивостей легень, тощо. На третю добу реєстрували вірогідне зниження енергетичного обміну, яке не супроводжувалось суттєвими змінами патерну дихання, біомеханічних властивостей легень. Однак змінювалась ефективність дихання, суттєво зростав вентиляційний еквівалент

кисню і знову підвищувався кисневий ефект дихального циклу, що свідчить про «холосту» роботу легень по доставці кисню в цей період. Внаслідок зниження парціального тиску CO_2 в альвеолах P_{CO_2} і зростання P_{O_2} спостерігався синдром «гіпервентиляції альвеол». Ці зміни були обумовлені суттєвим зниженням споживання кисню тканинами організму при відсутності суттєвих перешкод на шляху його доставки.

Після 5-ї доби починається зростання показників патерну дихання і газообміну, обумовлене перш за все збільшенням споживання кисню, рівень глюкози крові поступово знижується нижче вихідних значень. Підвищення метаболічних потреб тканин у кисні супроводжується переналаштуванням патерну дихання. На п'яту і особливо на сьому добу спостерігалось зростання вентиляції легень за рахунок збільшення глибини дихання і тенденції до зменшення його частоти. Через 2 тижні спостерігалось зменшення вентиляції легень до вихідного рівня за рахунок зменшення глибини дихання і підвищення частоти дихання. Цікаво, що при цьому не спостерігається зростання «корисного циклу» T_I/T_{tot} , проте значно зростає «драйв» \bar{V}_I ($P < 0.05$), що свідчить про інтенсивну хеморецепторну стимуляцію дихання, проте суттєвого опору на вдиху, для подолання якого треба подовжувати вдих, не було відмічено.

Про це ж свідчать встановлені показники біомеханіки легень: до 5-ї доби не відмічалися зміни $d\dot{V}/dt$ на вдиху і на видиху, але з цього часу спостерігається їх зростання. Можна відмітити, що на п'яту добу реєструється більше зростання $d\dot{V}_E/dt$ на видиху, а з 7-ї доби – на вдиху. Це може свідчити про поступове «розтягування» легень і підготовку до зростання навантаження підвищеним споживанням кисню. Пре це також свідчить суттєве зростання $d\dot{V}/dt / V_T$ на видиху на 5 добу, тоді як на 7 добу вірогідних змін цього показника не спостерігається. На 14 добу відбувалася нормалізація показників дихання і газообміну.

Таким чином, можна виділити декілька фаз змін енергетичного метаболізму в періоді відновлення після гострої гіпоксії. Перша фаза (1-5 доба) – гіпометаболічна, пов'язана зі значним зниженням енергетичного метаболізму, 2-

га фаза – перехідна (5 доба), пов'язана з початком зростання енергетичного метаболізму, 3-тя фаза – гіперметаболічна (5-14 доба), пов'язана зі значним зростанням енергетичного метаболізму і 4-та фаза - адаптивна (з 14-ї доби) - встановлення газообміну на новому енергетичному рівні.

Морфологічні зміни в кардіореспіраторній системі у щурів після впливу ГГ

ГГ супроводжувалася вираженими морфологічними змінами в органах кардіореспіраторної системи. В легенях формувався комплекс структурних змін, що охоплював бронхіальне дерево та респіраторний відділ. Тканина легень характеризувалася нерівномірністю повітряності: емфізематозні локуси перемежались з локусами ателектазу. Значне пошкодження судинних стінок сприяло перибронхіальним та периваскулярним набрякам та геморагічному просяканню тканини легень. Вогнища надзвичайно тонких міжальвеолярних септ поєднувалися з розвитком в них локальних потовщень за рахунок набряку та інфільтрації лімфоїдними елементами з домішками окремих сегментоядерних лейкоцитів та поодиноких плазмоцитів. У міокарді реєстрували дисциркуляторні розлади, які проявлялися спазмом мілких артерій та артеріол, престазом і стазом, еритропедезом, периваскулярними набряками. Капіляри, венули та дрібні вени були різко розширені, повнокровні. В стінках судин відмічалось набрякання, проліферація та вогнищева десквамація ендотелію. Кардіоміоцити знаходились у стані зернистої та вакуольної паренхіматозної дистрофії з помірним порушенням поперечної та продольної посмугованості, вогнищами фрагментації, контрактурних порушень та некрозом окремих клітин, що було відсутнім у контрольних тварин. Ступінь гістоструктурних порушень був більш виражений у лівому шлуночку. Регенераторні процеси у міокарді після ГГ були різко знижені у порівнянні з контрольною групою. Кількість клітин у стадії поділу на 1000 клітин становила $0,38 \pm 0,08$ у лівому і $0,49 \pm 0,01$ у правому шлуночках серця (в порівнянні до контролю $p < 0,01$).

Таким чином, ГГ викликала дисциркуляторні порушення та розвиток цитолітичних та некротичних процесів різного ступеня вираженості, запальних та імунних процесів. Ці значні порушення в тканинах організму обумовлюють

виникнення захисного гіпометаболічного стану, про що непрямо свідчить зниження мітотичної активності у міокарді.

Вікові особливості та NO-опосередковані механізми реакції паттерну дихання, альвеолярної вентиляції і газообміну на ГГ

Дослідження газообміну засвідчили вікові особливості розвитку гіпометаболічної реакції про впливі ГГ у щурів. Її розвиток був швидким і виразним у 6-місячних (молодих) щурів, він спостерігався поступова під час гіпоксичного впливу і підтримувався у відстроченому періоді. Оскільки iNOS індукується протягом доби після гіпоксичного впливу, зменшення споживання кисню може бути пов'язано з гальмівною дією NO на функцію мітохондрій. При дослідженні впливу ГГ на індукцію білка iNOS у легенях та правому серці було виявлено, що у щурів молодого віку експресія iNOS у міокарді виразно зростала після ГГ і була значно вищою, ніж у легенях..

На відміну від цього, у 12-місячних (зрілих) тварин гіпометаболічна реакція розвивалася одразу і у відстроченому періоді поглиблювалася. Рівень експресії iNOS в міокарді у них був вдвічі меншим, а після впливу ГГ зменшувався у 2,5 рази. Експресія iNOS в легенях зростала у зрілих тварин порівняно з молодими, а вплив ГГ призводив до виразної індукції ензиму у легенях.

Значні відмінності експресії білків тварин у тварин зрілого віку можуть бути пов'язані з віковим послабленням синтетичних процесів у міокарді і неможливістю розвитку швидкої і достатньої реакції на вплив індуктора. В той же час у легенях цих тварин відбувається зростання показників експресії білка, яке може мати компенсаторний характер з огляду на зменшення ролі правого серця як джерела регуляторних факторів для пульмонарної циркуляції.

Отже, система дихання у щурів молодого і зрілого віку має різну толерантність до гіпоксичного навантаження: якщо щури молодого віку реагують поступово на гіпоксичний вплив, то щури зрілого віку демонструють негайний розвиток реакції на гіпоксію, що може бути пов'язано з відмінностями експресії у них індукцибельних ензимів, зокрема iNOS. У молодих тварин регуляція забезпечення організму киснем при гіпоксії значною мірою реалізується через функцію і

перебудову метаболізму міокарду правого серця, тоді як у зрілому віці зростає роль компенсаторних механізмів, які розвиваються в легенях.

Зміни мітохондріального дихання в періоді відновлення після дії ГГ

Механізми, які лежать в основі змін споживання кисню організмом, залежать від функціонування аеробної частини енергетичного метаболізму. Для їх виявлення досліджували стан мітохондріального дихання в печінці в динаміці відновлення після сеансу ГГ.

Відразу після ГГ знижувалась швидкість окиснення субстратів Гл і Пм в активному метаболічному стані 3 (V3, рис. 5). Через добу зростало окиснення всіх субстратів, особливо ФАД-залежного Ск, яке знижувалося на 3-ю добу. Надалі спостерігалось зниження фосфорилуючого окиснення всіх ФАД- і НАД-залежних субстратів мітохондріями з мінімумом на 7 добу після ГГ. До цього часу швидкість окислення субстратів в дихальному ланцюгу мітохондрій печінки була істотно нижчою, ніж у вихідному стані.

Після 7 діб відзначалося переключення енергетичного метаболізму і вже на 14 добу - поступове відновлення швидкості фосфорилуючого окислення всіх досліджуваних субстратів. Однак показники V3 залишаються вірогідно нижчими, ніж вихідні дані, особливо це стосується швидкості окислення Гл.

Економічність окислювального фосфорилування визначає АДФ/О – показник, який демонструє, скільки молекул АТФ утворюється при споживанні одного атома кисню. Відразу після сеансу ГГ спостерігали значне падіння економічності окиснення Гл і Ск (майже в 2 рази).

Через добу реєстрували зростання АДФ/О при окисненні Ск і Гл та більш значне – при окисненні Пм, яке знижувалося на 3 добу. Надалі виявлено достовірне зростання економічності окислювального фосфорилування при окисненні Ск, цей показник досягав контрольного рівня на 7 добу і надалі залишався сталим. АДФ/О при окисненні Пм і Гл максимально зростали після 7 сеансу ГГ.

Для оцінки резервної потужності мітохондрій використовували показник РДК. Відразу після ГГ РДК значно знижувався, на третю добу - досягав мінімальних значень. На 5-7 добу він зростав, значно перевищуючи контрольний рівень.

Відомо, що окиснення Гл пов'язано з роботою комплексу I ЕТЛ МХ, а активація Ск-залежного дихання мітохондрій, яка часто спостерігається при гіпоксичному впливі [485], пов'язана з функцією II комплексу. Одержані дані вказують на те, що фазові зміни, які ми спостерігаємо після ГГ, пов'язані зі змінами у функціонуванні мітохондріального апарату клітин.

Зміни експресії факторів транскрипції HIF-1 α і HIF-3 α та їх вплив на розвиток гіпометаболічного стану в періоді відновлення після ГГ.

Відомо, що субодиниці транскрипційних факторів HIF-1 α і HIF-3 α стабілізуються при гіпоксії і активно впливають на енергетичний метаболізм клітин [122]. Нами було виявлено зростання експресії мРНК HIF-1 α і HIF-3 α ($P < 0.05$) в міокарді через 1 і особливо через 7 діб після ГГ з наступною нормалізацією (рис. 8). Слід зауважити, що експресія HIF-1 α на початку зростала більшою мірою, ніж HIF-3 α , але з 7 доби відбувалося вирівнювання експресії обох факторів. Враховуючи гальмівну дію HIF-3 α на HIF-1 α , можна дійти висновку, що в цей термін зростала гальмівна регуляція HIF-1 α , що може бути фактором виходу клітин з гіпометаболічного стану.

Таким чином, можна припустити, що експресія факторів транскрипції HIF-1 α і HIF-3 α впливає на розвиток гіпометаболічного стану і опосередковує фазові зміни енергетичного метаболізму, зазначені вище.

Цій динаміці відповідали і показники експресії HIF-1 α -залежних білків протеїнкінази Akt, MnSOD и кавеоліну 3. MnSOD і кавеолін 3 відзначалися максимальною індукцією ($P < 0,05$) в першій фазі періоду відновлення, коли вони опосередковували цитопротекторні механізми, згодом їх експресія частково знижувалася в гіперметаболічній фазі. Проте протеїнкіназа Akt після індукції в гіпометаболічній фазі демонструвала реіндукцію в гіперметаболічній фазі ($P < 0,05$). Індукція всіх білків, що вивчалися, у відповідь на гіпоксію була більш значною і швидкою у міокарді правого шлуночку серця порівняно з лівим.

Виявлені загальні закономірності фазових змін у міокарді пов'язані з різними механізмами клітинного захисту. У гіпометаболічній фазі відбувалося зростання синтезу активних метаболітів кисню внаслідок дисфункції мітохондрій.

Водночас підсилювався антиоксидантний захист за рахунок вільнорадикальної та гіпоксичної індукції мітохондріальної супероксиддисмутази MnSOD. З іншого боку, за рахунок гіпоксичної індукції скаффолд-протеїна кавеоліна-3 посилювалися механізми захисту клітин, пов'язані з мембраною. Кавеолін-3 є основою мембранних кавеол, які, зокрема, слугують депо для eNOS і створюють резервні потужності активації синтезу NO через Akt/eNOS-опосередковані сигнальні шляхи. Експресія цих білків зростала тільки в гіпометаболічній фазі. На відміну від цього, кіназа Akt, задіяна у множинних сигнальних механізмах відповіді на клітинний стрес, активувалася двічі: в гіпометаболічній фазі ці ланки сприяли антиапоптотичним ефектам, mTOR-залежному посиленню синтезу білків і репаративним процесам, а в гіперметаболічній фазі переважали Akt-опосередковані метаболічні зміни.

Розвиток ГМС при ГГ за умов модуляції активності K^+ _{АТФ}-залежних каналів. K^+ _{АТФ}-залежні канали відіграють важливу роль в енергетичному метаболізмі клітин, встановлено, що їх активатори (АКК) сприяють виходу іонів K^+ з клітини і підвищенню в ній концентрації іонів Ca^{2+} , виникає гіперполяризація мембрани і зменшується збудливість клітини. Найбільш вираженою є дія на судинний тонус, гіперполяризація гладеньких м'язів судин призводить до зниження артеріального тиску, також виявлено гіперполяризацію легеневих нейронів, зниження гіперреактивності бронхів і зменшення бронхоконстрикції. Було показано, що після дії активатора АКК (ПФ5) виникала толерантність до ГГ: підвищення параметрів дихання (особливо зростав кисневий ефект дихального циклу) було достатньо для забезпечення доставки кисню тканинам. Гіпометаболічний стан після дії ГГ не розвивався, а одержаний позитивний ефект міг обумовлюватися зниженням гіпоксичної вазоконстрикції. Таким чином, вплив АКК попереджував розвиток гіпометаболічного стану при дії гострої гіпоксії, що свідчить про пряму участь K^+ _{АТФ}-залежних каналів в механізмі його розвитку.

Вплив інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту на розвиток гіпометаболічного стану після ГГ характеризувався загалом позитивною динамікою змін в порівнянні з контрольною групою. Спостерігалася менш

виражена гіпометаболічна реакція, зменшувалися порушення паттерну дихання і газообміну порівняно з контролем. Це може бути пов'язано з впливом блокатора на системний кровообіг і в особливості на судини малого круга кровообігу, внаслідок чого не виникала виражена гіпоксична вазоконстрикція.

Основні закономірності змін паттерну дихання, газообміну, енергетичного метаболізму при періодичній гіпоксії (ПГ) у щурів

Періодичну гіпобаричну гіпоксію можна представити як серію гострих гіпоксичних впливів з досить тривалими нормоксичними перервами (від однієї до декількох діб), на чому ґрунтується її істотна відмінність від переривчастої (intermittent) гіпоксії, коли тривалість гіпоксичних і нормоксичних епізодів обчислюється хвилинами. Ці відмінності, перш за все, можуть бути пов'язані з функцією клітинного кисневого сенсора HIF-1 α , який стабілізується при нестачі кисню і дестабілізується при нормоксії [122]. Тому активність цього білка як фактора транскрипції адаптивних генів може суттєво відрізнятись в залежності від параметрів гіпоксичного режиму. Для експресії індукцибельних генів, як правило, необхідно кілька годин, а тривалість експресії генів-ефекторів клітинного стресу, до якого можна віднести і кисневу депривацію, становить декілька діб. Накладення нового гіпоксичного епізоду в періоді активної гострої адаптації здатне внести різноспрямовані корективи в пристосувальні процеси, опосередковані генетичною активацією. Однак відмінності гіпоксичних режимів з точки зору індукції адаптивних генів надзвичайно мало вивчені.

У зв'язку з цим виникає закономірне питання: як гіпометаболічна реакція, що виникла після сеансу гіпоксії, впливає на проведення наступного сеансу гіпоксії, які зміни відбуваються з аеробної частиною енергетичного обміну в період після одного сеансу у відповідь на наступний сеанс, чи зберігається гіпометаболічна реакція в процесі ПГ. Ці питання не висвітлені в сучасній літературі. Для вивчення таких процесів найбільш доцільним є проведення гіпоксичних сеансів з періодичністю кожні 3-4 доби, що адекватно співвідноситься з термінами експресії адаптивних генів.

Основними характеристиками динаміки показників при ПГ було зниження споживання кисню і розвиток гіпометаболічного стану, який виникав вже після першого сеансу. В подальшому, на 4-5 сеансах ПГ, спостерігалось зростання споживання кисню. На підставі цих даних можна зробити висновок про існування при ПГ, як і в періоді відновлення після ГГ, чотирьох фаз змін енергетичного метаболізму: перша – фаза первинного гіпометаболічного стану, друга – перехідна фаза, третя – фаза відновлення енергетичного метаболізму або гіперметаболічна, і четверта (під час дослідження ми спостерігали лише її початок) – адаптивна фаза. Суттєвою різницею між ГГ і ПГ є тривалість фаз: якщо після ГГ 1-ша фаза триває біля 5 діб, то після ПГ – близько 9 діб.

Динаміка змін температури тіла (Тт) у щурів-самців свідчить про поступове зростання стійкості функції термогенезу до сеансів ПГ. Зміни Тт у самиць мали значні відмінності від самців: у перших вони свідчили не тільки про повне відновлення термогенезу, а й про його зростання, можливо, в якості механізмів запобігання гіпоксичному пошкодженню. За динамікою змін Тт у самиць після сеансів ПГ можна припустити, що темпи відновлення термогенезу у них набагато швидші, ніж у самців. Це може супроводжуватися обмеженою можливістю знизити кисневий запит у самиць і нездатністю системи доставки кисню забезпечити його. Внаслідок цього можливий розвиток вторинної тканинної гіпоксії і метаболічного ацидозу, що непрямо відображується у підвищенні дихального коефіцієнта у цих тварин.

Зміни мітохондріального дихання в процесі ПГ носили такий же яскраво виражений фазовий характер, як у періоді відновлення після ГГ. Під час гіпометаболічної фази через добу після сеансу зростали V_3 і АДФ/О при використанні всіх субстратів окиснення в обох шлуночках міокарду, що свідчить про стимуляцію компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримку продукції АТФ, в той час як загальний гіпометаболізм і обмеження споживання кисню тканинами захищає їх від гіпоксичного ушкодження. В цей час також компенсаторно обмежується термогенез. Однак це супроводжується значним зниженням дихального контролю V_3/V_4 і АДФ/О, виснаженням резервів

мітохондріального дихання, що свідчить про порушення роботи ЕТЛ МХ і різке падіння ефективності[485]. Термінова компенсація внаслідок системних реакцій і індукції генів при кожному гіпоксичному сеансі в метаболічну фазу виявляється недостатньою. Друга фаза, перехідна, виникає, незважаючи на гіпобаричний вплив, що триває. У третій фазі, гіперметаболічній, активується комплекс регуляторних механізмів із залученням тих структур, які відповідають за чутливість до гіпоксії. У цій фазі відмічаються зворотні процеси зниження до вихідного рівня швидкості фосфорилюючого і контрольованого дихання при одночасному відновленні, а іноді і зростанні дихального контролю і АДФ/О. Потік електронів у ЕТЛ МХ сповільнюється, але значно зростає ефективність використання кисню.

Встановлено, що ФАД-залежні субстрати (Ск) більш активно використовуються в першій фазі ПГ, ніж НАД-залежні субстрати (Гл і Пм). Внаслідок цього в гіпометаболічну фазу основне навантаження лягає саме на ІІ комплекс ЕТЛ МХ, що відповідає загальноприйнятій концепції [485]. При ПГ збільшується обсяг використання жирних субстратів як в гіпометаболічній, так і гіперметаболічній фазах.

Отримані результати узгоджувалися зі змінами експресії генів факторів транскрипції HIF-1 α і HIF-3 α . Якщо після перших сеансів ПГ відбувалося збільшення експресії мРНК HIF-1 α в обох шлуночках міокарда, то після 6 сеансу ці рівні не перевищували вихідні показники або навіть були зниженими у лівому шлуночку. Експресія мРНК HIF-3 α зростала в правому шлуночку в першій фазі ПГ, але не підвищувалася у відповідь на гіпоксію в кінці експерименту. Більш високі рівні експресії генів домінант-негативної субодиниці HIF-3 α в лівому шлуночку можуть обмежувати тканинне і метаболічне ремоделювання при ПГ, опосередковане HIF-1 α , особливо після досягнення фази метаболічної адаптації. Отримані дані можуть підтверджувати зв'язок метаболічних змін в гіпометаболічній фазі з терміновою індукцією генів після кожного сеансу гіпоксії. Однак після досягнення стабільної перебудови енергетичного

метаболізму індукція факторів транскрипції після сеансу ПГ вже не відбувається.

Розвиток гіпометаболічного стану при іммобілізаційному стресі (ІС)

Вплив ІС на дихальну систему реалізується за рахунок кількох патогенетичних механізмів. Одним з ключових [117] є ушкодження сурфактанту в легенях внаслідок підвищеного виділення у кров перекисних сполук та метаболічного ацидозу тощо. Під впливом цих факторів порушується функція аерогематичного бар'єру, виникає гіпоксемія і спостерігається порушення біомеханічних властивостей легень за рахунок втрати еластичної тяги. Цей синдром був названий «стресорними легенями» і є однією з головних причин виникнення гіпоксії при стресі.

Вплив гострого ІС на паттерн дихання характеризувався значним зменшенням (на 62%) споживання кисню організмом і розвитком гіпометаболічного стану. Оскільки споживання кисню є ключовим показником, що відображує запит організму до систем доставки кисню, таких як зовнішнє дихання, то можна очікувати закономірне зниження напруження роботи цих систем. Дійсно, при ІС вірогідно зменшувалися хвилинний об'єм дихання (\dot{V}_E) – більш ніж у 2 рази, частота дихання (f) – на 39% , при цьому вентиляційний еквівалент Антоні (VE) суттєво не змінювався, що свідчить про стеновентиляторну перебудову патерну дихання [400]. Ці зміни непрямо обумовлені, з одного боку, наявністю метаболічної інтоксикації в організмі, з другої сторони, центральним регуляторним впливом, який призводить до зменшення активності системи зовнішнього дихання внаслідок формування гіпометаболічного стану. Звертає на себе увагу зменшення показника кисневого ефекту дихального циклу на 60 %, що непрямо свідчить про порушення дифузійної властивості легень.

Для дослідження регуляторних механізмів вводили активатор K_{ATP} -каналів ПФ-5 одразу після ІС. Через 15 хв після введення спостерігалось суттєве підвищення хвилинної вентиляції легень за рахунок значного зростання (у 3 рази) глибини дихання і зниження частоти дихання, що супроводжувалося зростанням більше

ніж у 2 рази швидкості споживання кисню. За рахунок цього вірогідно підвищувалася альвеолярна вентиляція і кисневий ефект дихального циклу, що непрямо свідчить і про зростання дифузійної властивості легень, тобто відбувалася оптимізація дихання.

Таким чином, активатор $K_{ATФ}$ -каналів практично повністю нормалізував паттерн дихання після ІС, причому зміни відбувалися за рахунок економізації дихання, можливо за рахунок зменшення гіпоксичної вазоконстрикції і компенсації «синдрому стресорних легень», завдяки цитопротективній дії цього активатора. Суттєва перебудова патерну дихання та газообміну була пов'язана перш за все зі значним поглибленням дихання і підвищенням споживання кисню. Ці дані дають можливість припустити, що при ІС мало місце пригнічення $K_{ATФ}$ -каналів і що це було патогенетичним чинником його розвитку.

Особливості розвитку ГМС при гострому ІС у тварин, адаптованих до гіпоксії. Встановлено, що після двотижневих інтервальних гіпоксичних тренувань (ІГТ) вірогідно зростали показники дихання та газообміну відносно контрольної групи. Зростало споживання кисню на 25%, збільшувалося \dot{V}_E на 21% за рахунок поглиблення дихання на 23% та вираженої тенденції до зменшення частоти дихання, спостерігалася ізовентиляторна перебудова дихання [400]. Згідно з описаними нами фазовими змінами метаболізму, цю перебудову можна віднести до гіперметаболічної фази.

Після моделювання у тренуваних тварин гострого ІС було виявлено суттєве зменшення впливу стресорних чинників на їх організм. Слід зазначити, що загальні тенденції впливу ІС на патерн дихання спостерігалися і в цій групі: зменшення частоти дихання і \dot{V}_E , споживання кисню і кисневого ефекту дихального циклу. Однак інтенсивність цих змін при ГМС була значно меншою, ніж при стресі у нетренованих тварин: не спостерігалася зменшення дихального об'єму відносно контролю, був достовірно вищим вентиляційний еквівалент Антоні, який свідчить про високу економічність зовнішнього дихання.

Таким чином, виявлено ефекти перехресної адаптації (до гіпоксії і стресу) на розвиток ГМС при гострій іммобілізації тварин.

При дослідженні мітохондріального дихання у тварин з ІС спостерігали зростання V_3 при окисненні Ск. Проте це не призводить до підвищення енергозабезпечення, оскільки ефективність фосфорилування вірогідно знижувалася в порівнянні з контрольними значеннями. Під час окиснення α -кетоглутарату зазначені негативні ефекти стресу супроводжуються інгібуванням функціонування мітохондрій. Так, для α -кетоглутарату встановлено зниження АДФ-стимульованого дихання (V_3) на 11%, дихального контролю (V_3/V_4) на 20%, ефективності використання кисню (АДФ/0) - на 13%. Отже, за умов стресу спостерігається більш істотне порушення системи окиснення НАД-залежних субстратів дихального ланцюга. НАД-залежний шлях надходження відповідних відновлених еквівалентів у ЕТЛ МХ пригнічується на фоні активації ФАД-залежного сукцинат-оксидазного шляху окиснення.

Одержані результати засвідчують, що за умов моделювання ІС у тварин після ІГТ відбувається модуляція мітохондріального окиснення, спрямована на підтримку активності дихального ланцюга, його енергетичної функції. Зокрема це супроводжується вірогідним зниженням АДФ-стимульованого дихання, пов'язаного з окисненням сукцинату, та підвищенням спряження дихання з фосфорилуванням і збільшенням ефективності використання кисню для синтезу макроергів (АДФ/0) при окисненні α -кетоглутарату. Отже, ІГТ викликає перебудову енергетичного обміну шляхом посилення НАД-залежного окиснення, яке перестає бути чутливим до низьких значень P_{O_2} , що виступає одним із механізмів підвищення резистентності дихального ланцюга мітохондрій до стресорних умов.

Особливості розвитку ГМС при хронічному ІС.

Вплив хронічного ІС на енергетичний обмін віддзеркалюють зміни швидкості споживання кисню у спокої (\dot{V}_{O_2}). Виходячи з одержаних даних, можна виділити декілька кардинальних змін енергетичного обміну при хронічному стресі.

Гостра реакція на стрес була пов'язана загалом зі зниженням (\dot{V}_{O_2}), найнижче падіння відбувалося після 8 і 13 сеансів іммобілізації (на 52% і 79%, відповідно).

Лише після першого сеансу іммобілізації (гострий стрес) \dot{V}_{O_2} вірогідно зростало, а після 19-го вірогідної реакції кисневого метаболізму у відповідь на стрес не спостерігалось. Динаміка змін споживання кисню перед кожним сеансом ІС характеризувалася двома хвилями зростання \dot{V}_{O_2} . Перша виникала через добу після 1 сеансу і закінчувалася на 3 добу. Друга, більш потужна, охоплювала 8-15 сеанси. Остання перебудова енергетичного обміну спостерігалася протягом 15-19 сеансів: зниження споживання кисню до вихідного рівня і поступове нівелювання реакції \dot{V}_{O_2} на дію стресу.

Ректальна температура після першої іммобілізації знижувалася, як і споживання кисню. В подальшому перед сеансом T_t зменшувалася, а після іммобілізації спостерігалася гіпертермічна реакція на стрес. Після 15 сеансу температурна реакція на стрес не реєструвалася.

Вміст глюкози у крові після 1-6-го сеансів ІС підвищувався. Однак вище контрольного рівня цей показник не зростав за рахунок гіпоглікемії, яка спостерігалася перед сеансами.

З 8 по 13 сеанси відзначалося зростання рівня глюкози в крові перед сеансами, після сеансів концентрація глюкози в крові не змінюється, але після 13 сеансу мала місце вже гіпоглікемічна реакція. З 15 сеансу концентрація глюкози в крові стало знизилася, і реакції на іммобілізацію не було зареєстровано. Одержані дані дозволили вирізнити фазові зміни енергетичного обміну під час хронічного ІС, які в загальних рисах подібні фазам, які були виявлені нами при ПГ: гіпометаболічну (1-6 сеанси), перехідну (6-8 сеанси), гіперметаболічну (8-13 сеанси) і адаптаційну (13-19 сеанси). Проте були встановлені і суттєві відмінності, які проявлялися у менш виражених змінах споживання кисню у першій і третій фазах, гіпертермічній реакції на сеанс іммобілізації (за виключенням першого), тощо. Це може свідчити про менший вклад саме гіпоксичної компоненти в механізми змін енергетичного метаболізму при хронічному стресі.

Зміни об'ємно-часових показників дихання перш за все обумовлені змінами метаболізму, оскільки головним завданням системи дихання є здійснення

процесів доставки кисню до тканин. Визначення патерну дихання перед кожним сеансом хронічного стресу показало його зв'язок з «хвилеподібним» характером змін енергетичного метаболізму. Через добу після 1 сеансу ІС хоча і не спостерігається зростання \dot{V}_E , проте має місце значне підвищення V_T і зниження f , що свідчить про ізовентиляторну перебудову патерну дихання – патерн «зростання» [400]. Перед 3-м сеансом ІС відбувається зворотня перебудова дихання, знижується V_T і підвищується f , розвивається так званий «гальмівний патерн». Зниження \dot{V}_{O_2} і відповідно до цього зниження параметрів дихання реєструються до 6 сеансу. Наступна хвиля змін дихання відбувається на 8-13 сеансах, відповідно до зростання \dot{V}_{O_2} спостерігається патерн «зростання», з поступовим поглибленням V_T і зменшенням f . Має місце також зростання \dot{V}_E , що свідчить про стеновентиляторну перебудову дихання. Перед 15 і 19 стресами був виявлений «гальмівний» патерн дихання. Зміни дихання одразу після сеансу ІС в різні часові проміжки мали наступні особливості. Після 1 і 8 сеансів, коли зростало споживання кисню (рис.9), спостерігалось вірогідне зростання \dot{V}_E . Після 1 сеансу відмічалось значне зростання \dot{V}_{O_2} , тому зростав V_T і знижувалася f . Після 8 сеансу спостерігалось незначне зростання V_T і f . У проміжок між 1 і 8 сеансами спостерігалось зниження вентиляції легень за рахунок вірогідного зниження V_T і зростання f . Всі перебудови дихання мали стеновентиляторний характер, лише після 3 сеансу спостерігалась ізовентиляторна перебудова дихання. Після 15 сеансу реакції дихання на стрес не було відмічено.

Реакція на стрес супроводжувалася зростанням як dV_I/dt , так і dV_E/dt , однак dV_I/dt було підвищеним до 6 сеансу ІС, а $d\dot{V}_E/dt$ – лише до 2 сеансу, що свідчить про домінування рестриктивного компонента опору дихання і підвищене навантаження на виконання роботи на вдиху при вентиляції легень. Це може вказувати на підвищену ригідність легеневої тканини, яка виникає при розвитку «стресорних легень». Зміни мітохондріального дихання були менш виражені, ніж при гострому ІС і при ПГ, однак виявлялася спільна динаміка відповідно до фазових змін енергетичного метаболізму. В першій фазі спостерігали тенденцію до зростання Ск-залежного шляху окиснення в мітохондріях. При цьому НАД-

залежний шлях надходження відновлених еквівалентів у дихальний ланцюг пригнічувався і відбувалося зниження продукції АТФ, про що свідчить різке зниження V_3 на 18%, зменшення V_3/V_4 на 12 %, АДФ/О на 19,4 % і РДК на 11% відносно контролю. Це свідчить про зниження ефективності роботи мітохондрій, при якому, незважаючи на підтримання рівня споживання кисню організмом, суттєво знижується продукція АТФ у клітині, що і є основним механізмом розвитку гіпометаболічного стану. Зниження РДК, на тлі наведеного вище, є показником суттєвого зменшення резервної потужності роботи мітохондрій. В 3 і 4 фазах показники мітохондріального дихання наближалися до рівня контрольних значень. Виключення становили показники V_3/V_4 , АДФ/О, РДК, які при окисненні НАД-залежних субстратів були підвищеними.

При моделюванні хронічного ІС після 1-го і 3-го сеансів спостерігається зростання рівня кортикостерону у крові на 15% і 25%, відповідно, порівняно з контролем. Після 7-го і особливо 14-го сеансів – вірогідне падіння вмісту кортикостерону у крові відносно контролю на 29% і 53%, відповідно. Після кожного сеансу ІС в початковій фазі спостерігається зростання T_t і гіперглікемія, що може бути пов'язано з викидом гормону. Як було нещодавно показано [486], глюкокортикоїди можуть знижувати продукцію активних форм кисню за рахунок роз'єднання окиснення і фосфорилування в мітохондріях, що призводить до зниження виділення супероксид-аніону, але при цьому зменшується і синтез АТФ. Також відомо, що кортикостероїдні гормони можуть зменшувати активність комплексу I ЕТЛ МХ і мітохондріальних ферментів, при цьому знижується швидкість фосфорилуючого дихання V_3 і зменшується ефективність використання кисню при окисненні різних субстратів. Однак при достатній кількості кисню це проявляється в характерному зростанні швидкості дихання без акцептора фосфату, ослабленні стимулюючої дії АДФ (зменшення або відсутність дихального контролю або перехід від 3 до 4 стану за Чансом), що може призводити до підвищення температури тіла. В підсумку тканина стає нечутливою до дії подразників великої інтенсивності, реакція на які могла б привести до її пошкодження [485].

Таким чином, гіпометаболічний стан виникає і при високому рівні загального споживання кисню за рахунок набряку мітохондрій і роз'єднання окиснення з фосфорилуванням під дією кортикостероїдних гормонів. Дослідження проведені в нашому відділі [487] показали високий кореляційний зв'язок між фазовими змінами мітохондріального дихання при періодичній важкій гіпоксії-реоксигенації і рівнем кортикостерону, що вказує на суттєву роль кортикостерону у формуванні гіпометаболічної та гіперметаболічної фази. Також сучасні дослідження вказують на тісний взаємозв'язок глюкокортикоїдами і NIF-1 α [512], в формуванні центральної відповіді на стресорний вплив. Це свідчить про пряму участь глюкокортикоїдних гормонів у формуванні фазових змін енергетичного метаболізму при різних видах гіпоксії.

Зміни патерну дихання і кисеньзалежної частини енергетичного метаболізму при моделюванні первинної гіпоксії.

Зміни в функціонуванні тканин при тривалому введенні ротенону, який прямо пригнічує роботу I комплексу ЕТЛ мітохондрій, можна розглядати в аспекті поглядів на «біоенергетичну гіпоксію» як складного багатofазового процесу при різних формах кисневої недостатності, в основі якого лежать послідовні зміни властивостей мітохондріальних ферментних комплексів та їх енергосинтезуючих функцій [461]. Таке припущення об'єднує різні мітохондріальні захворювання і порушення при гострих гіпоксичних впливах, які виявляються на рівні I комплексу ЕТЛ МХ. При тривалому введенні ротенону у щурів спостерігали 60% летальність. У групі тварин, стійких до дії ротенону, визначалася наступна динаміка змін \dot{V}_{O_2} – зростання на 3 добу, суттєве зниження на 7 добу, зростання і стабілізація на 10-14 добу. У групі нестійких до ротенону щурів \dot{V}_{O_2} знижувалося до 7 доби досліджень, коли більшість цих тварин загинула.

В обох групах тварин спостерігаються фазові зміни енергетичного метаболізму. Перша фаза тривала до 7-ї доби в обох групах, проте, якщо у групі стійких тварин спостерігалася переключення (2-га фаза), і починалася 3-тя фаза, то нестійкі тварини гинули у 2-й фазі змін метаболізму. Зміни патерну дихання через добу після введення ротенону в обох груп тварин характеризувалися

деяким зростанням \dot{V}_E ($P < 0,05$), переважно за рахунок збільшення V_T ($P < 0,05$). На 3 добу введення ротенону у нестійких тварин спостерігалось зниження V_T ($P < 0,05$) і незмінний рівень f , \dot{V}_E знижувався ($P < 0,05$). Це свідчить про стеновентиляторну перебудову патерну дихання і наявність «хімічного» впливу на дихальний центр [400]. Окрім цього, системне введення ротенону, очевидно, діє на рівні периферичних хеморецепторів каротидного гломусу (КГ). Враховуючи полімодальність КГ, на рівні якого потенційну медіаторну активність проявляє досить велика кількість агентів, потрібно також мати на увазі можливу дію ротенону на хеморецепторні клітини І типу і відповідну зміну аферентного сигналу з КГ до NTS. Так, P2X3-дефіцитні тварини демонструють суттєве зниження аферентної активності синокаротидного нерву при нормоксії, що вказує на зв'язок інтенсивності продукції макроергів (АТФ), медіаторний ефект яких реалізується за допомогою пуринергічних рецепторів, з синаптичною передачею і активністю КГ. Окрім цього, можна очікувати, що хімічна десенситизація/оклюзія КГ викликає відповідь у стовбурових структурах дихального центру, а саме модифікує рівень функціонування глутамат/ГАМК-ергічного апарату, що може сприяти перебудові патерну дихання. У стійких тварин на 3 добу після введення ротенону на тлі зростання споживання кисню спостерігалася ізовентиляторна перебудова дихання, значно зростав V_T ($P < 0,05$), і знижувалася частота дихання f ($P < 0,05$), за рахунок чого \dot{V}_E вірогідно не змінювався. На сьомий день спостерігалася зворотна ізовентиляторна перебудова дихання, проте \dot{V}_E знижувався, за рахунок зниження V_T і зростання f . В подальші терміни дослідження \dot{V}_E і V_T залишалися незмінними, а частота дихання підвищеною.

Про дію ротенону на біомеханіку дихання свідчать показники $d\dot{V}/dt$ на вдиху, які показують прискорення дихального потоку і свідчать про зусилля, яке робить дихальна мускулатура для вдиху повітря. Найбільше зростання цього показника спостерігається через добу в обох групах, на 3 добу $d\dot{V}/dt$ на вдиху знижується. У стійкої групи це свідчить про зменшення навантаження на акт

вдиху, внаслідок чого зростає дихальний об'єм. У нестійких щурів, навпаки, зменшення дихального об'єму.

З динаміки змін dV/dt на вдиху можна припустити, що у нестійкій групі тварин виникає втома дихальних м'язів внаслідок зростання біомеханічного опору у легенях і зменшення ефективності роботи дихальних м'язів. Після зсуву енергетичного метаболізму у другій фазі значно зростає навантаження на систему доставки кисню, яка неспроможна забезпечити киснем метаболічні потреби організму, що призводить до загибелі тварин. Таким чином, характерною рисою первинної гіпоксії є наявність фазових змін перебудови енергетичного метаболізму. Виходячи з одержаних даних, можна зробити висновок, що друга і третя фази настають автоматично, незважаючи на обмежені можливості системи транспорту кисню, що може призводити до загибелі. Цей механізм може слугувати також поясненням різкого погіршення стану хворих на COVID-19-викликану пневмонію на 9-10 день захворювання.

Особливості розвитку гіпометаболічного стану при респіраторній гіпоксії та можливості його фармакологічної корекції.

Встановлено, що при ЛПС-індукованій пневмонії у щурів через добу спостерігалось зниження енергетичного обміну, про що свідчить поступове падіння споживання кисню ($P < 0,05$). При введенні наночастинок церію інтактним тваринам \dot{V}_{O_2} зростає через 1-3 год і нормалізується через добу. При корекції експериментальної пневмонії церієм спостерігали сумачію цих ефектів, внаслідок чого вираженого падіння споживання кисню через добу не відбувалося.

Вентиляція легень при моделюванні пневмонії знижується, з мінімумом через добу ($P < 0,05$). При вживанні церію вентиляція легень зростає, найбільш виражено через 3 год. При моделюванні пневмонії знижуються також V_T і f , що свідчить про стеновентиляторну перебудову патерну дихання внаслідок «хімічних» або токсичних впливів, але при застосуванні церію спостерігається

ізовентиляторна перебудова патерну дихання, що може свідчити про значне зниження цих токсичних впливів.

Динаміка кисневого ефекту дихального циклу відображує дифузійну властивість легень для кисню і, за нашими спостереженнями, корелює з морфологічними змінами у легенях щурів при запаленні. Цей показник порушується при пневмонії, підвищується при введенні церію інтактним щурам і знижується при лікуванні пневмонії церієм, але вираженого падіння споживання кисню не відмічається, що вказує на менший об'єм ураження легень при лікуванні церієм. Інтегральний показник доставки кисню в альвеоли легень, що характеризує роботу вентиляторного апарату легень по транспорту кисню до альвеол, значно знижується при пневмонії, але при введенні церію відновлюється активна доставка кисню, яка забезпечує метаболічні потреби організму. Морфологічні зміни у легенях повністю співпадають з функціональними змінами дихання.

Таким чином, респіраторна гіпоксія характеризується наявністю гіпометаболічної фази зі зниженням \dot{V}_{O_2} і стеновентиляторною перебудовою патерну дихання. Введення препарату наночастинок церію суттєво зменшує прояви цього стану, що надає перспективи для його клінічного застосування.

Вплив хронічної гіпоксії (ХГ) на організм експериментальних тварин у середньогір'ї.

При впливі умов середньогір'я (2100 м н.р.м.) на неадаптованих щурів Вістар встановлено, що на 1 добу перебування на висоті у тварин значно зростає \dot{V}_{O_2} ($P < 0,05$), проте на 30 добу цей показник значно зменшився і практично не відрізнявся від споживання кисню тваринами на рівнині. При дослідженні паттерну дихання виявлено, що \dot{V}_E на початку адаптації до середньогір'я зростає більш ніж в 2 рази, а на 30 добу зменшується практично до рівня на рівнині, f практично не змінюється, але в усі терміни адаптації вона вище, ніж на рівнині. V_T на перший день перебування в горах зростає, але на 30 день вже не відрізняється від V_T на рівнині. Спостерігається зменшення \dot{V}_A/\dot{V}_E на 30 день адаптації, до рівня як і у щурів, вирощених в умовах середньогір'я «аборигенів» (2100 м). В обох групах спостерігається гіпервентиляція легень внаслідок

високої частоти дихання, зі зниженням парціального тиску в альвеолах P_{ACO_2} і зростанням P_{AO_2} . На 1 добу перебування у горах у щурів виявлявся синдром гіповентиляції легень, а саме зниження парціального тиску O_2 в альвеолах і зростання парціального тиску CO_2 . Характерною особливістю щурів-аборигенів було більш значне зниження споживання кисню у спокої, що може свідчити про високий рівень адаптації їх тканин до високогірної гіпоксії. При цьому спостерігалася гіпервентиляція легень, зниження співвідношення \dot{V}_A/\dot{V}_E , за рахунок як підвищення частоти дихання, так і зменшення \dot{V}_A . Всі ці зміни є проявом «холостої роботи» легень у цих тварин у стані спокою і є атрибутом гіпометаболічного стану адаптованого організму.

Таким чином, на початку адаптації до ХГ спостерігається стресорна симпатична реакція зі зростанням споживання кисню, що характеризується розвитком гіповентиляції легень, респіраторною гіпоксією, основною причиною якої може бути гіпоксична вазоконстрикція легень. При 30-денній адаптації тварин ці показники нормалізуються і суттєво не відрізняються від показників на рівнині. При дослідженні тривало адаптованих щурів (3-річна популяція) встановлено зниження у них швидкості споживання кисню (\dot{V}_{O_2}) порівняно з неадаптованими тваринами ($p < 0,05$). Після сеансу ГГ \dot{V}_{O_2} значно знижувалася ($P < 0,05$), а через добу нормалізувалася як у неадаптованих, так і у тривало адаптованих щурів, причому різниця між цими групами нівелювалася.

Вміст глюкози в крові неадаптованих тварин відразу після сеансу ГГ значно зростав, а через добу знижувався до вихідного рівня. У тривало адаптованих тварин показники були вірогідно меншими, після сеансу ГГ гіпоглікемія поглиблювалася, а через добу показники відновлювалися до вихідного рівня.

Визначені нами показники стану системи мітохондріального енергозабезпечення свідчать, що у тварин, тривало адаптованих до середньогір'я, спостерігалися вірогідні зміни в основному щодо утилізації НАД-залежних субстратів мітохондріями, а саме зростало співвідношення V_3/V_4 за рахунок більш високого рівня V_3 у цих тварин. Після ГГ зміни показників АДФ-стимульованого дихання (V_3) та дихального контролю (V_3/V_4) в разі окиснення

ФАД-залежного субстрату Ск не відрізнялися у тварин, вирощених на рівнині та у середньогір'ї. Натомість окиснення НАД-залежних субстратів дихального ланцюга у адаптованих щурів, на відміну від неадаптованих, супроводжувалося збільшенням V3 та V3/V4. Звертає на себе увагу той факт, що за умов ГГ у тривало адаптованих тварин при окисненні Гм і Пм відбувається вірогідне зростання РДК.

Таким чином, внаслідок тривалої адаптації до гіпоксії у щурів відзначається гіпоглікемія та енергетичний гіпометаболізм у стані спокою, що може бути наслідком зростання утилізації глюкози тканинами при загальному обмеженні киснезалежних метаболічних процесів. Вплив ГГ викликає у цих тварин поглиблення гіпометаболічного стану, яке розвивається все ж меншою мірою, ніж на рівнині, а також посилення гіпоглікемії. Це вказує на відсутність стресорної реакції і розвитку гострої інсулінорезистентності у цих тварин у відповідь на ГГ, внаслідок чого вуглеводні субстрати можуть інтенсивно використовуватися для енергозабезпечення тканин, а також на підвищену стійкість ферментів комплексу 1 ЕТЛ МХ до нестачі кисню. Одержані результати можуть свідчити про використання мітохондріями печінки адаптованих тварин окиснення ліпідів як резерву, який може слугувати для оптимізації напруженого енергетичного обміну в організмі при поглибленні гіпоксії.

Після 6 сеансів ПГ у тривало адаптованих щурів спостерігалось суттєве підвищення газообміну і повна редукція гіпометаболічного стану з підвищенням окиснення як НАД- так і ФАД-залежних субстратів субстратів. Ці зміни супроводжувалися модуляцією чутливості субодиниць фактора HIF до досліджуваних режимів гіпоксії. У щурів як після ГГ, так і при ПГ не спостерігалось посилення синтезу білка HIF-1 α в тканинах. Ці результати вказують на те, що субодиниця транскрипційного фактора HIF1 α має зменшену чутливість до нестачі кисню у високогірних тварин. Натомість спостерігали більш виразні зміни експресії мРНК HIF-3 α . У тривало адаптованих щурів зростала експресія мРНК HIF-3 α – найбільш виразно у лівому шлуночку серця,

дещо менше – у правому, ще менше – в легенях. ГГ вірогідно не впливала на ці показники. ПГ пригнічувала експресію мРНК HIF-3 α , більшою мірою в серці. Таким чином, саме субодиниця HIF-3 α може грати роль кисневого сенсора у міокарді та легенях тварин, які адаптовані до гіпоксичних умов, і може бути промоутером розвитку гіпометаболічного стану.

Експресія білка iNOS зростала після ГГ та знижувалася при ПГ відповідно до змін експресії мРНК HIF3 α . Отже, HIF3 α може відігравати центральну роль в регуляції кисневої чутливості тканин у тварин-аборигенів високогір'я, а iNOS – в регуляції функції системи дихання при впливі високогірної гіпоксії.

Таким чином, постійне перебування щурів на висоті 2100 м н.р.м. супроводжувалося розвитком гіпометаболічного стану, який проявлявся як на рівні цілісного організму, так і на субклітинному рівні (мітохондріальне дихання). Головною причиною розвитку цього стану є перехід роботи мітохондрій на більш економічний, але менш продуктивний функціональний рівень. Одним з можливих ключових механізмів розвитку гіпометаболічного стану може бути постійна індукція субодиниці транскрипційного фактора HIF3 α , а також індукція iNOS, яка викликає зниження метаболічних процесів у мітохондріях і обмеження споживання кисню тканинами через продукцію NO. Після ГГ прояви гіпометаболізму поглиблювалися. Натомість сеанси ПГ редукували гіпометаболічний стан, при цьому спостерігалось зменшення індукції HIF3 α і iNOS та посилення регенераторних процесів у тканинах. Таким чином, різні режими гіпоксії надають можливість через включення різних молекулярних механізмів впливати на процес адаптації до високогірної гіпоксії. У тривало адаптованих щурів виявлено гіпоглікемію, через добу після дії ГГ спостерігали поглиблення гіпоглікемії, протягом 5 діб експерименту показники глікемії поступово поновлювалися до вихідного рівня. Це супроводжувалося зростанням експресії гену транспортера глюкози GLUT-1 у шлуночках серця, що вказує на зростання базального рівня поглинання глюкози клітинами. В той же час адаптація до ХГ не впливала на експресію гену GLUT-4. Після впливу ГГ реакція генів-мішеней HIF1 α мала інший характер: експресія гену GLUT-1

вірогідно не змінювалася протягом експерименту, тоді як рівень мРНК GLUT-4 зростав через 3-5 діб після впливу гіпоксії у серці щурів ($P < 0,05$) і мав тенденцію до збільшення у легенях. Одержані результати можуть свідчити про те, що ГГ активує переважно інсулінозалежні шляхи вуглеводного обміну, а при тривалій адаптації до гіпоксії ці механізми обмежуються, при цьому посилений метаболізм глюкози забезпечується через індукцію GLUT-1.

Головною причиною розвитку гіпоглікемії при впливі гіпоксії, на нашу думку, є активація гліколізу. Гліколіз продукує в 19 разів менше АТФ з 1 молекули глюкози, ніж аеробний шлях окиснення [488], тим не менше, він може забезпечити енергією клітину при нестачі кисню за умов достатнього надходження глюкози у клітину, оскільки гліколітичні реакції синтезу АТФ мають високу швидкість з більш низьким значенням K_m , і гальмуються лише нестачею субстрату – глюкози. Наші дані вказують, що за умов гіпоксії в клітині спостерігається зростання інсулінонезалежного транспорту глюкози в клітину GLUT1. Продукція глюкози печінкою в гіпоксичних умовах не може повністю забезпечувати підвищене споживання глюкози клітинами організму, внаслідок чого і розвивається гіпоглікемія. Цей ефект вперше був встановлений О. Warburg у 1924 [488] на клітинах пухлин, які продукують АТФ шляхом гліколізу. На відміну від цього, гліколіз при гіпоксії є контрольованою зміною метаболізму, яка досить жорстко лімітується. Але активація комплексу зазначених механізмів, на нашу думку, лежить в основі сприятливого впливу гіпоксії на гомеостаз глюкози у хворих на діабет.

Метаболічна перебудова в динаміці впливу хронічної гіпоксії на здорових добровольців і осіб з порушеннями метаболізму та її механізми

При перебуванні у середньогір'ї (2100 м) у жінок і чоловіків-мешканців рівнини відбувалися характерні метаболічні зміни. У чоловіків рівень загального холестерину та його фракцій (холестерину ліпопротеїдів високої щільності – ЛПВЩ і низької щільності – ЛПНЩ) у периферичній крові прогресивно знижувався протягом гіпо- і гіперметаболічної фаз адаптації. Після повернення на рівнину співвідношення фракцій холестерину змінювалося сприятливим

чином, внаслідок чого коефіцієнт атерогенності був значно зниженим протягом 1 місяця досліджень. Особливо істотним було зниження показників холестерину ЛПНЩ, що є позитивним чинником впливу високогірного клімату. Зниження рівня холестерину ЛПВЩ можна вважати фактором ризику, але воно було відносно меншим, а в періоді деадаптації показники швидко зростали понад вихідний рівень. В цілому вплив ХГ на метаболізм холестерину можна вважати протекторним як у періоді адаптації, так і протягом тривалого періоду деадаптації на рівнині.

При порівнянні показників чоловіків-мешканців рівнини і горців можна відзначити, що 3-тижнева адаптація призводила до практично повної ідентичності показників у цих групах. У жінок серед фракцій холестерину більшою мірою знижувався холестерин ЛПВЩ, що призводило до деякого зростання у них коефіцієнту атерогенності, незважаючи на загальне зменшення показників всіх фракцій холестерину. У жінок-аборигенів рівень холестерину ЛПНЩ і коефіцієнт атерогенності були вірогідно нижчими, а співвідношення фракцій холестерину – більш сприятливим, ніж у мешканок рівнини через 3 тижні перебування в горах.

Характеризуючи фази метаболічної перебудови, можна виділити відмінності ліпідного обміну. В гіпометаболічну фазу (до 1 тижня ХГ) відбувається зниження рівнів холестерину і його фракцій та тригліцеридів у плазмі крові. Ці зміни можуть бути наслідком загального зниження метаболізму на початок адаптації. Гіперметаболічна фаза відрізняється зростанням рівня тригліцеридів на тлі подальшого зниження рівнів холестерину і його фракцій, менш виразні зміни відбуваються у жінок.

ХГ у середньогір'ї позитивно впливала на вуглеводний обмін у досліджуваних жителів рівнини. Показники ТТГ в динаміці спостереження сприятливо змінювалися як у здорових добровольців, так і у хворих з порушеннями вуглеводного метаболізму. У здорових осіб перебування в середньогір'ї не викликало вірогідних змін показників ТТГ, проте у гіпо- та гіперметаболічній фазах перебудови спостерігали чітку тенденцію до зменшення гіперглікемічної

реакції через 60 хв після вживання глюкози, в середньому на 1 і 1,7 ммоль/л, відповідно. Після повернення на рівнину показники відновлювалися. У хворих осіб динаміка показників була іншою. При порушенні параметрів ТТГ в гіперглікемічній та постглікемічній фазі перебування в горах прогресивно зменшувало обидва патологічно змінені показники. Повернення на рівнину характеризувалося уповільненням постглікемічної фази ТТГ, однак через 6 тижнів деадаптації швидкість утилізації глюкози вірогідно відновлювалася. У випадку порушень утилізації глюкози перебування в середньогір'ї спричинювало тенденцію до нормалізації цих процесів вже в гіпометаболічній фазі, при подальшій адаптації показники вірогідно не змінювалися. Це відповідало переходу тканин на вживання ліпідних субстратів для енергетичних потреб. В періоді деадаптації відбувалося вірогідне покращення утилізації глюкози з нормалізацією кривої ТТГ через 6 тижнів.

Таким чином, при адаптації до умов середньогір'я завдяки послідовним фазам активації вуглеводного і ліпідного обміну і змінам експресії відповідних генів і білків, які забезпечують енергетичні та пластичні потреби клітин і органів, відбувається покращення регуляції вуглеводного обміну і нормалізація порушень толерантності до глюкози. Можна відзначити характерні загальні зміни толерантності до глюкози у здорових осіб та хворих з помірними порушеннями вуглеводного метаболізму: поступове зниження гіперглікемічної реакції на вживання глюкози протягом адаптації, покращення порушеної утилізації глюкози в гіперметаболічній фазі адаптації, нормалізація глікемічної реакції і уповільнення утилізації глюкози в періоді неповної деадаптації, нормалізація рівня глікемії натще і порушень толерантності до глюкози в періоді повної деадаптації.

Наявність метаболічних порушень може складним чином впливати на причинно-наслідковий зв'язок метаболічної регуляції та адаптивно-деадаптивних процесів. Виявлено, що адаптація до умов середньогір'я у здорових добровольців призводить до прогресивного зниження експресії білка IGF-1. Хворі з метаболічними розладами (цукровий діабет 1 і 2 типу, метаболічний синдром) –

мешканці рівнини характеризувалися значною редукцією експресії цього білка порівняно з відповідними групами здорових ($P < 0,05$). Однак для горців не було виявлено залежності рівня експресії IGF-1 та метаболічних розладів. Таким чином, у жителів рівнини розлади метаболізму, зокрема вуглеводного, можуть бути асоційовані з нестачею індукції інсуліноподібних метаболічних регуляторів, тоді як за умов тривалого гіпоксичного впливу розвиток метаболічних порушень пов'язаний з виключенням цієї регуляторної ланки з компенсаторних механізмів.

При дослідженні експресії лептину не виявлено вірогідних змін між неадаптованими та адаптованими здоровими особами, хоча мешканці середньогір'я мали дещо зменшений рівень експресії цього білка. Однак для хворих з метаболічними розладами характерним був редукований рівень лептину у неадаптованих осіб ($P < 0,05$). З огляду на здатність лептину компенсувати розлади вуглеводного метаболізму, це дозволяє зробити висновок про розвиток метаболічних порушень за гіпоксичних умов лише в осіб з порушеною чутливістю до лептину, тоді як у неадаптованих людей основним патогенетичним чинником може бути нестача експресії лептину.

Вплив умов гірського клімату на ендокринну систему мешканців середньогір'я вивчався рядом дослідників протягом останніх 50 років [491,492,493,494,495,496,497,498,499,500 та ін.]. Зокрема, було встановлено, що у жителів 1500-3000 м н.р.м. відбувається стимуляція гіпофізарно-наднирникової системи, інсулінсекреторної функції підшлункової залози [493,494,495]. У мешканців середньо- та високогір'я та при перебуванні експериментальних тварин у горах ряд дослідників спостерігали гіпоглікемію [494,495], однак інші автори свідчать про гіперглікемічну реакцію [496]. Значне зниження захворюваності на цукровий діабет було виявлено у мешканців висот понад 3000 м н.р.м. [497,493].

Дослідження корінних мешканців Тянь-Шаню показало зменшення поширеності цукрового діабету II типу та ожиріння у високогірних (2040—3500 м н.р.м.) та меншою мірою середньогірних районах Киргизстану. Так, у перших

виявлено 3,4% осіб з понаднормової масою тіла та 1,5% осіб з порушенням толерантності до глюкози, тоді як у низькогір'ї (760—1200 м н.р.м.) ці показники склали 28,5 і 6,1%, відповідно [493,498,499,500]. Однак автори цих досліджень пов'язували особливості патогенезу метаболічних та ендокринологічних захворювань у гірській місцевості захворювань значною мірою з особливостями харчування та фізичних навантажень місцевих жителів, тоді як молекулярні механізми сприятливого впливу гіпоксії на перебіг цих захворювань досі не охарактеризовано. Сприятливий вплив середньогірної та інтервальної гіпоксії продемонстровано у дослідженнях на щурах з експериментальним цукровим діабетом [495,500]. Разом з тим, деякі роботи продемонстрували обтяжуючий вплив перебування в горах на перебіг цукрового діабету у експериментальних тварин [501,502].

У мешканців Тянь-Шаню, які, незважаючи на сприятливий вплив гірського клімату, захворіли на цукровий діабет II типу та ожиріння, виявляли істотно змінений тип гормонального статусу, а саме активацію секреції інсуліну, глюко- та мінералокортикоїдів наднирниками, зниження функції щитовидної залози на тлі порушень мікроциркуляції. Виявлені порушення прогресували з розвитком ожиріння з початкових його стадій та поглиблювалися при приєднанні цукрового діабету. Виявлено також позитивну залежність цих патогенетичних проявів від інтенсивності гіпоксичного впливу [492,497,498,499]. Таким чином, індивідуально несприятливий профіль функціонування фізіологічних систем може супроводжуватися переважанням деструктивних ефектів гіпоксії та прогресуванням патогенезу метаболічного синдрому у горах.

Наявність коморбідної патології може бути одним з чинників, яку обумовлюють розвиток підвищеної чутливості до гіпоксичного пошкодження. Так, при моделюванні алоксанового цукрового діабету у комбінації з ішемією головного мозку (перев'язка сонної артерії) у низькогірних щурів (760 м н.р.м.) порушення вуглеводного метаболізму, електролітного обміну, поведінкових реакцій, фізичної працездатності посилювалися у порівнянні з кожною з цих патологій окремо. При цьому у щурів, деадаптованих до умов низькогір'я (760

м) після 2-місячного перебування в умовах високогір'я (3200 м) прояви порушення вуглеводного метаболізму при коморбідній патології поглиблювалися. [500,501]. Ці дані можуть свідчити також про необхідність ретельного визначення умов, за яких може здійснюватися лікування хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет в умовах гірського клімату. Зокрема, несприятливим може виявитися значний перепад висот (понад 2400 м в умовах цього експерименту).

Наведені факти можуть свідчити про необхідність поглибленого вивчення молекулярних факторів, які опосередковують метаболічну перебудову в горах, для встановлення протекторних механізмів попередження метаболічних розладів, зокрема, цукрового діабету та метаболічного синдрому.

Інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) – пептид, що структурно подібний до інсуліну, але має відмінну метаболічну дію. Компоненти системи IGF відносяться до гіпоксія-індуцибельних генів [506]. На функціонально-структурному рівні IGF-1 може регулювати скоротливість кардіоміоцитів, гіпертрофію, апоптоз, аутофагію, регенерацію завдяки стовбуровим клітинам та старіння клітин [503,504,505]. На метаболічному рівні IGF-1 координаційно пов'язує дію гормону росту й інсуліну і прямим чином впливає на проміжний метаболізм. IGF-1 є важливим стимулятором синтезу білка в м'язах, але він також стимулює вільне використання жирних кислот. IGF-1 виявив кореляцію зі зниженням рівня глюкози і підвищення чутливості до інсуліну при діабеті типу 1 і 2 [504].

Дослідження *in vitro* та *in vivo* демонструють зв'язок між дефіцитом IGF-1 і нерегульованим ліпідним обміном, серцево-судинними захворюваннями, діабетом і метаболічними порушеннями у хворих на цукровий діабет [505]. Низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Показано, що діти з ожирінням мали нижчий рівень IGF-1 і ЛПВЩ, позитивну асоціацію IGF-1 і ЛПВЩ та ризик розвитку метаболічного синдрому незалежно від наявності резистентності до інсуліну, а також інших традиційних маркерів

ризикі серцево-судинних захворювань [507]. Введення IGF-1 пацієнтам з виразною інсулінорезистентністю призводило до поліпшення глікемічного контролю. Однак пацієнти з цукровим діабетом також чутливі до побічних ефектів у відповідь на IGF-I [504].

Останні свідчення пропонують IGF-1 в якості ключового гормону в патофізіології метаболічного синдрому у зв'язку з його залученням в метаболізм вуглеводів і ліпідів. Замісна терапія IGF-1 розглядається як ефективний варіант в лікуванні цього стану [505].

В останні роки з'явилося розуміння інтегративної сигналізації лептину та інсуліну в центральній нервовій системі та розвитку ожиріння і метаболічних розладів [509,510,48]. Адипокін лептин і гормон підшлункової залози інсулін функціонують як аферентні сигнали до гіпоталамуса в ендокринному зворотному зв'язку, який регулює ожиріння організму. Хоча ці два гормони, а також рецептори, на які вони діють, не пов'язані і структурно різні, вони спричиняють синергічні ефекти в аркуатному ядрі, ключовій гіпоталамічній області, залученій в енергетичний гомеостаз. Дефекти сигналіну інсуліну або лептину в мозку викликають гіперфагію, розлади глюкозного гомеостазу і порушення репродуктивної функції [510]. Лептин та інсулін мають спільний анорексигенний вплив на метаболізм, а їх сигнальні шляхи включають спільний IRS/PI3K каскад. Інсулін потенціює лептин-індуковані сигнальні механізми. Лептин та інсулін також мають спільні патогенетичні механізми формування резистентності, цьому сприяють стрес ендоплазматичного ретикулуму, протеїнтирозинфосфатаза 1B, супресор цитокінового сигналіну 3 та інші [509].

Центральна резистентність до дії інсуліну і лептину пов'язана з початком ожиріння та цукрового діабету типу 2, в той час як сигналінг лептину та інсуліну має важливе значення для глюкозного та енергетичного гомеостазу. Нейрональна резистентність до інсуліну, засвідчена редукцією фосфорилування Akt, блокувала лептин-опосередковані сигнальні шляхи та синтез агуті-спорідненого пептиду, урокортину-2, IRS1, IRS2 і рецептора інсуліну. Клітинна резистентність до інсуліну може викликати або посилити нейронну

резистентність до лептину і, як наслідок, ожиріння. Периферична резистентність до інсуліну та лептину, а також менш вивчена центральна резистентність до інсуліну можуть сприяти розвитку метаболічних, серцево-судинних і репродуктивних розладів [510]. Зростання продукції лептину при ожирінні та старінні може поглиблювати розлади метаболічної та нервової регуляції [511].

Вплив інтервальної гіпоксії на здорових і хворих з метаболічними порушеннями та його механізми .

При дослідженні впливу 9 сеансів переривчастої інтервальної гіпоксії (ІГТ) на здорових добровольців (група 1) та хворих з метаболічним синдромом і предіабетом (група 2) на базі клініки ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ» виявлено, що вихідні показники глікемії натще були підвищеними у групі з предіабетом на 18%, показники ТТГ були підвищеними через 2 год в 1,4 рази, а показники інсулінемії – у 4,7 рази ($p < 0,05$). Після завершення курсу ІГТ показники глікемії натще у хворих нормалізувалися, а показники ТТГ зменшилися на 11% і продовжували нормалізуватися через 1 місяць після гіпокситерапії. Меншою мірою на ІГТ реагували показники інсулінемії.

Одержані результати вказують на універсальність ефектів і механізмів метаболічного пристосування до гіпоксії, незважаючи на наявність помірних метаболічних розладів, що обґрунтовує можливість використання гіпокситерапевтичних підходів для корекції метаболічних порушень.

Встановлено молекулярно-генетичні механізми впливу ІГТ на здорових і хворих осіб. Показано, що в гіпометаболічній фазі впливу ІГТ (1 тиждень, 3 сеанси) як у здорових, так і у хворих осіб значно індукувалася експресія мРНК HIF-1 α . В гіперметаболічну фазу у здорових осіб експресія мРНК HIF-1 α нормалізувалася, однак у хворих продовжувала зростати і лише частково редукувалася через 1 місяць після впливу ІГТ. Важливо, що вихідний рівень експресії мРНК HIF-1 α не корелював з глікемією натще у досліджуваних осіб, проте така асоціація зростала протягом впливу ІГТ у хворих з метаболічними порушеннями. Таким

чином, зміни вуглеводного метаболізму у хворих були помірно пов'язані з більш тривалою у них індукцією HIF-1 α . Показано кореляційний зв'язок між експресією мРНК HIF-1 α і SaO₂.

Однак, незважаючи на значну індукцію HIF-1 α у здорових і хворих з метаболічними порушеннями вже у гіпометаболічній фазі, відповіді його генів-мішеней на цю індукцію HIF-1 α були неоднаковими. Так, експресія інсулінового рецептора INSR та регулятора гліколізу PDK1 у здорових осіб також зростала або мала тенденцію до зростання в цьому періоді, тоді як експресія генів транспортерів глюкози SLC2 і субодиниць K_{ATP}-каналів KCNJ8 виразно зростала лише в гіперметаболічній фазі перебудови. У хворих (порівняно із здоровими) зростання експресії SLC2 було меншим, а PDK1, INSR і KCNJ8 – відстроченим з максимумом через 1 місяць після впливу (P<0,05). Таким чином, більш тривала транскрипційна активація HIF-1 α у хворих осіб призводила (і була необхідною) для поступового відновлення експресії генів-регуляторів вуглеводного метаболізму, зокрема, INSR та KCNJ8, та регулятора енергетичного метаболізму PDK1. Одержані результати відповідають даним щодо більш тривалого збереження підвищеного рівня інсулінемії у групі хворих осіб, незважаючи на досягнуту нормалізацію глікемії, оскільки регулятори синтезу та рецепції інсуліну KCNJ8 і INSR демонстрували відстрочену реакцію на ІГТ.

Одержані результати дозволяють надати рекомендації щодо застосування розроблених гіпоксичних режимів для таргетного впливу на гени-метаболічні регулятори, а також попередження і лікування розладів вуглеводного і ліпідного обміну у пацієнтів за допомогою впливу високогірної, періодичної гіпоксії та комбінованих гіпоксичних режимів.

Гіпометаболізм – необхідна умова стабілізації кисневих режимів організму при гіпоксії (математичне моделювання)

Розроблено математичну модель, в якій системи дихання та кровообігу розглядаються як керована динамічна система, що описується диференціальними рівняннями щодо напруження респіраторних газів (O₂, CO₂ та N₂) при транспорті та масообміні газів в структурах організму – дихальних шляхах, альвеолярному

просторі, крові легневих та тканинних капілярів, в артеріальній та змішаній венозній крові, в рідинах органів і тканин. Керування системою здійснюється органами дихання, серцем та гладенькими м'язами судин, збурення яких імітується зміною зовнішніх (барометричний тиск, склад дихальної суміші) та внутрішніх (окремі патології, які впливають на систему транспорту кисню, швидкість утилізації кисню при окислювальних процесах тощо) умов. Одержані результати комп'ютерного аналізу математичної моделі свідчать, що гіпометаболізм – один із потужних і необхідних для виживання механізмів регуляції функціонального стану організму при високогірній гіпоксії. Зокрема, при тяжкій гіпоксії (еквівалентній 4%-6% O₂ в дихальній суміші) доставка кисню до тканин критично знизиться і розрахункові показники pO₂ в тканинах можуть перейти до від'ємних. Механізми регуляції системи дихання та кровообігу зменшать величини альвеолярної вентиляції та об'ємної швидкості системного кровотоку, відповідно до величин

q_{1i} , $i = \overline{1, m}$, і відбудеться перерозподіл системного кровотоку серед органів та тканинних резервуарів. Таким чином, математичне моделювання доводить необхідність виникнення гіпометаболічного стану на моделі тяжкої гіпоксії, оскільки за його відсутності, при збереженні звичайного режиму масопереносу кисню до тканин, визначатимуться від'ємні величини pO₂ в тканинах і дестабілізація системи дихання.

Заключення

Аналіз результатів наших досліджень вказує, що основною реакцією на вплив різних видів гіпоксії є розвиток гіпометаболічного стану, пов'язаного з порушенням синтезу АТФ в клітинах. Встановлено, що ключову роль у його розвитку відіграє стабілізація факторів транскрипції HIF-1 α і HIF-3 α , які стимулюють активацію захисних і адаптивних генів. Активуються стійкі до гіпоксії білки аеробної частини енергетичного обміну і гліколіз. Також внаслідок дії гіпоксії спостерігається мітохондріальна дисфункція, порушення роботи комплексу 1, зниження окиснення НАД-залежних і домінування окиснення

ФАД- залежних субстратів, розвиток окисного стресу та гіперглікемічної реакції. Внаслідок роз'єднання окиснення і фосфорилювання підвищується температура тіла. Комплексні зміни метаболічних параметрів вказують на спільні риси стрес-реактивних механізмів та відповіді на гіпоксію різного генезу.

Нашими дослідженнями показано, що гіпометаболічний стан є тривалішим, ніж це вважали раніше, і становить основу гіпометаболічної фази, яка триває 5-9 діб, в залежності від глибини і тривалості гіпоксичного стимулу. Після перехідної фази, яка перемикає знижений енергетичний рівень функціонування клітин на підвищений енергетичний рівень, відбувається зміна реакції на гіпоксію, і замість падіння споживання кисню після чергового сеансу гіпоксії спостерігається його зростання, що визначається як гіперметаболічна фаза. Гіперметаболічна фаза характеризується значним зростанням енергетичного метаболізму, яке опосередковується обмеженням функції HIF-1 α . При цьому відмічається зростання спряження окиснення з фосфорилюванням, відновлення функціонування комплексу 1 ЕТЛ МХ, домінування окиснення НАД-залежних субстратів над ФАД-залежними, зростання продукції АТФ, зниження температури тіла, гіпоглікемія. Відповідно зростанню споживання кисню зростає функція зовнішнього дихання. Приблизно через 16-18 днів розвивається адаптивна фаза, коли нормалізуються функціональні показники організму і встановлюється новий стан енергетичного обміну організму, при якому реакція на гіпоксичний, або стресорний стимул мінімізується.

Важливим результатом є встановлення факту, що на зміну фаз не впливає рівень готовності кисеньтранспортної системи до підвищення метаболічних потреб тканин. Як показує моделювання первинної тканинної гіпоксії, це може приводити до загибелі організму внаслідок невідповідності можливостей системи транспорту кисню до тканин до кисневого запиту, що зростає.



Рис. 15. Схема фазових змін метаболізму при гіпоксії різного генезу та їх механізмів.

Одержані результати можуть надати також пояснення значного погіршення перебігу COVID-19-індукованої пневмонії, асоційованого з розвитком гіперметаболічної фази на 9-10 добу респіраторної гіпоксії.

Розроблені методи корекції та теоретичні висновки дозволяють рекомендувати призначення глюкокортикоїдних гормонів як складових патогенетичної терапії, що дозволяє відтермінувати настання гіперметаболічної фази, а також лікування наночастинками церію для корекції порушень у гіпометаболічній фазі.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі на підставі результатів фізіологічних, біохімічних, молекулярно-генетичних досліджень охарактеризовано фазові зміни метаболізму і розвиток гіпометаболічного стану при гіпоксії різного генезу, встановлено механізми їх розвитку, представлено підходи до патогенетичної корекції гіпоксичних та метаболічних розладів.

1. Встановлено, що при дії гострої гіпоксії розвивається гіпометаболічний стан, який супроводжується зниженням енергетичного обміну, газообміну, зовнішнього і мітохондріального дихання внаслідок зменшення швидкості дихання мітохондрій, пригнічення окисного фосфорилування, переважного використання ФАД-залежних субстратів для синтезу АТФ. Знижується ефективність фосфорилування та використання кисню в мітохондріях. Внаслідок розвитку мітохондріальної дисфункції спостерігається окисний стрес та активація антиоксидантного захисту, в тому числі, за рахунок індукції MnSOD.

2. Після початку дії гіпоксії зміни газообміну мають фазовий характер: перша фаза – гіпометаболічна, яка триває 5-10 діб в залежності від важкості і тривалості гіпоксичного стимулу, характеризується зниженням енергетичного обміну, зниженням споживання кисню, підвищеною чутливістю до повторного впливу гіпоксії; друга фаза – перехідна, відрізняється переключенням метаболічних процесів в бік зростання; третя фаза – гіперметаболічна, характеризується ростом енергетичного метаболізму, окисного фосфорилування, переважним окисненням НАД-залежних субстратів, в тому числі, ліпідних, чутливість до гіпоксії зменшується; четверта фаза – адаптивна,

настає приблизно на 16-18 день, характеризується встановленням енергетичного обміну на новому рівні, виникає толерантність до дії гіпоксичного впливу.

3. Фазові зміни енергетичного метаболізму притаманні різним видам гіпоксії: гострій, періодичній, хронічній (високогірній), гіпоксії при стресі, первинній тканинній, респіраторній гіпоксії тощо. Фазові зміни енергетичного метаболізму при різних видах гіпоксії мають особливості, пов'язані з важкістю і тривалістю дії фактору, який викликає гіпоксію, і характеризуються різною тривалістю гіпометаболічної та гіперметаболічної фази.

4. Розвиток гіпометаболічного стану і початок фазових змін енергетичного обміну пов'язані зі стабілізацією фактору HIF-1 α , при гіперметаболічній фазі дія фактору HIF-1 обмежується активацією субодиниці HIF-3 α . Встановлено участь в розвитку гіпометаболічного стану NO-залежного відкриття K⁺_{ATФ}-каналів мітохондрій і його вплив на зниження споживання кисню.

5. При математичному моделюванні гіпометаболічного стану показано, що, згідно з розрахунковими показниками граничного напруження кисню в тканинах, гіпометаболізм є необхідним станом при адаптації до гіпоксії.

6. Встановлено наявність гіпоглікемії (зниження рівня глюкози на 15-20%) при фазових змінах енергетичного обміну при різних видах гіпоксії та механізми її розвитку, пов'язані зі змінами транспорту глюкози в клітину та її утилізації, зокрема, за рахунок HIF-1-залежного зростання експресії інсулінонезалежного транспортера GLUT1, інсулінзалежного транспортера GLUT4, кінази Акт.

7. Показано можливість корекції гіпометаболічного стану при експериментальній пневмонії наночастинками церію, що має позитивний ефект на енергетичний обмін, морфологічні прояви запального процесу в легенях і зменшує прояви респіраторної гіпоксії за показниками паттерну дихання, газообміну і альвеолярної вентиляції.

8. Експериментально розроблений і клінічно апробований лікувальний вплив періодичної гіпоксії при початкових стадіях діабету 2 типу, пов'язаний з HIF-1-залежною індукцією метаболічних регуляторів: інсулінових рецепторів,

субодиниць $K_{ATФ}$ -каналів, глюкозних транспортерів, лептину, який характеризувався тривалим покращенням вуглеводного і ліпідного метаболізму у хворих.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. К регуляции дыхания, кровообращения и газообмена/Под.ред. М.Е.Маршака.- М.: Изд-во АМН СССР, 1948. – 255 с.
2. Колчинская А.З. Кислородные режимы организма ребенка и подростка. – Киев: Наук.думка. 1973. – 320с.
3. Колчинская А.З., Маньковская И.Н., Мисюра А.Г. Дыхание и кислородные режимы организма дельфинов. - – Киев: Наук.думка. 1980. – 322с.
4. Середенко М.М., Коваленко Т.Н., Пожаров В.П. и др. Механизмы нарушений оксигенации крови в легких и их коррекция//Патол.физиология. и эксперим.терапия. – 1984, № 4. С. 70-74.
5. Середенко М.М., Пожаров В.П., Розова Е.В. О соответствии оксигенации крови в легких и массопереноса O_2 через аэрогематический бартер кислородному запросу организма// Актуальные проблемы современной физиологии. -- Киев: Наук.думка. 1986. – С. 228-266.
6. Cross, K.W., Tizard, J.P.M., Trythall, D.A.H., 1958. The gaseous metabolism of the new-born infant breathing 15% oxygen. *Acta Paediatr.* 47, 217–237.
7. Hill, J.R., 1959. The oxygen consumption of new-born and adult mammals. Its dependence on the oxygen tension in the inspired air and on the environmental temperature. *J. Physiol. London* 149, 346–373.
8. Taylor, P.M., 1960. Oxygen consumption in new-born rats. *J. Physiol. London* 154, 153–168.

9. McCance, R.A., Widdowson, E.M., 1957. Physiology of the newborn mammal. *Lancet* 273, 585–588.
10. Mortola, J.P., 2001. *Respiratory Physiology of Newborn Mammals. A Comparative Perspective*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp. 1–344.
11. Robinson, K.A., Haymes, E.M., 1990. Metabolic effects of exposure to hypoxia plus cold at rest and during exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 68, 720–725.
12. Mortola, J.P., Merazzi, D., Naso, L., 1999. Blood flow to the brown adipose tissue of conscious young rabbits during hypoxia in cold and warm conditions. *Pflüg. Arch.-Eur. J. Physiol.* 437, 255–260.
13. Mortola, J.P., Naso, L., 1997. Brown adipose tissue and its uncoupling protein in chronically hypoxic rats. *Clin. Sci.* 93, 349–354.
14. Mortola, J.P., Feher, C., 1998. Hypoxia inhibits cold-induced huddling in rat pups. *Respir. Physiol.* 113, 213–222.
15. Mortola, J.P., Naso, L., 1998. Thermogenesis in newborn rats after prenatal or postnatal hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 85, 84–90.
16. Desautels, M., Dulos, R.A., Mozaffari, B., 1986. Selective loss of uncoupling protein from mitochondria of surgically denervated brown adipose tissue of cold-acclimated mice. *Biochem. Cell Biol.* 64, 1125–1134.
17. Puigserver, P., Herron, D., Gianotti, M., Palou, A., Cannon, B., Nedergaard, J., 1992. Induction and degradation of the uncoupling protein thermogenin in brown adipocytes in vitro and in vivo. Evidence for a rapidly degradable pool. *Biochem. J.* 284, 393–398.
18. Blatteis, C.M., Lutherer, L.O., 1976. Effect of altitude exposure on thermoregulatory response of man to cold. *J. Appl. Physiol.* 41, 848–858.
19. Tattersall, G.J., Milsom, W.K., 2003. Transient peripheral warming accompanies the hypoxic metabolic response in the golden-mantled ground squirrel. *J. Exp. Biol.* 206, 33–42.
20. Ricciuti, F., Fewell, J.E., 1992. Fever in young lambs: hypoxemia alters the febrile response to a small dose of bacterial pyrogen. *J. Dev. Physiol.* 17, 29–38.

21. Fewell, J.E., 1992. Fever in young lambs: carotid denervation alters the febrile response to a small dose of bacterial pyrogen. *Pediatr. Res.* 31, 107–111.
22. Mortola, J.P., Seifert, E.L., 2000. Hypoxic depression of circadian rhythms in adult rats. *J. Appl. Physiol.* 88, 365–368.
23. Bishop, B., Silva, G., Krasney, J., Salloum, A., Roberts, A., Nakano, H., Shucard, D., Rifkin, D., Farkas, G., 2000. Circadian rhythms of body temperature and activity levels during 63 h of hypoxia in the rat. *Am. J. Physiol.* 279, R1378–R1385.
24. Dupre, R.K., Romero, A.M., Wood, S.C., 1988. Thermoregulation and metabolism in hypoxic animals. In: Gonzalez, N.C., Fedde, M.R. (Eds.), *Oxygen Transfer from Atmosphere to Tissues*. Plenum Press, New York, pp. 347–351.
25. Gordon, C.J., Fogelson, L., Comparative effects of hypoxia on behavioral thermoregulation in rats, hamsters, and mice // *Am. J. Physiol.* 1991.260, R120–R125.
26. Malvin, G.M., Wood, S.C., 1992. Behavioural hypothermia and survival of hypoxic protozoans *Paramecium caudatum*. *Science* 255, 1423–1425.
27. Clark, D.J., Fewell, J.E., 1996. Decreased body-core temperature during acute hypoxemia in guinea pigs during postnatal maturation: a regulated thermoregulatory response. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74, 331–336.
28. Mortola, J.P., Gautier, H., 1995. Interaction between metabolism and ventilation: effects of respiratory gases and temperature. In: Dempsey, J.A., Pack, A.I. (Eds.), *Regulation of Breathing*, second ed. Marcel Dekker, New York, NY, pp. 1011–1064.
29. Tamaki, Y., Nakayama, T., 1987. Effects of air constituents on thermosensitivities of preoptic neurons: hypoxia versus hypercapnia. *Pflüg. Arch.* 409, 1–6.
30. Dillon, G.H., Waldrop, T.G., 1993. Responses of feline caudal hypothalamic cardiorespiratory neurons to hypoxia and hypercapnia. *Exp. Brain Res.* 96, 260–272.
31. Hinrichsen, C.F.L., Maskrey, M., Mortola, J.P., 1998. Ventilatory and metabolic responses to cold and hypoxia in conscious rats *J.P. Mortola / Respiratory Physiology & Neurobiology* 141 (2004) 345–356 355

32. Steiner, A.A., Branco, L.G.S., 2002. Hypoxia-induced anapnoea: implications and putative mediators. *Ann. Rev. Physiol.* 64, 263–288.
33. Fahey, J.T., Lister, G., 1989. Response to low cardiac output: developmental differences in metabolism during oxygen deficit and recovery in lambs. *Pediatr. Res.* 26, 180–187.
34. Frappell, P., Saiki, C., Mortola, J.P., 1991. Metabolism during normoxia, hypoxia and recovery in the newborn kitten. *Respir. Physiol.* 86, 115–124.
35. Saiki, C., Mortola, J.P., 1997. Effect of 2,4-dinitrophenol on the hypometabolic response to hypoxia of conscious adult rats. *J. Appl. Physiol.* 83, 537–542.
36. Rohlicek, C.V., Saiki, C., Matsuoka, T., Mortola, J.P., 1998. Oxygen transport in conscious newborn dogs during hypoxic hypometabolism. *J. Appl. Physiol.* 84, 763–768.
37. Sidi, D., Kuipers, J.R.G., Teitel, D., Heymann, M.A., Rudolph, A.M., 1983. Developmental changes in oxygenation and circulatory responses to hypoxemia in lambs. *Am. J. Physiol.* 245, H674–H682.
38. Koehler, R.C., Traystman, R.J., Jones Jr., M.D., 1985. Regional blood flow and O₂ transport during hypoxic and CO hypoxia in neonatal and adult sheep. *Am. J. Physiol.* 248, H118–H124.
39. Kuwahira, I., Gonzalez, N.C., Heisler, N., Piiper, J., 1993a. Changes in regional blood flow distribution and oxygen supply during hypoxia in conscious rats. *J. Appl. Physiol.* 74, 211–214.
40. Kuwahira, I., Heisler, N., Piiper, J., Gonzalez, N., 1993b. Effect of chronic hypoxia on hemodynamics, organ blood flow and O₂ supply in rats. *Respir. Physiol.* 92, 227–238.
41. Côté, A., Porras, H., 1998. Respiratory, cardiovascular, and metabolic adjustments to hypoxemia during sleep in piglets. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 76, 747–755.
42. Jones, D.P., 1996. Cellular energetics and biochemistry of hypoxia. In: Haddad, G.G., Lister, G. (Eds.), *Tissue Oxygen Deprivation. From Molecular to Integrated Function*. Marcel Dekker, New York, NY, pp. 25–50.

43. Hochachka, P.W., 1996. ATP supply and demand. Models and insights. In: Haddad, G.G., Lister, G. (Eds.), *Tissue Oxygen Deprivation. From Molecular to Integrated Function*. Marcel Dekker, New York, NY, pp. 51–80.
44. Miller Jr., J.A., Miller, F.S., Westin, B., 1964. Hypothermia in the treatment of asphyxia neonatorum. *Biol. Neonate* 6, 148–163.
45. Rohlicek, C.V., Saiki, C., Matsuoka, T., Mortola, J.P., 1996. Cardiovascular and respiratory consequences of body warming during hypoxia in conscious newborn cats. *Pediatr. Res.* 40, 1–5.
46. Saiki, C., Mortola, J.P., 1994. Ventilatory control in infant rats after daily episodes of anoxia. *Pediatr. Res.* 35, 490–493.
47. Mortola, J.P., 1996. Ventilatory responses to hypoxia in mammals. In: Haddad, G.G., Lister, G. (Eds.), *Tissue Oxygen Deprivation: Developmental, Molecular and Integrated Function*. Marcel Dekker, New York, NY, pp. 433–477.
48. Brady, J.P., Ceruti, E., 1966. Chemoreceptor reflexes in the new-born infant: effects of varying degrees of hypoxia on heart rate and ventilation in a warm environment. *J. Physiol. London* 184, 631–645.
49. Rigatto, H., Brady, J.P., 1972. Periodic breathing and apnea in preterm infants. II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics* 50, 219–227.
50. Mortola, J.P., Rezzonico, R., 1988. Metabolic and ventilatory rates in newborn kittens during acute hypoxia. *Respir. Physiol.* 73, 55–68.
51. Sladek, M., Grøgaard, J.B., Parker, R.A., Sundell, H.W., 1993. Prolonged hypoxemia enhances and acute hypoxemia attenuates laryngeal reflex apnea in young lambs. *Pediatr. Res.* 34, 813–820.
52. Sladek, M., Grøgaard, J.B., Parker, R.A., Sundell, H.W., 1993. Prolonged hypoxemia enhances and acute hypoxemia attenuates laryngeal reflex apnea in young lambs. *Pediatr. Res.* 34, 813–820.
53. Milerad, J., Sundell, H.W., 1999. Reduced inspiratory drive following laryngeal chemoreflex apnea during hypoxia. *Respir. Physiol.* 116, 35–45.
54. Matsuoka, T., Mortola, J.P., 1995. Effects of hypoxia and hypercapnia on the Hering-Breuer reflex of the conscious newborn rat. *J. Appl. Physiol.* 78, 5–11.

55. Merazzi, D., Mortola, J.P., 1999a. Effects of changes in ambient temperature on the Hering-Breuer reflex of the conscious newborn rat. *Pediatr. Res.* 45, 370–376.
56. Moore, L.G., 2003. Fetal growth restriction and maternal oxygen transport during high altitude pregnancy. *High Alt. Med. Biol.* 4, 141–156.
57. Mortola, J.P., Frappell, P.B., Agüero, L., Armstrong, K., 2000. Birth weight and altitude: a study in Peruvian communities. *J. Pediatr.* 136, 324–329.
58. Monge, C., León-Velarde, F., 1991. Physiological adaptation to high altitude: oxygen transport in mammals and birds. *Physiol. Rev.* 71, 1135–1172.
59. Massaro, G.D., Olivier, J., Dzikowski, C., Massaro, D., 1990. Postnatal development of lung alveoli: suppression by 13% O₂ and a critical period. *Am. J. Physiol.* 258, L321–L327.
60. Okubo, S., Mortola, J.P., 1988. Long-term respiratory effects of neonatal hypoxia in the rat. *J. Appl. Physiol.* 64, 952–958.
61. Sant'Anna, G., Mortola, J.P., 2003a. Thermal and respiratory control in young rats exposed to cold during postnatal development. *Comp. Biochem. Physiol. A* 134, 449–459.
62. Ling, L., Olson Jr., E.B., Vidruk, E.H., Mitchell, G.S., 1997. Developmental plasticity of the hypoxic ventilatory response. *Respir. Physiol.* 110, 261–268.
63. Weil, J.V., 1986. Ventilatory control at high altitude. In: Cherniack, N.S., Widdicombe, J.G. (Eds.), *Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, Control of Breathing*, vol. II, part 2. Am. Physiol. Soc., Bethesda, MD, pp. 703–727.
64. Mortola, J.P., 2004. Pulmonary adaptation to sustained changes in metabolic rate. In: Massaro, D., Massaro, G., Chambon, P. (Eds.), *Lung Development and Regeneration*. Marcel Dekker, New York, NY, 20, 525–571.
65. Burri, P.H., Weibel, E.R., 1971. Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity. II. Effect of PO₂ on the growing lung. Adaptation of the growing rat lung to hypoxia and hyperoxia. *Respir. Physiol.* 11, 247–264.

66. Cunningham, E.L., Brody, J.S., Jain, B.P., 1974. Lung growth induced by hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 37, 362–366.
67. Lechner, A.J., Banchero, N., 1980. Lung morphometry in guinea pigs acclimated to hypoxia during growth. *Respir. Physiol.* 42, 155–169.
68. Johnson Jr., R.L., Cassidy, S.S., Grover, R.F., Schutte, J.E., Epstein, R.H., 1985. Functional capacities of lungs and thorax in beagles after prolonged residence at 3,100 m. *J. Appl. Physiol.* 59, 1773–1782.
69. Sekhon, H.S., Wright, J.L., Thurlbeck, W.M., 1995. Pulmonary function alterations after 3 wk of exposure to hypobaria and/or hypoxia in growing rats. *J. Appl. Physiol.* 78, 1787–1792.
70. Sekhon, H.S., Thurlbeck, W.M., 1996. Lung morphometric changes after exposure to hypobaria and/or hypoxia and undernutrition.
71. Sawczenko, A., Fleming, P.J., 1996. Thermal stress, sleeping position, and the Sudden Infant Death Syndrome. *Sleep* 19, S267–S270.
72. Stanton, A.N., 1984. Overheating and cot death. *Lancet* 2, 1199–1201.
73. Storey, K.B., 1987. What contributes to freeze tolerance? *NIPS* 2, 157–160.
74. Jackson, D.C., 2002. Hibernating without oxygen: physiological adaptations of the painted turtle. *J. Physiol.* 543, 731–737.
75. Zhang Y, Proenca P, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432, 1994.
76. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 404: 635-643, 2000.
77. Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Research* 10: 81-92, 2000.
78. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 11073-11078, 1997.
79. Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 394: 790-793, 1998.
80. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 393: 684-688, 1998.

81. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 140: 5995-5998, 1999.
82. Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 277: 34601-34609, 2002.
83. Grosfeld A, Andre J, Hauguel-De , Mouzon S, Berra E, Pouyssegur J, Guerre-Millo M. Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter. *J Biol Chem* 277: 42953-42957, 2002.
84. Tschop M, Morrison KM. Weight loss at high altitude. *Adv Exp Med Biol* 502: 237-247, 2001.
85. Boyer SJ, Blume FD. Weight loss and changes in body composition at high altitude. *J Appl Physiol* 57: 1580-1585, 1984.
86. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Letters* 387: 113-116, 1996.
87. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda R. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 6231-6235, 1996.
88. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda R. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 6231-6235, 1996.
89. Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford ML. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP sensitive potassium channels. *Nature* 390: 521-525, 1997.
90. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661-671, 2000.
91. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 404: 632-634, 2000.

92. Fruhbeck G, Aguado M, Martinez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 240: 590-594, 1997.
93. Hochachka PW, Monge C. Evolution of human hypoxia tolerance physiology. *Adv Exp Med Biol* 475:25–43, 2000.
94. Meerson FZ. *Essentials of Adaptive Medicine: Protective effects of adaptation.* Moscow: Hypoxia Medical LTD, 1994.
95. Zong P, Setty S, Sun W, Martinez R, Tune JD, Ehrenbourg IV, Tkatchouk EN, Mallet RT, Downey HF. Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction. *Exp Biol Med* 229:806–812, 2004.
96. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, Rodriguez ER, Fox-Talbot K, Lu H, Zweier JL, Semenza GL. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 108:79–85, 2003.
97. Neckař J, Osřt'ařdal B, Kolař F. Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery. *Physiol Res* 53:621–628, 2004.
98. Lee DW, Andersen JK. Role of HIF-1 in iron regulation: potential therapeutic strategy for neurodegenerative disorders // *Curr Mol Med*. 2006 Dec;6(8):883-93
99. Martin F, Linden T, et al. Copper-dependent activation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1: implications for ceruloplasmin regulation // *Blood*. 2005 Jun 15;105(12):4613-9
100. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. – Москва: Наука, 1989г.
101. Mukhopadhyay SK, Mazumder B, Fox PL. Role of hypoxia-inducible factor-1 in transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency // *J Biol Chem*. 2000 Jul 14;275(28):21048-54
102. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная тренировка в медицине и спорте.- Москва: Медицина, 2003
103. Lok CN, Ponka P. Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene // *J Biol Chem*. 1999 Aug 20;274(34):24147-52

104. Tkatchouk EN, Gorbatchenkov AA, Kolchinskaya AZ, Ehrenbourg IV, Kondrykinskaya II. Adaptation to interval hypoxia for the purpose of prophylaxis and treatment. In: Meerson FZ, Ed. *Essentials of Adaptive Medicine: Protective Effects of Adaptation*. Moscow: Hypoxia Medical LTD, 200–221, 1994.
105. Tkatchouk EN, Makatsaria AD. Interval hypoxic training in pre- and postoperation periods as prophylaxis of postoperation complications in gynecological patients. *Hypoxia Medical J* (1):22–26, 1993.
106. Serebrovskaya T, Karaban I, Mankovskaya I, Bernardi L, Passino C, Appenzeller O. Hypoxic ventilatory responses and gas exchange in patients with Parkinson's disease. *Respiration* 65:28–32, 1998.
107. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med* 43: 649–659, 2004
108. Меерсон Ф.З., Красиков С.И., Чернов А.Н., Твердохлиб В.П. Адаптация к периодической гипоксии снижает повреждение этиловым спиртом и похмельный синдром при хронической алкогольной интоксикации у животных//Докл.Акад.Наук СССР.-1991.-Т.318. С.238-241.
109. Меерсон Ф.З. Механизм фенотипической адаптации и принципы его использования для предотвращения сердечно-сосудистых нарушений//Кардиология.- 1978.-Т18. С.18-29
110. Baker JE, Holman P, Kalyanaraman B, Griffith OW, Pritchard KA Jr. Adaptation to chronic hypoxia confers tolerance to subsequent myocardial ischemia by increased nitric oxide production. *Ann N Y Acad Sci* 874:236–253, 1999.
111. Manukhina EB, Malyshev IY. Role of free NO and NO stores in protective effects of adaptation to hypoxia. In: Hargens A, Takeda N, Signal PK Eds. *Adaptation Biology and Medicine, Volume 4: Current Concepts*. New Delhi: Narosa, pp82–94, 2005.
112. Mollace V, Muscoli C, Masini E, Cuzzocrea S, Salvemini D. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors. *Pharmacol Rev* 57:217–252, 2005.

113. Барабой В.А., Резніков О.Г. Фізіологія, біохімія і психологія стресу. — К.: Інтерсервіс, 2013. — 314 с
114. Резніков О.Г., Полумбрик О.М., Бальон Я.Г., Полумбрик М.О. Прота антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини. Вісн. НАН України, 2014, № 10. С. 17-29.
115. Hochachka, P.W., Buck, L.T., Doll, C.J. and S.C. Land. () Unifying theory of hypoxia tolerance: Molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 9493-9498.
116. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. Adaptation to the stress situations and physical stress. Moscow: Medicina, 1998. – 254 p.
117. Meerson F., Pozharov V., Minyailenko T., Superresistance against hypoxia after preliminary adaptation to repeated stress // J. Appl. Physiol. - 1994.- 76.- P.1856-1861
118. Opanasenko A.V., Bakunovsky A.N., Nosar V.I., Rozova E.V., Frantsuzova, Mankovskaya I.N. Effect of Actovegin on the oxygen regional blood flow in the periodontum tissues under immobilization stress// Pharmacology and drug toxicology. – 2013.- 34(3), P.47-93 [Article in Ukrainian].
119. Portnichenko V.I., Nosar V.I., Portnychenko A.G., Drevitskaya T.I., Sydorenko A.M., Mankovskaya I.N. Periodic hypoxia influences energy metabolism in phasic way// International Journal of Physiology and Pathophysiology, 4(1):55-68 (2013)
120. Buettner G.R. Superoxide Dismutase in Redox Biology: The roles of superoxide and hydrogen peroxide// Anticancer Agents Med Chem. – 2011.- V.11(4) P. 341-346
121. Чижов А.Я., Потиевская В.И. Интермиттент нормобарическая гипоксия в профилактике и лечении гипертонической болезни.- Москва: Российский Университет дружбы народов.-2002г.
122. Semenza GL: Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell. 148:399–408. 2012.
123. Lane N, Martin W. The energetics of genome complexity. Nature. 2010;467:929–934.

124. Poellinger L, Johnson RS. HIF-1 and hypoxic response: the plot thickens. *Curr Opin Genet Dev.* 2004;14:81–5.
125. Semenza GL. Life with oxygen. *Science.* 2007;318:62–4 .
126. Wang Y, Wan C, Deng L, Liu X, Cao X, Gilbert SR, Bouxsein ML, Faugere MC, Guldberg RE, Gerstenfeld LC, Haase VH, Johnson RS, Schipani E, Clemens TL. The hypoxia-inducible factor a pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development. *J. Clin. Invest.* 2007;117:1616–1626
127. Jiang X, Khan MA, Tian W, Beilke J, Natarajan R, Kosek J, Yoder MC, Semenza GL, Nicolls MR. Adenovirus-mediated HIF-1 α gene transfer promotes repair of mouse airway allograft microvasculature and attenuates chronic rejection. *J. Clin. Invest.* 2011;121:2336–2349.
128. Semenza GL, Jiang BH, Leung SW, Passantino R, Concordet JP, Maire P, Giallongo A. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1996;271:32529–32537.
129. Kaelin WG, Jr., Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol. Cell.* 2008;30:393–402.
130. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, Hewitson KS, O'Rourke J, Mole DR, Mukherji M, Metzen E, Wilson MI, Dhanda A, Tian YM, Masson N, Hamilton DL, Jaakkola P, Barstead R, Hodgkin J, Maxwell PH, Pugh CW, Schofield CJ, Ratcliffe PJ. *C. elegans* EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell.* 2001;107:43–54.
131. Jiang BH, Rue E, Wang GL, Roe R, Semenza GL. Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1996a;271:17771–17778.
132. Yu AY, Frid MG, Shimoda LA, Wiener CM, Stenmark K, Semenza GL. Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor-1 in the lung. *Am. J. Physiol.* 1998;275:L818–L826.
133. Mole DR, Blancher C, Copley RR, Pollard PJ, Gleadle JM, Ragoussis J, Ratcliffe PJ. Genome-wide association of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and

- HIF-2 α DNA binding with expression profiling of hypoxia-inducible transcripts. *J. Biol. Chem.* 2009;284:16767–16775.
134. Kulshreshtha R, Ferracin M, Negrini M, Calin GA, Davuluri RV, Ivan M. A microRNA signature of hypoxia. *Mol. Cell. Biol.* 2007;27:1859–1867.
135. Schödel J, Oikonomopoulos S, Ragoussis J, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Mole DR. High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq. *Blood.* 2011;117:e207–e217.
136. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006;3:177–185.
137. Papandreou I, Cairns RA, Fontana L, Lim AL, Denko NC. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab.* 2006;3:187–197.
138. Zhang H, Bosch-Marcé M, Shimoda LA, Tan YS, Baek JH, Wesley JB, Gonzalez FJ, Semenza GL. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J. Biol. Chem.* 2008;283:10892–10903.
139. Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, Chiche J, Roux D, Pouyssegur J, Mazure NM. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol. Cell. Biol.* 2009;29:2570–2581.
140. Fukuda R, Zhang H, Kim JW, Shimoda L, Dang CV, Semenza GL. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell.* 2007;129:111–122.
141. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006;3:177–185.
142. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene.* 2010;29:625–634.

143. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathieu CE, Simon MC, Schumacker PT. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95:11715–11720.
144. Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell.* 2011;9:298–310.
145. Dunwoodie SL. The role of hypoxia in development of the mammalian embryo. *Dev. Cell.* 2009;17:755–773.
146. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, Leung SW, Laughner E, Wenger RH, Gassmann M, Gearhart JD, Lawler AM, Yu AY, Semenza GL. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes Dev.* 1998;12:149–162.
147. Yoon D, Ponka P, Prchal JT. Hypoxia and hematopoiesis. *Am. J. Physiol.* 2011;300:C1215–C1222.
148. Peng J, Zhang L, Drysdale L, Fong GH. The transcription factor EPAS-1/hypoxia-inducible factor 2 α plays an important role in vascular remodeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97:8386–8391.
149. Tian H, Hammer RE, Matsumoto AM, Russell DW, McKnight SL. The hypoxia-responsive transcription factor EPAS1 is essential for catecholamine homeostasis and protection against heart failure during embryonic development. *Genes Dev.* 1998;12:3320–3324.
150. Compernelle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, Beck H, Plaisance S, Dor Y, Keshet E, Lupu F, Nemery B, Dewerchin M, Van Veldhoven P, Plate K, Moons L, Collen D, Carmeliet P. Loss of HIF-2 α and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat. Med.* 2002;8:702–710.
151. Scortegagna M, Ding K, Oktay Y, Gaur A, Thurmond F, Yan LJ, Marck BT, Matsumoto AM, Shelton JM, Richardson JA, Bennett MJ, Garcia JA. Multiple organ pathology, metabolic abnormalities and impaired homeostasis of reactive oxygen species in *Epas1*^{-/-} mice. *Nat. Genet.* 2003;35:331–340.

152. Gleadle JM, Ratcliffe PJ. Induction of hypoxia-inducible factor-1, erythropoietin, vascular endothelial growth factor, and glucose transporter-1 by hypoxia: evidence against a regulatory role for Src kinase. *Blood*. 1997;89:503–9.
153. Maxwell PH, Dachs GU, Gleadle JM, Nicholls LG, Harris AL, Stratford IJ, et al. Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:8104–9.
154. Mathupala SP, Rempel A, Pedersen PL. Glucose catabolism in cancer cells: identification and characterization of a marked activation response of the type II hexokinase gene to hypoxic conditions. *J Biol Chem*. 2001;276:43407–12.
155. Semenza GL, Roth PH, Fang HM, Wang GL. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem*. 1994;269:23757–63
156. Semenza GL, Jiang BH, Leung SW, Passantino R, Concordet JP, Maire P, et al. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem*. 1996; 271:32529–37
157. Kim JW, Gao P, Liu YC, Semenza GL, Dang CV. Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1. *Mol Cell Biol*. 2007;27:7381–93.
158. Papandreou I, Cairns RA, Fontana L, Lim AL, Denko NC. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab*. 2006;3:187–97 .
159. Sugden MC, Holness MJ. Mechanisms underlying regulation of the expression and activities of the mammalian pyruvate dehydrogenase kinases. *Arch Physiol Biochem*. 2006;112:139–49
160. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 α . *Cell Death Differ*. 2008;15:621–7

161. Aragonés J, Schneider M, Van Geyte K, Fraisl P, Dresselaers T, Mazzone M, et al. Deficiency or inhibition of oxygen sensor Phd1 induces hypoxia tolerance by reprogramming basal metabolism. *Nat Genet.* 2008;40:170–80
162. Loscalzo J. MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism during hypoxia by repressing the iron-sulfur cluster assembly proteins ISCU1/2. *Cell Metab.* 2009;10:273–84.
163. Chen Z, Li Y, Zhang H, Huang P, Luthra R. Hypoxia-regulated microRNA-210 modulates mitochondrial function and decreases ISCU and COX10 expression. *Oncogene.* 2010;29:4362–8
164. Ge RL, Witkowski S, Zhang Y, et al. Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia// *J Appl Physiol* 92: 2361–2367, 2002
165. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Sep 15;15(6):1583-606. doi: 10.1089/ars.2011.3999;
166. Lee YM, He W, Liou YC. The redox language in neurodegenerative diseases: oxidative post-translational modifications by hydrogen peroxide. *Cell Death Dis.* 2021 Jan 11;12(1):58. doi: 10.1038/s41419-020-03355-3.
167. Zhou C, Lyu LH, Miao HK, Bahr T, Zhang QY, Liang T, Zhou HB, Chen GR, Bai Y. Redox regulation by SOD2 modulates colorectal cancer tumorigenesis through AMPK-mediated energy metabolism. *Mol Carcinog.* 2020 May;59(5):545-556. doi: 10.1002/mc.23178.
168. Hart PC, Mao M, de Abreu AL, Ansenberger-Fricano K, Ekoue DN, Ganini D, Kajdacsy-Balla A, Diamond AM, Minshall RD, Consolaro ME, Santos JH, Bonini MG. MnSOD upregulation sustains the Warburg effect via mitochondrial ROS and AMPK-dependent signalling in cancer. *Nat Commun.* 2015 Feb 5;6:6053. doi: 10.1038/ncomms7053.;
169. Ekoue DN, He C, Diamond AM, Bonini MG. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017 Aug;1858(8):628-632. doi: 10.1016/j.bbabi.2017.01.006.

170. Fijalkowska I, Xu W, Comhair SA, Janocha AJ, Mavrakis LA, Krishnamachary B, Zhen L, Mao T, Richter A, Erzurum SC, Tudor RM. Hypoxia inducible-factor1alpha regulates the metabolic shift of pulmonary hypertensive endothelial cells. *Am J Pathol.* 2010 Mar;176(3):1130-8. doi: 10.2353/ajpath.2010.090832.
171. Pradhan BS, Prószyński TJ. A Role for Caveolin-3 in the Pathogenesis of Muscular Dystrophies. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 19;21(22):8736. doi: 10.3390/ijms21228736.
172. Xie Y, Shi X, Sheng K, Han G, Li W, Zhao Q, Jiang B, Feng J, Li J, Gu Y. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia. *Mol Med Rep.* 2019 Feb;19(2):783-791. doi: 10.3892/mmr.2018.9713.
173. Hoxhaj G, Manning BD. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2020 Feb;20(2):74-88. doi: 10.1038/s41568-019-0216-7.
174. Hnasko R, Lisanti MP. The biology of caveolae: lessons from caveolin knockout mice and implications for human disease. *Mol Interv.* 2003 Dec;3(8):445-64. doi: 10.1124/mi.3.8.445.
175. Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP. Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev.* 2004 Oct;84(4):1341-79. doi: 10.1152/physrev.00046.2003.
176. Swietlik EM, Prapa M, Martin JM, Pandya D, Auckland K, Morrell NW, Gräf S. 'There and Back Again'-Forward Genetics and Reverse Phenotyping in Pulmonary Arterial Hypertension. *Genes (Basel).* 2020 Nov 26;11(12):1408. doi: 10.3390/genes11121408.
177. Drab M, Verkade P, Elger M, Kasper M, Lohn M, Lauterbach B, Menne J, Lindschau C, Mende F, Luft FC, Schedl A, Haller H, Kurzchalia TV. Loss of caveolae, vascular dysfunction, and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice. *Science.* 2001 Sep 28;293(5539):2449-52. doi: 10.1126/science.1062688

178. Haddad D, Al Madhoun A, Nizam R, Al-Mulla F. Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jan 27;2020:9761539. doi: 10.1155/2020/9761539
179. Jin Z, Kho J, Dawson B, Jiang MM, Chen Y, Ali S, Burrage LC, Grover M, Palmer DJ, Turner DL, Ng P, Nagamani SC, Lee B. Nitric oxide modulates bone anabolism through regulation of osteoblast glycolysis and differentiation. *J Clin Invest*. 2021 Mar 1;131(5):e138935. doi: 10.1172/JCI138935.
180. Hart PC, Ratti BA, Mao M, Ansenberger-Fricano K, Shajahan-Haq AN, Tyner AL, Minshall RD, Bonini MG. Caveolin-1 regulates cancer cell metabolism via scavenging Nrf2 and suppressing MnSOD-driven glycolysis. *Oncotarget*. 2016 Jan 5;7(1):308-22. doi: 10.18632/oncotarget.5687.
181. Barrientos G, Llanos P, Hidalgo J, Bolaños P, Caputo C, Riquelme A, Sánchez G, Quest AF, Hidalgo C. Cholesterol removal from adult skeletal muscle impairs excitation-contraction coupling and aging reduces caveolin-3 and alters the expression of other triadic proteins. *Front Physiol*. 2015 Apr 10;6:105. doi: 10.3389/fphys.2015.00105.
182. Pradhan BS, Prószyński TJ. A Role for Caveolin-3 in the Pathogenesis of Muscular Dystrophies. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 19;21(22):8736. doi: 10.3390/ijms21228736
183. Smythe GM, Rando TA. Altered caveolin-3 expression disrupts PI(3) kinase signaling leading to death of cultured muscle cells. *Exp Cell Res*. 2006 Sep 10;312(15):2816-25. doi: 10.1016/j.yexcr.2006.05.010.
184. Aravamudan B, Volonte D, Ramani R, Gursoy E, Lisanti MP, London B, Galbiati F. Transgenic overexpression of caveolin-3 in the heart induces a cardiomyopathic phenotype. *Hum Mol Genet*. 2003 Nov 1;12(21):2777-88. doi: 10.1093/hmg/ddg313.
185. Meerson FZ. *Adaptation, Stress and Prophylaxis*. Berlin: Springer- Verlag, 1984.

186. Serebrovskaya TV, Swanson RJ, Kolesnikova EE. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment. *J Physiol Pharmacol* 54 (Suppl 1):35–41, 2003.
187. Toporsian M, Govindaraju K, Nagi M, Eidelman D, Thibault G, Ward ME. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase in rat aorta after prolonged hypoxia in vivo//*Circ Res* 86:671–675, 2000.
188. Xue C, Rengasamy A, LeCras TD, Koberna PA, Dailey GC, Johns RA. Distribution of NOS in normoxic vs. hypoxic rat lung: upregulation of NOS by chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 267:L1667–L1678, 1994.
189. Shaul PW, North AJ, Brannon TS, Ujiie K, Wells LB, Nisen PA, Lowenstein CJ, Snyder SH, Star RA. Prolonged in vivo hypoxia enhances nitric oxide synthase type I and III gene expression in adult rat lung//*Am J Respir Cell Mol Biol* 13:167–174, 1995.
190. Le Cras TD, Tyler RC, Horan MP, Morris KG, Tuder RM, McMurtry IF, Johns RA, Abman SH. Effects of chronic hypoxia and altered hemodynamics on endothelial nitric oxide synthase in the adult rat lung. *J Clin Invest* 101:795–801, 1998.
191. Hoffmann A, Gloe T, Pohl U. Hypoxia-induced upregulation of eNOS gene expression is redox-sensitive: a comparison between hypoxia and inhibitors of cell metabolism. *J Cell Physiol* 188:33–44, 2001.
192. Pitt B.R., St. Croix C.M. Complex Regulation of iNOS in Lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002.-26:6-9.
193. Ricciardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System. *Physiol. Rev.* 2004.-84: 731-765.
194. Fagan K.A., Tyler R.C., Sato K. et al. Relative contributions of endothelial, inducible and neuronal NOS to tone in the murine pulmonary circulation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 1999.-277: L472-L478
195. Guo F.H., De Raeve H.R., Rice T.W. et al. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA/* 1995.- 92: 7809-7813.

196. Le Cras T.D., Xue C., Rengasamy A., Johns R.A. Chronic hypoxia upregulates endothelial and inducible NO synthase gene and protein expression in rat lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 1996.-270:L164-L170.
197. Palmer L.A., Semenza G.L., Stoler M.H., Johns R.A. Hypoxia induces type II NOS gene expression in pulmonary artery endothelial cells via HIF-1. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 1998.-274: L212-L219.
198. Rouet-Benzineb P., Eddahibi S., Raffestin B. et al. Induction of cardiac nitric oxide synthase 2 in rats exposed to chronic hypoxia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999.-31: 1697-1708.
199. You Y., Kaur C. Expression of induced nitric oxide synthase in amoeboid microglia in postnatal rats following an exposure to hypoxia. *Neurosci. Lett.* 2000.-279:101-104.
200. Kakei M, Noma A, Shibasaki T. Properties of adenosine-triphosphate-regulated potassium channels in guinea-pig ventricular cells. *J Physiol* 363: 441–462, 1985.
201. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature* 305: 147–148, 1983.
202. Trube G, Hescheler J. Inward-rectifying channels in isolated patches of the heart cell membrane: ATP-dependence and comparison with cell-attached patches. *Pflügers Arch* 401: 178–184, 1984.
203. Ho K, Nichols CG, Lederer WJ, Lytton J, Vassilev PM, Kanazirska MV, Hebert SC. Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. *Nature* 362: 31–38, 1993.
204. Takumi T, Ishii T, Horio Y, Morishige KI, Takahashi N, Yamada M, Yamashita T, Kiyama H, Sohmiya K, Nakanishi S, Kurachi Y. A novel ATP-dependent inward rectifier potassium channel expressed predominantly in glial cells. *J Biol Chem* 270: 16339–16346, 1995.
205. Kefaloyianni E, Bao L, Rindler MJ, Hong M, Patel T, Taskin E, Coetzee WA. Measuring and evaluating the role of ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 52: 596–607, 2012.

206. Ashcroft FM, Kakei M. ATP-sensitive K^+ channels in rat pancreatic beta-cells—modulation by AAP and Mg^{2+} ions. *J Physiol* 416: 349–367, 1989.
207. Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K^+ channels in pancreatic B-cells. *Nature* 311: 271–273, 1984.
208. Lederer WJ, Nichols CG. Nucleotide modulation of the activity of rat heart ATP-sensitive K^+ channels in isolated membrane patches. *J Physiol* 419: 193–211, 1989.
209. Young RG. ATP analogs. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 43: 1–56, 1975.
210. Ohno-Shosaku T, Zunkler BJ, Trube G. Dual effects of ATP on K^+ currents of mouse pancreatic beta-cells. *Pflügers Arch* 408: 133–138, 1987.
211. Spruce AE, Standen NB, Stanfield PR. Studies of the unitary properties of adenosine-5'-triphosphate-regulated potassium channels of frog skeletal muscle. *J Physiol* 382: 213–236, 1987.
212. Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev* 77: 1165–1232, 1997
213. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: the guardian of cardiac energy status. *J Clin Invest* 114: 465–468, 2004.
214. Hardie DG, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. *Bioessays* 23: 1112–1119, 2001.
215. Hardie DG, Carling D. The AMP-activated protein kinase—fuel gauge of the mammalian cell? *Eur J Biochem* 246: 259–273, 1997.
216. Chen PC, Kryukova YN, Shyng SL. Leptin regulates KATP Channel trafficking in pancreatic beta-cells by a signaling mechanism involving AMPK and PKA. *J Biol Chem* 288: 34098–34109, 2013.
217. Park SH, Ryu SY, Yu WJ, Han YE, Ji YS, Oh K, Sohn JW, Lim A, Jeon JP, Lee H, Lee KH, Lee SH, Berggren PO, Jeon JH, Ho WK. Leptin promotes KATP channel trafficking by AMPK signaling in pancreatic beta-cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 12673–12678, 2013.

218. Sukhodub A, Jovanovic S, Du Q, Budas G, Clelland AK, Shen M, Sakamoto K, Tian R, Jovanovic A. AMP-activated protein kinase mediates preconditioning in cardiomyocytes by regulating activity and trafficking of sarcolemmal ATP-sensitive K⁺ channels. *J Cell Physiol* 210: 224–236, 2007.
219. Turrell HE, Rodrigo GC, Norman RI, Dickens M, Standen NB. Phenylephrine preconditioning involves modulation of cardiac sarcolemmal K(ATP) current by PKC delta, AMPK and p38 MAPK. *J Mol Cell Cardiol* 51: 370–380, 2011.
220. Carrasco AJ, Dzeja PP, Alekseev AE, Pucar D, Zingman LV, Abraham MR, Hodgson D, Bienengraeber M, Puceat M, Janssen E, Wieringa B, Terzic A. Adenylate kinase phosphotransfer communicates cellular energetic signals to ATP-sensitive potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 7623–7628, 2001.
221. Weiss JN, Lamp ST. Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels. Evidence for preferential regulation by glycolysis. *J Gen Physiol* 94: 911–935, 1989.
222. Dubinsky WP, Mayorga-Wark O, Schultz SG. Colocalization of glycolytic enzyme activity and KATP channels in basolateral membrane of Necturus enterocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 275: C1653–C1659, 1998.
223. Lutas A, Birnbaumer L, Yellen G. Metabolism regulates the spontaneous firing of substantia nigra pars reticulata neurons via KATP and nonselective cation channels. *J Neurosci* 34: 16336–16347, 2014.
224. Yellen G. Ketone bodies, glycolysis, and KATP channels in the mechanism of the ketogenic diet. *Epilepsia* 49 Suppl 8: 80–82, 2008.
225. Crawford RM, Budas GR, Jovanovic S, Ranki HJ, Wilson TJ, Davies AM, Jovanovic A. M-LDH serves as a sarcolemmal K(ATP) channel subunit essential for cell protection against ischemia. *EMBO J* 21: 3936–3948, 2002.
226. Dhar Chowdhury P, Harrell MD, Han S, Jankowska D, Parachuru L, Morrissey A, Srivastava S, Liu W, Malester B, Yoshida H, Coetzee WA. The glycolytic enzymes, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, triose phosphate isomerase and pyruvate kinase are components of the KATP channel macromolecular complex and regulate its function. *J Biol Chem* 280: 38464–38470, 2005.

227. Hong M, Kefaloyianni E, Bao L, Malester B, Delaroché D, Neubert TA, Coetzee WA. Cardiac ATP-sensitive K⁺ channel associates with the glycolytic enzyme complex. *FASEB J* 25: 2456–2467, 2011.
228. Jovanovic S, Du Q, Crawford RM, Budas GR, Stagljar I, Jovanovic A. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase serves as an accessory protein of the cardiac sarcolemmal K(ATP) channel. *EMBO Rep* 6: 848–852, 2005.
229. Kefaloyianni E, Lyssand JS, Moreno C, Delaroché D, Hong M, Fenyo D, Mobbs CV, Neubert TA, Coetzee WA. Comparative proteomic analysis of the ATP-sensitive K⁺ channel complex in different tissue types. *Proteomics* 13: 368–378, 2013.
230. Zingman LV, Zhu Z, Sierra A, Stepniak E, Burnett CM, Maksymov G, Anderson ME, Coetzee WA, Hodgson-Zingman DM. Exercise-induced expression of cardiac ATP-sensitive potassium channels promotes action potential shortening and energy conservation. *J Mol Cell Cardiol* 51: 72–81, 2011.
231. Morita N, Lee JH, Bapat A, Fishbein MC, Mandel WJ, Chen PS, Weiss JN, Karagueuzian HS. Glycolytic inhibition causes spontaneous ventricular fibrillation in aged hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301: H180–H191, 2011.
232. Urbach V, Van KE, Maguire D, Harvey BJ. Cross-talk between ATP-regulated K⁺ channels and Na⁺ transport via cellular metabolism in frog skin principal cells. *J Physiol* 491: 99–109, 1996.
233. Akaike N, Jin YH, Koyama S. Functional interaction between Na⁺-K⁺ pump and KATP channels in the CNS neurons under experimental brain ischemia. *Jpn J Physiol* 47 Suppl 1: S50–51, 1997.
234. Mauerer UR, Boulpaep EL, Segal AS. Regulation of an inwardly rectifying ATP-sensitive K⁺ channel in the basolateral membrane of renal proximal tubule. *J Gen Physiol* 111: 161–180, 1998.
235. Renaud JM. Modulation of force development by Na⁺, K⁺, Na⁺ K⁺ pump and KATP channel during muscular activity. *Can J Appl Physiol* 27: 296–315, 2002.

236. Glavind-Kristensen M, Matchkov V, Hansen VB, Forman A, Nilsson H, Aalkjaer C. KATP-channel-induced vasodilation is modulated by the Na,K-pump activity in rabbit coronary small arteries. *Br J Pharmacol* 143: 872–880, 2004.
237. Kabakov AY. Activation of KATP channels by Na/K pump in isolated cardiac myocytes and giant membrane patches. *Biophys J* 75: 2858–2867, 1998.
238. Priebe L, Friedrich M, Benndorf K. Functional interaction between KATP channels and the Na⁺-K⁺ pump in metabolically inhibited heart cells of the guinea-pig. *J Physiol* 492: 405–417, 1996.
239. Haruna T, Horie M, Kouchi I, Nawada R, Tsuchiya K, Akao M, Otani H, Murakami T, Sasayama S. Coordinate interaction between ATP-sensitive K⁺ channel and Na⁺,K⁺-ATPase modulates ischemic preconditioning. *Circulation* 98: 2905–2910, 1998.
240. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74: 1124, 1986.
241. Cohen MV, Baines CP, Downey JM. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor to KATP channel. *Annu Rev Physiol* 62: 79–109, 2000.
242. Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev* 88: 581–609, 2008.
243. Steenbergen C, Perlman ME, London RE, Murphy E. Mechanism of preconditioning: ionic alterations. *Circ Res* 72: 112–125, 1992.
244. Yang X, Cohen MV, Downey JM. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning. *Cardiovasc Drugs Ther* 24: 225–234, 2010.
245. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 83: 1113–1151, 2003.
246. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AW, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 84: 350–356, 1991.
247. Swyers T, Redford D, Larson DF. Volatile anesthetic-induced preconditioning. *Perfusion* 29: 10–15, 2014.

248. Stein AB, Tang XL, Guo Y, Xuan Y, Dawn B, Bolli R. Delayed adaptation of the heart to stress: late preconditioning. *Stroke* 35: 2676–2679, 2004.
249. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 66: 913–931, 1990.
250. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 70: 223–233, 1992.
251. Cole WC, McPherson CD, Sontag D. ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res* 69: 571–581, 1991.
252. Grover GJ, McCullough JR, Henry DE, Conder ML, Sleph PG. Anti-ischemic effects of the potassium channel activators pinacidil and cromakalim and the reversal of these effects with the potassium channel blocker glyburide. *J Pharmacol Exp Ther* 251: 98–104, 1989.
253. Kitzen JM, McCallum JD, Harvey C, Morin ME, Oshiro GT, Colatsky TJ. Potassium channel activators cromakalim and celikalim (WAY-120,491) fail to decrease myocardial infarct size in the anesthetized canine. *Pharmacology* 45: 71–82, 1992.
254. Thornton JD, Thornton CS, Sterling DL, Downey JM. Blockade of ATP-sensitive potassium channels increases infarct size but does not prevent preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 72: 44–49, 1993.
255. Walsh RS, Tsuchida A, Daly JJ, Thornton JD, Cohen MV, Downey JM. Ketamine-xylazine anaesthesia permits a KATP channel antagonist to attenuate preconditioning in rabbit myocardium. *Cardiovasc Res* 28: 1337–1341, 1994.
256. Bernardo NL, D'Angelo M, Okubo S, Joy A, Kukreja RC. Delayed ischemic preconditioning is mediated by opening of ATP-sensitive potassium channels in the rabbit heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 276: H1323–H1330, 1999.
257. Mei DA, Elliott GT, Gross GJ. KATP channels mediate late preconditioning against infarction produced by monophosphoryl lipid A. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 271: H2723–H2729, 1996.

258. Patel HH, Gross ER, Peart JN, Hsu AK, Gross GJ. Sarcolemmal KATP channel triggers delayed ischemic preconditioning in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H445–H447, 2005.
259. Tonkovic-Capin M, Gross GJ, Bosnjak ZJ, Tweddell JS, Fitzpatrick CM, Baker JE. Delayed cardioprotection by isoflurane: role of KATP channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H61–H68, 2002.
260. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, Sun X, Schindler PA. The mitochondrial KATP channel as a receptor for potassium channel openers. *J Biol Chem* 271: 8796–8799, 1996.
261. Liu Y, Ren G, O'Rourke B, Marban E, Seharaseyon J. Pharmacological comparison of native mitochondrial K(ATP) channels with molecularly defined surface K(ATP) channels. *Mol Pharmacol* 59: 225–230, 2001.
262. Wojtovich AP, Urciuoli WR, Chatterjee S, Fisher AB, Nehrke K, Brookes PS. Kir 6.2 is not the mitochondrial KATP channel but is required for cardioprotection by ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304: H1439–H1445, 2013.
263. D'Hahan N, Moreau C, Prost AL, Jacquet H, Alekseev AE, Terzic A, Vivaudou M. Pharmacological plasticity of cardiac ATP-sensitive potassium channels toward diazoxide revealed by ADP. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 12162–12167, 1999.
264. Matsuoka T, Matsushita K, Katayama Y, Fujita A, Inageda K, Tanemoto M, Inanobe A, Yamashita S, Matsuzawa Y, Kurachi Y. C-terminal tails of sulfonylurea receptors control ADP-induced activation and diazoxide modulation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Circ Res* 87: 873–880, 2000.
265. Coetzee WA. Multiplicity of effectors of the cardioprotective agent, diazoxide. *Pharmacol Ther* 140: 167–175, 2013.
266. Suzuki M, Saito T, Sato T, Tamagawa M, Miki T, Seino S, Nakaya H. Cardioprotective effect of diazoxide is mediated by activation of sarcolemmal but not mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in mice. *Circulation* 107: 682–685, 2003.

267. Wojtovich AP, Urciuoli WR, Chatterjee S, Fisher AB, Nehrke K, Brookes PS. Kir 6.2 is not the mitochondrial KATP channel but is required for cardioprotection by ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304: H1439–H1445, 2013.
268. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature* 305: 147–148, 1983.
269. McPherson CD, Pierce GN, Cole WC. Ischemic cardioprotection by ATP-sensitive K⁺ channels involves high-energy phosphate preservation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 265: H1809–H1818, 1993.
270. Crestanello JA, Doliba NM, Babsky AM, Doliba NM, Niibori K, Osbakken MD, Whitman GJ. Opening of potassium channels protects mitochondrial function from calcium overload. *J Surg Res* 94: 116–123, 2000.
271. Lascano EC, Negroni JA, del Valle HF. Ischemic shortening of action potential duration as a result of KATP channel opening attenuates myocardial stunning by reducing calcium influx. *Mol Cell Biochem* 236: 53–61, 2002
272. Storey NM, Stratton RC, Rainbow RD, Standen NB, Lodwick D. Kir 6.2 limits Ca²⁺ overload and mitochondrial oscillations of ventricular myocytes in response to metabolic stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305: H1508–H1518, 2013.
273. Dzeja PP, Bast P, Ozcan C, Valverde A, Holmuhamedov EL, Van Wylen DG, Terzic A. Targeting nucleotide-requiring enzymes: implications for diazoxide-induced cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H1048–H1056, 2003.
274. Fryer RM, Eells JT, Hsu AK, Henry MM, Gross GJ. Ischemic preconditioning in rats: role of mitochondrial KATP channel in preservation of mitochondrial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H305–H312, 2000.
275. Garnier A, Rossi A, Lavanchy N. Importance of the early alterations of energy metabolism in the induction and the disappearance of ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 28: 1671–1682, 1996.
276. Tatsumi T, Matoba S, Kobara M, Keira N, Kawahara A, Tsuruyama K, Tanaka T, Katamura M, Nakagawa C, Ohta B, Yamahara Y, Asayama J, Nakagawa M.

- Energy metabolism after ischemic preconditioning in streptozotocin-induced diabetic rat hearts. *J Am Coll Cardiol* 31: 707–715, 1998.
277. Yabe K, Nasa Y, Sato M, Iijima R, Takeo S. Preconditioning preserves mitochondrial function and glycolytic flux during an early period of reperfusion in perfused rat hearts. *Cardiovasc Res* 33: 677–685, 1997.
278. O'Rourke B. Myocardial K(ATP) channels in preconditioning. *Circ Res* 87: 845–855, 2000.
279. Garlid KD. Cation transport in mitochondria—the potassium cycle. *Biochim Biophys Acta* 1275: 123–126, 1996.
280. Dzeja PP, Bast P, Ozcan C, Valverde A, Holmuhamedov EL, Van Wylen DG, Terzic A. Targeting nucleotide-requiring enzymes: implications for diazoxide-induced cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H1048–H1056, 2003.
281. Arrell DK, Elliott ST, Kane LA, Guo Y, Ko YH, Pedersen PL, Robinson J, Murata M, Murphy AM, Marban E, Van Eyk JE. Proteomic analysis of pharmacological preconditioning: novel protein targets converge to mitochondrial metabolism pathways. *Circ Res* 99: 706–714, 2006.
282. Riess ML, Camara AK, Heinen A, Eells JT, Henry MM, Stowe DF. KATP channel openers have opposite effects on mitochondrial respiration under different energetic conditions. *J Cardiovasc Pharmacol* 51: 483–491, 2008.
283. Storey NM, Stratton RC, Rainbow RD, Standen NB, Lodwick D. Kir 6.2 limits Ca²⁺ overload and mitochondrial oscillations of ventricular myocytes in response to metabolic stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305: H1508–H1518, 2013.
284. Fitzgerald RS, Shirahata M, Chang I, Kostuk E. The impact of hypoxia and low glucose on the release of acetylcholine and ATP from the incubated cat carotid body. *Brain Res* 1270: 39–44, 2009.
285. Garcia-Fernandez M, Ortega-Saenz P, Castellano A, Lopez-Barneo J. Mechanisms of low-glucose sensitivity in carotid body glomus cells. *Diabetes* 56: 2893–2900, 2007.

286. Pardal R, Lopez-Barneo J. Low glucose-sensing cells in the carotid body. *Nat Neurosci* 5: 197–198, 2002.
287. Zhang M, Buttigieg J, Nurse CA. Neurotransmitter mechanisms mediating low-glucose signalling in cocultures and fresh tissue slices of rat carotid body. *J Physiol* 578: 735–750, 2007.
288. Lopez-Barneo J. Oxygen and glucose sensing by carotid body glomus cells. *Curr Opin Neurobiol* 13: 493–499, 2003.
289. Alvarez-Buylla R, de Alvarez-Buylla ER. Carotid sinus receptors participate in glucose homeostasis. *Respir Physiol* 72: 347–359, 1988.
290. Bin-Jaliah I, Maskell PD, Kumar P. Indirect sensing of insulin-induced hypoglycaemia by the carotid body in the rat. *J Physiol* 556: 255–266, 2004.
291. Ward DS, Voter WA, Karan S. The effects of hypo- and hyperglycaemia on the hypoxic ventilatory response in humans. *J Physiol* 582: 859–869, 2007.
292. Wehrwein EA, Basu R, Basu A, Curry TB, Rizza RA, Joyner MJ. Hyperoxia blunts counterregulation during hypoglycaemia in humans: possible role for the carotid bodies? *J Physiol* 588: 4593–4601, 2010.
293. Ortega-Saenz P, Pardal R, Levitsky K, Villadiego J, Munoz-Manchado AB, Duran R, Bonilla-Henao V, Arias-Mayenco I, Sobrino V, Ordonez A, Oliver M, Toledo-Aral JJ, Lopez-Barneo J. Cellular properties and chemosensory responses of the human carotid body. *J Physiol* 591: 6157–6173, 2013.
294. Ke Chen, Yuan-Hai Li, Si-Qi Xu, Sheng-Hong Hu, Lei Zhang (2011) Protective Effects of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Agonist, Wy14643, on Hypoxia/Reoxygenation Injury in Primary Rat Hepatocytes. *PPAR Res.* 2012; 2012: 547980.
295. Miranda M, Escoté X, Ceperuelo-Mallafre V, Megia A, Caubet E, Näf S, Gómez J M, González-Clemente J M, Vicente V and Vendrell J (2010) Relation between human LPIN1, hypoxia and endoplasmic reticulum stress genes in subcutaneous and visceral adipose tissue. *Int J Obes (Lond) (International Journal of Obesity)* 34, 679-686

296. Sharma S, Taegtmeier H, Adrogué J, Razeghi P, Sen S, Ngumbela K & Essop MF (2004). Dynamic changes of gene expression in hypoxia-induced right ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286, H1185–H1192.
297. Daneshrad Z, Garcia-Riera MP, Verdys M & Rossi A (2000). Differential responses to chronic hypoxia and dietary restriction of aerobic capacity and enzyme levels in the rat myocardium. *Mol Cell Biochem* 210, 159–166.
298. Kennedy SL, Stanley WC, Panchal AR & Mazzeo RS (2001). Alterations in enzymes involved in fat metabolism after acute and chronic altitude exposure. *J Appl Physiol* 90, 17–22.
299. Philp A, Macdonald AL & Watt PW (2005). Lactate – a signal coordinating cell and systemic function. *J Exp Biol* 208, 4561–4575.
300. Krishnan, J., Suter, M., Windak, R., Krebs, T., Felley, A., Montessuit, C., Tokarska-Schlattner, M., Aasum, E., Bogdanova, A., Perriard, E., Perriard, J. C., Larsen, T., Pedrazzini, T. and Krek, W. (2009) Activation of a HIF1alpha-PPARgamma axis underlies the integration of glycolytic and lipid anabolic pathways in pathologic cardiac hypertrophy. *Cell Metab.* 9, 512-524
301. Wada, Y., Sugiyama, A., Yamamoto, T., Naito, M., Noguchi, N., Yokoyama, S., Tsujita, M., Kawabe, Y., Kobayashi, M., Izumi, A., Kohro, T., Tanaka, T., Taniguchi, H., Koyama, H., Hirano, K., Yamashita, S., Matsuzawa, Y., Niki, E., Hamakubo, T. and Kodama, T. (2002) Lipid accumulation in smooth muscle cells under LDL loading is independent of LDL receptor pathway and enhanced by hypoxic conditions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22, 1712-1719
302. Shen GM, Zhao YZ, Chen MT, Zhang FL, Liu XL, Wang Y, Liu CZ, Yu J, Zhang JW. Hypoxia inducible factor 1 (HIF1) promotes LDL and VLDL uptake through inducing VLDLR under hypoxia. *Biochemical Journal Immediate Publication*. Published on 04 Oct 2011 as manuscript BJ20111377
303. Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 277: 34601-34609, 2002

304. Акматкулова Д.А. Уровень гликемии и результаты пробы на толерантность к глюкозе у здоровых взрослых жителей высокогорья Памира (2400-4000м)// Сахарный диабет в условиях климата Киргизии. Сб.научн.тр.КГМИ.-Фрунзе, 1975.- Т105.-С.17-23.
305. Van Liere E.J., Stickney J.C., Hypoxia. Univ. of Chikagopress.Chikago, London, 1963. Ван Лир., Стикней К. Гипоксия .Пер. с англ. М.:Мед., 1967.- 367с.
306. Larsen J. J., Hansen J.M., Olsen N.V., Galbo H., Dela F. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men//J. Physiol. 1997;504;241-249
307. Epstein, A. C., Gleadle, J. M., McNeill, L. A., Hewitson, K. S., O'Rourke, J., Mole, D. R., Mukherji, M., Metzen, E., Wilson, M. I., Dhanda, A., Tian, Y. M., Masson, N., Hamilton, D. L., Jaakkola, P., Barstead, R., Hodgkin, J., Maxwell, P. H., Pugh, C. W., Schofield, C. J. and Ratcliffe, P. J. (2001) C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. Cell. 107, 43-54
308. Shen, G. M., Zhang, F. L., Liu, X. L. and Zhang, J. W. (2010) Hypoxia-inducible factor 1-mediated regulation of PPP1R3C promotes glycogen accumulation in human MCF-7 cells under hypoxia. FEBS Lett. 584, 4366-4372
309. Reeves J.T., Wagner W.W. et al. Physiological effects of high altitude on pulmonary circulation. In: International Review of Physiology, Environmental Physiology III. Vol.20. Edited by D.Robertshaw. - University Prak Press, Baltimore, Chap. 6. 1988. - pp. 289-310.
310. Euler U.S., Liljestrand von G. Observation on the pulmonary arterial pressure in the cat// Acta Physiol.Scand. – 1946. - N12. - P.301-320.
311. Zakheim R.M., Mattioli A. et al. Prevention of pulmonary vascular changes of chronic alveolar hypoxia by inhibition of angiotenzin I-converting enzyme in the rat// Lab. Invest.– 1975.- V.33.- P. 57-61.
312. Zhao L, Al-Tubuly R, Sebki A, Owji AA, Nunez DJR, Wilkins MR. Angiotensin II receptor expression and inhibition in the chronically hypoxic rat lung// Br J Pharmacol. 1996. –V.119. –P.1217–1222.

313. Goll H, Nyhan DP, Geller HS, Murray PA. Pulmonary vascular responses to angiotensin II and captopril in conscious dogs// J Appl Physiol. -1986. -V.61. -P.1552-1559.
314. Nyhan DP, Chen BB, Fehr DM, Rock P, Murray PA. Anesthesia alters pulmonary vasoregulation by angiotensin II and captopril// J Appl Physiol. - 1992. -V.72.-P.636-642.
315. Nong Z, Stassen JM, Moons L, Collen D, Janssens S. Inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme with quinapril reduces hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling//Circulation. - 1996. -V.94. - P.1941-1947.
316. Morrell NW, Morris KG, Stenmark KR. Role of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II in development of hypoxic pulmonary hypertension//Am J Physiol. -1995. -V.269. -P.1186-1194.
317. Cargill RI, Lipworth BJ. Lisinopril attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans//Chest. - 1996. -V.109. - P.424-429.
318. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in man is attenuated by type I angiotensin II receptor blockade//Cardiovas Res. - 1995. -V.30. -P.875-880.
319. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Angiotensin II receptor blockade and effects on pulmonary hemodynamics and hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans//Chest. - 1996. -V.110. -P.698-703.
320. Kiely DG, Cargill RI, Wheeldon NM, Coutie WJ, Lipworth BJ. Haemodynamic and endocrine effects of type I angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale//Cardiovasc Res. -1997. -V.33. -P.201-208.
321. Goll H, Nyhan DP, Geller HS, Murray PA. Pulmonary vascular responses to angiotensin II and captopril in conscious dogs//J Appl Physiol. -1986. -V.61.- P.1552-1559.
322. Nyhan DP, Chen BB, Fehr DM, Rock P, Murray PA. Anesthesia alters pulmonary vasoregulation by angiotensin II and captopril//J Appl Physiol. 1992.- V.72. -P.636-642.

323. Prewitt RL, Leffler CW. Feline hypoxic pulmonary vasoconstriction is not blocked by the angiotensin-I converting enzyme inhibitor captopril// *J Cardiovasc Pharmacol.* -1981. –V.3.-P.293–298.
324. Leeman M, Lejeune P, Naeije R. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by perindopril in canine oleic acid pulmonary edema//*Crit Care Med.*-1987. –V.15 – P.567–572.
325. Hales CA, Rouse ET, Kasemi H. Failure of saralasin acetate, a competitive inhibitor of angiotensin II, to diminish alveolar hypoxic vasoconstriction in the dog//*Cardiovasc Res.* -1977. –V.11. –P.541–546.
326. Krebs MO, Boemke W, Simon S, Wenz M, Kaczmarczyk G. Acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs decreases renin and is unaffected by losartan//*J Appl Physiol.* -1999. –V.86. -1914–1919.
327. Tom B, Dendorfer A, Danser AH. Bradykinin, angiotensin-(1–7) and ACE inhibitors: how do they interact?// *Int J Biochem Cell Biol.* – 2003. –V.35. –P.792–801.
328. DeWitt BJ, Cheng DY, McMahon TJ, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Analysis of responses to bradykinin in the pulmonary vascular bed of the cat//*Am J Physiol.* - 1994.- V.266. –P.2256–2267.
329. Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, Noriega I, Velarde FL, Richalet JP Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine// *Eur Respir J.* -1998. – T.12., V.5. –P.1181-1186.
330. Weir E.K.,Reeves J.T, Pulmonary vascular physiology and pathophysiology.- Marcel Dekker.- 1988. - 668p
331. Virues-Ortega J, Hogan AM, Baya-Botti A, Kirkham FJ, Baldeweg T, Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bucks RS (2009). Survival and mortality in older adults living at high altitude in Bolivia: A preliminary report. *Am Geriatr Soc* 57:1955–1956.
332. Woolcott OO, Castillo OA, Gutierrez C, Elashoff RM, Stefanovski D, and Bergman RN. (2014). Inverse association between diabetes and altitude: A cross-

- sectional study in the adult population of the United States. *Obesity* (Silver Spring) 22:2080–2090.
333. Burtcher M. (2014). Effects of living at higher altitudes on mortality: A narrative review. *Aging Dis* 5:274–280.
334. Frisancho AR. (2013). Developmental functional adaptation to high altitude: Review. *Am J Hum Biol* 25:151–168.
335. West JB. (2004). The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med* 141:789–800.
336. Woolcott OO, Ader M, and Bergman RN. (2015). Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes. *Endocr Rev* 36:149–173.
337. Ezzati M, Horwitz ME, Thomas DS, Friedman AB, Roach R, Clark T, Murray CJ, and Honigman B. (2012). Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: National population-based analysis of US counties. *J Epidemiol Community Health* 66:e17.
338. Youk AO, Buchanich JM, Fryzek J, Cunningham M, and Marsh GM. (2012). An ecological study of cancer mortality rates in high altitude counties of the United States. *High Alt Med Biol* 13:98–104.
339. Sawhney RC, Malhotra AS, and Singh T. (1991). Glucoregulatory hormones in man at high altitude. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 62:286–291.
340. Sawhney RC, Malhotra AS, Singh T, Rai RM, and Sinha KC. (1986). Insulin secretion at high altitude in man. *Int J Biometeorol* 30:231–238.
341. Stock MJ, Chapman C, Stirling JL, and Campbell IT. (1978). Effects of exercise, altitude, and food on blood hormone and metabolite levels. *J Appl Physiol* 45:350–354.
342. Rostrup M. (1998). Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiol Scand* 162:389–399.
343. Woods DR, Stacey M, Hill N, and de Alwis N. (2011). Endocrine aspects of high altitude acclimatization and acute mountain sickness. *J R Army Med Corps* 157:33–37.

344. Hill NE, Deighton K, Matu J, Misra S, Oliver NS, Newman C, Mellor A, O'Hara J, and Woods D. (2018). Continuous glucose monitoring at high altitude-effects on glucose homeostasis. *Med Sci Sport Exerc* 50:1679–1686.
345. Brahmachari HD, Malhotra MS, Joseph S, and Krishnan UR. (1973). Glucose tolerance at high altitude in man. *Indian J Med Res* 61:411–415.
346. Young PM, Sutton JR, Green HJ, Reeves JT, Rock PB, Houston CS, and Cymerman A. (1992). Operation Everest II: Metabolic and hormonal responses to incremental exercise to exhaustion. *J Appl Physiol* 73:2574–2579.
347. Braun B, Mawson JT, Muza SR, Dominick SB, Brooks GA, Horning MA, Rock PB, Moore LG, Mazzeo RS, Ezeji-Okoye SC, and Butterfield GE. (2000). Women at altitude: Carbohydrate utilization during exercise at 4,300 m. *J Appl Physiol* (1985) 88:246–256.
348. Antezana AM, Richalet JP, Noriega I, Galarza M, and Antezana G. (1995). Hormonal changes in normal and polycythemic high-altitude natives. *J Appl Physiol* 79:795–800.
349. Braun B. (2008). Effects of high altitude on substrate use and metabolic economy: Cause and effect? *Med Sci Sports Exerc* 40:1495–1500.
350. Singh I, Chohan IS, Lal M, Khanna PK, Srivastava MC, Nanda RB, Lamba JS, and Malhotra MS. (1977). Effects of high altitude stay on the incidence of common diseases in man. *Int J Biometeorol* 21:93–122
351. Koufakis T., Karras S.N., Mustafa O.G., Zebekakis P., Kotsa K. (2019) The Effects of High Altitude on Glucose Homeostasis, Metabolic Control, and Other Diabetes-Related Parameters:From Animal Studies to Real Life. *High altitude medicine & biology*. 20 (1):1-11.
352. Pajuelo-Ramírez J, Sañchez-Abanto J, and Arban˜il-Huama˜n H. (2010). Non-transmissible chronic diseases in Peru and their relationship with altitude [in Spanish]. *Rev Soc Peru Med Interna* 23:45–52.
353. Lin HV, and Accili D. (2011). Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. *Cell Metab* 14:9–19.

354. Duennwald T, Gatterer H, Groop PH, Burtscher M, and Bernardi L. (2013). Effects of a single bout of interval hypoxia on cardiorespiratory control and blood glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36:2183–2189.
355. Smith JD, Cianflone K, Martin J, Poirier P, Broderick TL, and Noe M. (2011). Plasma adipokine and hormone changes in mountaineers on ascent to 5300 meters. *Wilderness Environ Med* 22:107–114.
356. Randle PJ, and Smith GH. (1958). Regulation of glucose uptake by muscle. 1. The effects of insulin, anaerobiosis and cell poisons on the uptake of glucose and release of potassium by isolated rat diaphragm. *Biochem J* 70:490–500.
357. Gamboa JL, Garcia-Cazarin ML, and Andrade FH. (2011). Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300:R85–R91.
- Zierath JR, Krook A, and Wallberg-Henriksson H. (2000). Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia* 43:821–835
358. Calderón R, Llerena A. Carbohydrate metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes*. 1965;14:100–105.
359. Calderón R, Llerena LA, Munive L, Kruger F. Intravenous glucose tolerance test in pregnancy in women living in chronic hypoxia. *Diabetes*. 1966;15:130–132.
360. Picon Reategui E. Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitudes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963;23:1256–1261.
361. Cartee GD, Douen AG, Ramlal T, Klip A, Holloszy JO. Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. *J Appl Physiol*. 1991;70:1593–1600.
362. Reynolds TH, 4th, Brozinick JT, Jr, Rogers MA, Cushman SW. Effects of exercise training on glucose transport and cell surface GLUT-4 in isolated rat epitrochlearis muscle. *Am J Physiol*. 1997;272:E320–E325.
363. Zierath JR, Tsao TS, Stenbit AE, Ryder JW, Galuska D, Charron MJ. Restoration of hypoxia-stimulated glucose uptake in GLUT4-deficient muscles by muscle-specific GLUT4 transgenic complementation. *J Biol Chem*. 1998;273:20910–20915.

364. Zhang SJ, Sandström M, Ahlsén M, et al. 2-Methoxyoestradiol inhibits glucose transport in rodent skeletal muscle. *Exp Physiol*. 2010;95:892–898.
365. Mu J, Brozinick JT, Jr, Valladares O, Bucan M, Birnbaum MJ. A role for AMP-activated protein kinase in contraction- and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. *Mol Cell*. 2001;7:1085–1094.
366. Lanner JT, Katz A, Tavi P, et al. The role of Ca²⁺ influx for insulin-mediated glucose uptake in skeletal muscle. *Diabetes*. 2006;55:2077–2083.
367. Azevedo JL, Jr, Carey JO, Pories WJ, Morris PG, Dohm GL. Hypoxia stimulates glucose transport in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes*. 1995;44:695–698.
368. Ryder JW, Yang J, Galuska D, et al. Use of a novel impermeable biotinylated photolabeling reagent to assess insulin- and hypoxia-stimulated cell surface GLUT4 content in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000;49:647–654. [PubMed] [Google Scholar]
369. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*. 2001;24:382–391.
370. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88:787–835, ix.
371. Castillo O, Woolcott OO, Gonzales E, et al. Residents at high altitude show a lower glucose profile than sea-level residents throughout 12-hour blood continuous monitoring. *High Alt Med Biol*. 2007;8:307–311. [PubMed] [Google Scholar]
372. Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Urdanivia E. Contributions to the knowledge of glycemia at high altitude [in Spanish]. *Arch Inst Biol Andina*. 1972;5:51–56.
373. Lindgärde F, Ercilla MB, Correa LR, Ahrén B. Body adiposity, insulin, and leptin in subgroups of Peruvian Amerindians. *High Alt Med Biol*. 2004;5:27–31.
374. Krampfl E, Kametas NA, Nowotny P, Roden M, Nicolaidis KH. Glucose metabolism in pregnancy at high altitude. *Diabetes Care*. 2001;24:817–822.
375. Zamudio S, Torricos T, Fik E, et al. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth. *PLoS One*. 2010;5:e8551.

376. Lecoultre V, Peterson CM, Covington JD, et al. Ten nights of moderate hypoxia improves insulin sensitivity in obese humans. *Diabetes Care*. 2013;36:e197–e198.
377. Gamboa JL, Garcia-Cazarin ML, Andrade FH. Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300:R85–R91
378. Meyer C, Nadkarni V, Stumvoll M, Gerich J. Human kidney free fatty acid and glucose uptake: evidence for a renal glucose-fatty acid cycle. *Am J Physiol*. 1997;273:E650–E654.
379. Fujii N, Jessen N, and Goodyear LJ. (2006). AMP-activated protein kinase and the regulation of glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E867–E877.
380. Zhang JZ, Behrooz A, and Ismail-Beigi F. (1999). Regulation of glucose transport by hypoxia. *Am J Kidney Dis* 34:189–202.
381. Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, Jin X, Cuo ZX, Pool JE, Xu X, Jiang H, Vinckenbosch N, Korneliussen TS, Zheng H, Liu T, He W, Li K, Luo R, Nie X, Wu H, Zhao M, Cao H, Zou J, Shan Y, Li S, Yang Q, Asan, Ni P, Tian G, Xu J, Liu X, Jiang T, Wu R, Zhou G, Tang M, Qin J, Wang T, Feng S, Li G, Huasang, Luosang J, Wang W, Chen F, Wang Y, Zheng X, Li Z, Bianba Z, Yang G, Wang X, Tang S, Gao G, Chen Y, Luo Z, Gusang L, Cao Z, Zhang Q, Ouyang W, Ren X, Liang H, Zheng H, Huang Y, Li J, Bolund L, Kristiansen K, Li Y, Zhang Y, Zhang X, Li R, Li S, Yang H, Nielsen R, Wang J, and Wang J. (2010). Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 329:75–78.
382. Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Woldemeskel D, Beggs W, Lambert C, Jarvis JP, Abate D, Belay G, and Tishkoff SA. (2012). Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biol* 13:R1.
383. Gelfi C, De Palma S, Ripamonti M, Eberini I, Wait R, Bajracharya A, Marconi C, Schneider A, Hoppeler H, and Cerretelli P. (2004). New aspects of altitude adaptation in Tibetans: A proteomic approach. *FASEB J* 18:612–614.

384. Stauss HM. (2002). Baroreceptor reflex function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R284–R286.
385. Solís J, and Guerra-García R. (1979). Prevalence of diabetes mellitus in hospitalized patients from highlands [in Spanish]. *Arch Biol Andina* 9:21–30.
386. Seclén S, Leey J, Villena PA, Arturo E, Herrera M, Bernabe R, Menacho J, Carrasco A, and Vargas R. (1999). Prevalence of obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, and hypercholesterolemia as risk factors for coronary and cerebrovascular diseases in adult populations from the coast, mountain and the forest in Peru [in Spanish]. *Acta Méd Peru* 17:8–12.
387. Xu S, Wang Q, Liu J, Bian B, Yu X, Yu X, Ning X, and Wang J. (2017). The prevalence of and risk factors for diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among Tibetans in China: A cross-sectional study. *Oncotarget* 8:112467–112476.
388. Wasse LK, Sunderland C, King JA, Batterham RL, and Stensel DJ. (2012). Influence of rest and exercise at a simulated altitude of 4,000 m on appetite, energy intake, and plasma concentrations of acylated ghrelin and peptide YY. *J Appl Physiol* 112:552–559.
389. Riepl RL, Fischer R, Hautmann H, Hartmann G, Müller TD, Tschöp M, Toepfer M, and Otto B. (2012). Influence of acute exposure to high altitude on basal and postprandial plasma levels of gastroenteropancreatic peptides. *PLoS One* 7: e44445.
390. Laustsen C, Lycke S, Palm F, Østergaard JA, Bibby BM, Ørregaard R, Flyvbjerg A, Pedersen M, and Ardenkjaer-Larsen JH. (2014). High altitude may alter oxygen availability and renal metabolism in diabetics as measured by hyperpolarized [1-(13)C] pyruvate magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 86:67–74.
391. Пожаров В.П. Автоматизированная установка для измерения объемно-временных параметров внешнего дыхания и газообмена у мелких лабораторных животных // Физиол. журн.-1989.- 35, N 4. С.119-121
392. Березовський В.А. Напруження кисню в тканих животнох і человека. Київ 1975. 280с

393. Balashov IuG. A fluorimetric micromethod for determining corticosteroids: a comparison with other methods //FiziolZh SSSR Im I M Sechenova. 1990 Feb;76(2):280-3
394. Kondrashova M.N., Fedotcheva N.I., Saakyan I.R. et al. Preservation of native properties of mitochondria in rat liver homogenate // Mitochondrion. – 2001. – 1.- P.249-267.
395. ChanceB., WilliamsG.R. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. Kinetics of oxygen utilization // J. Biol. Chem. – 1955. – Vol. 217. – P. 383-393.
396. EstabrookR.W.Mitochondrial Respiratory Controlandthe Polarographic Measurment of ADP: O Ratios // MetodEnzymol. – 1967. – Vol.10. – P. 41-47.
397. Lowry O., Rozenbrough N., Farr F. et al. Protein measurements with the Folin protein reagent// J.Biol.Chem. 1951. v.193.N1. p.265-275.
398. WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2006.
399. Gautier H, Bonora M J Effects of carotid body denervation on respiratory pattern of awake cats.Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol . 1979 Jun;46(6):1127-31. doi: 10.1152/jappl.1979.46.6.1127
400. Бреслав И.С. Паттерны дыхания.- Л.:Наука, 1984. – 206 с.
401. De Lutiis M.A., Felaco M., Gizzi F. et al. A scavenger role for nitric oxide in the aged rat kidney. Int J Immunopathol Pharmacol. 2004.-17(3):265-71.
402. Ferrini M.G., Davila H.H., Valente E.G. et al. Aging-related induction of inducible nitric oxide synthase is vasculo-protective to the arterial media. Cardiovasc Res. 2004.-61(4):796-805.
403. Wang C., Hikim A.S., Ferrini M. et al. Male reproductive ageing: using the brown Norway rat as a model for man. Novartis Found Symp. 2002.-242:82-95.
404. Brown G.C. Nitric oxide and mitochondrial respiration.Biochim Biophys Acta. 1999.- 1411:351–369.
405. Бреслав И.С. Паттерны дыхания.- Л.:Наука, 1984. – 206 с.

406. Макаренко М.В. Методика проведення обстежень та оцінки індивідуальних нейродинамічних властивостей вищої нервової діяльності людини / Фізіол. журн. - 1999. - т. 45, № 4. - С. 125.
407. Макаренко М.В. Основи професійного відбору військових спеціалістів та методики вивчення індивідуальних психофізіологічних відмінностей між людьми.- Київ, 2006.- 395с.
408. Колчинская А.З. Кислород, физическое состояние, работоспособность. – Киев , 1991. – 206 с.
409. Сиротинин Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма.- М.: Медицина, 1981.- 234с.
410. Колчинская А.З. Кислород, физическое состояние, работоспособность. – Киев , 1991. – 206 с.
411. Соложенкин В.В., Табалдиев Р.Р., Шелухина Э.П., Мельников И.П., Новикова Н.Т. Психическая работоспособность при кратковременной адаптации к высокогорной гипоксии на различных высотах/ Клинические проблемы высокогорья. Материалы первой республиканской научной конференции. Под редакцией профессора К. А. Хасановой.- ДУШАНБЕ.- 1974.- С. 198.
412. Кривошеков С.Г. Системообразующая роль антигипоксических механизмов при адаптации организма к экстремальным условиям среды / Физиол. чел., 1998, т. 24, № 4, с. 29.
413. Леутин В.П., Платонов Я.Г., Диверт Г.М. Инверсия полушарного доминирования как психофизиологический механизм интервальной гипоксической тренировки / Физиол. чел., 1999, т. 25, №3, с. 65.
414. Слоним А.Д. Среда и поведение.- Л., 1976.- 212 с.
415. Кроливец Н.А., Глазачев О.С. Влияние интервальной гипоксической тренировки на реоэнцефалографические показатели у младших школьников // Нур.Мед.Ж. 1995. Т. 3. N 2. С. 15-17.
416. Власова И.Г., Агаджанян Н.А. Адаптация к гипоксии на клеточно-тканевом уровне // Нур.Мед.Ж. 1995. Т. 3. N 2. С. 6-10.

417. Леутин В.П., Платонов Я.Г., Диверт Г.М. Инверсия полушарного доминирования как психофизиологический механизм интервальной гипоксической тренировки/ Физиол. чел., 1999, т. 25, №3, с. 65.
418. Кравченко Ю.В., Ильин В.М., Євтушенко О.Л., , Портніченко В.І., Яхніця, Черкес Л.І. Імпульсно-періодична гіпоксія як метод прискорення адаптації до умов високогір'я. - Вісник Черк. Універс., Серія педагогічні науки, Вип. 105, Черкаси 2007.- С. 43.
419. Братко О.А. Психологія і кібернетика: Моделі психічної діяльності. - К.: Рад. школа, 1988. - 143с.
420. Братко А.А. Моделирование психики. - М.: Изд-во "Наука", 1999. - 173с.
421. Семенча И.Е. Проблемы современного развития теории информационного метаболизма/ Соционические чтения.- №5, 1999г.- С. 56.
422. Ахмадеев Р.Р. Компьютерная программа «Digit» для анализа психофизиологических процессов, рег. № 2000610865 Информационный бюллетень официальной регистрации «Программы для ЭВМ. Базы данных» / Р.Р. Ахмадеев, И.Д. Тупиев, Б.Р. Юнусов. - М., 2000.
423. Горго Ю. П. Систематизація функціональних робочих станів людини. // Індивідуальні психофізіологічні особливості людини та професійна діяльність: Матер. наук. конференції, Київ-Черкаси, 2001. – С. 26.
424. Кравченко Ю. В. Моделирование стрессового и сосредоточенного рабочих состояний человека при нейродинамической нагрузке // Astroeko-2002, Physiology.- Kyiv, 2002.- С.
425. Y. Kravchenko, P. Beloshitsky, V. Plyin. Simulation of functional working states of the brain in hypoxia conditions // High Altitude medicine and biology.-V.3, N1, 2002.-P. 108.
426. Психология. Словарь / Под общ. ред. А. В. Петровского, М. Г. Ярошевского. - 3-е изд. М., 2002.- 621с.
427. Небылицын В. Д. Основные свойства нервной системы человека.- М.: Просвещение, 1966.- 383с.

428. Гиппенрейтер Ю. Б. Опыт экспериментального исследования работы зрительной системы наблюдателя // Инженерная психология.- М., 1964.- С. 192-230.
429. Попадюха Ю. А., Кравченко. Ю. В. Методы определения функциональной подвижности нервных процессов и перспективы их развития // Электроника и связь, №.13, 2001.-С.47.
430. Ахмадеев Р.Р. Эффективность обработки зрительной информации при кратковременной гипоксии / Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2005. - № 2. – С. 27-29.
431. Ухтомский А. А. Доминанта.– М.–Л.: Наука, 1956. – 273 с.
432. Сологуб Е. Б. Функциональные резервы мозга в процессе адаптации к спортивной деятельности// Функциональные резервы и адаптация. Мат. Всесоюзной научной конференции.- Киев, 1990.- С. 205.
433. Ільїн В. М. Особливості адаптації організму людини до гіпербарії залежно від типу вегетативного гомеостазу: Автор. дисс. докт. біол. наук: 13.03.99 // Ін-т. фізіології ім. О.О. Богомольця, Київ, 2000.- 32с.
434. Рагозин А. Н. Анализ спектральной структуры нестационарных физиологических сигналов на плоскости комплексных частот // Цифровые радиоэлектронные системы (электронный журнал).- 1999.- вып. 3. (<http://www.prima.tu-chel.ac.ru/drs/>).
435. Марпл С. Л. Цифровой спектральный анализ и его приложения. -М.: Мир, 1990.- 680с.
436. Kubicek W.Y. The minnesote impedance cardiograph. -theory and applications. // Biomed. Engin., 1974, N 9, p. 410-416.
437. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. Основы моделирования и первичная обработка данных. – М.: Финансы и статистика, 1983.– 471.
438. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: подход и использованием ЭВМ: Пер. с англ. – М.: Мир, 1982. – 488 с.

439. Шхвацабая И.К., Константинов Е.Н., Гундарев И.А. О новом подходе к пониманию гемодинамической нормы // Кардиология. 1981. - т.21,N3. - С.10-14.
440. Коркушко О.В., Шатило В.Б. Ортостатические реакции кровообращения и вегетативной регуляции у здоровых людей разного возраста // Физиол. журн. – 1989. – Т. 36, № 1. – С. 3-8.
441. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга – М.: Антидор, 2003. – 287 с.
442. Соколова И.В., Тимофеева Т.В., Якубова Н.К. Оценка состояния кровоснабжения головного мозга в условиях интервальной нормобарической гипокситерапии методом двухкомпонентного анализа реоэнцефалограммы // Нур.Мед.Ж. 1997. Т. 5. N 4. С. 2124.
443. Балыкин М.В., Каркобатов Х.Д., Чонкоева А.А., Блажко Е.Н., Юлдашев Р.Р., Рагозина О.В.. Минутный объем кровообращения и его органное распределение при мышечной деятельности в горах. // Физиология мышечной деятельности : Тез. докл. Междунар. конф. - М.: 2000. - С. 23-25.
444. Балыкин М.В., Битнер Е.Г., Каркобатов Х.Д., и др. Реакция сердечно-сосудистой системы и транспорт кислорода у здоровых лиц при мышечной деятельности в условиях высокогорья. //Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии: Тез. докл. 3 Всесоюз. симп. - Фрунзе: Илим, 1986. - С. 22
445. Гуревич М.И., Соловьев А.И., Литовченко Л.П., Долман Л.Б. Импедансная реоплетизмография. – К.: Наукова думка, 1982. – 176 с.
446. Van Liere E.J., Stickney J.C. Hypoxia. Univ. of Chicago press. Chicago, London, 1963. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия. Пер. с англ. М.: Мед., 1967. – 367 с.
447. Mazzeo RS, Carroll JD, Butterfield GE, Braun B, Rock PB, Wolfel EE, Zamudio S, Moore LG. Catecholamine responses to alpha-adrenergic blockade during exercise in women acutely exposed to altitude // J Appl Physiol., 2001. Т.90. – P.121–126.

448. Roberts AC, Reeves JT, Butterfield GE, Mazzeo RS, Wolfel EE, and Brooks GA. Altitude and β -blockade augment glucose utilization during submaximal exercise // *J Appl Physiol.*, 1996. Т.80. – P.605–615.
449. Brooks GA, Wolfel EE, Groves BM, Bender PR, Butterfield GE, Cymerman A, Mazzeo RS, Sutton JR, Wolfe RR, Reeves JT. Muscle accounts for glucose disposal but not blood lactate appearance during exercise after acclimatization to 4,300 m. // *J Appl Physiol*, 1992. Т72. – P. 2435–2445.
450. Акматкулова Д.А. Уровень гликемии и результаты пробы на толерантность у глюкозе у здоровых взрослых жителей высокогорья Памира (2400 - 4000 м) // *Сахарный диабет в условиях климата Киргизии. Сб.научн.тр. КГМИ. – Фрунзе, 1975.- Т.105. – С.17-23.*
451. Бозумова К.А. Обмен углеводов и липидов у интактных животных и животных с экспериментальным сахарным диабетом в условиях среднегорной курортной зоны Иссык-Куль: Автореф. дисс. канд. биол. наук.- Фрунзе, 1987. -24 с.
452. Булатова М.М., Платонов В.Н. Спортсмен в различных климатогеографических условиях. – Киев.: Олимпийская литература 1996. – 177с.
453. Платонов В.Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения. – Киев.: Олимпийская литература 2004г. 808с.
454. Wilber RL Application of altitude/hypoxic training by elite athletes//*Med.Sci.Sports.Exerc.*- 2007, Т39,№9. –P.1610-1624.
455. Мищенко В.С., Функциональные возможности спортсменов .- К.:Здоровья, 1990.- 200 с.
456. Мищенко В.С., ЛысенкоЕ.Н., Виноградов В.Е. Реактивные свойства кардиореспираторной системы как отражение адаптации к напряженной физической тренировке в спорте . –К.:Науковий світ, 2007.- 352с.
457. Физиология и патфизиология легочных сосудов/Под.ред.Е.К.Уейна,Дж.Т.Ривса.. –М.:Медицина- 1995. – 672с.

458. Сиротинин Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма.- М.: Медицина, 1981.- 234с.
459. Giuffre A., Sarfi A., D'Itri E. et al. On the mechanism of inhibition of cytochrome oxidase by nitric oxide // J. Biol.Chem. - 1996- 271.-P.33404-33408
460. Giulivi C. Functional implication of nitric oxide produced by mitochondrial metabolism // Biochem.J. 1998- 332 — P.673-679
461. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН, 2000 №9, С. 3-12.
462. Лебкова Н.П. Трансформация липидов в гликоген в клетках животных и человека // Арх.патологии, 1982, №6 с.68-76.
463. Лебкова Н.П. Ультраструктурная организация митохондрий при гипоксии и ее регуляция // Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія. 1998, с 117-118.
464. Van Liere E.J., Stickney J.C. Hypoxia. Univ. of Chicago press. Chicago, London, 1963. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия. Пер. с англ. М.: Мед., 1967. – 367 с.
465. Mazzeo RS, Carroll JD, Butterfield GE, Braun B, Rock PB, Wolfel EE, Zamudio S, Moore LG. Catecholamine responses to alpha-adrenergic blockade during exercise in women acutely exposed to altitude // J Appl Physiol., 2001. Т.90. – P.121–126.
466. Roberts AC, Reeves JT, Butterfield GE, Mazzeo RS, Wolfel EE, and Brooks GA. Altitude and beta-blockade augment glucose utilization during submaximal exercise // J Appl Physiol., 1996.Т.80. – P.605–615.
467. Brooks GA, Wolfel EE, Groves BM, Bender PR, Butterfield GE, Cymerman A, Mazzeo RS, Sutton JR, Wolfe RR, Reeves JT. Muscle accounts for glucose disposal but not blood lactate appearance during exercise after acclimatization to 4,300 m. // J Appl Physiol, 1992. Т72. – P. 2435–2445.
468. Бозумова К.А. Обмен углеводов и липидов у интактных животных и животных с экспериментальным сахарным диабетом в условиях среднегорной курортной зоны Иссык-Куль: Автореф. дисс. канд. биол. наук.- Фрунзе, 1987. -24 с.

469. McClain DA, Abuelgasim KA, Nouraie M, Salomon-Andonie J, Niu X, Miasnikova G, Polyakova LA, Sergueeva A, Okhotin DJ, Cherqaoui R, Okhotin D, Cox JE, Swierczek S, Song J, Simon MC, Huang J, Simcox JA, Yoon D, Prchal JT, Gordeuk VR. Decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin levels in patients with Chuvash polycythemia: a role for HIF in glucose metabolism. *J Mol Med (Berl)*. 2013 Jan;91(1):59-67.
470. da Silva AA, Hall JE, Moak SP, Browning J, Houghton HJ, Micheloni GC, do Carmo JM. Role of autonomic nervous system in chronic CNS-mediated antidiabetic action of leptin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016 Dec 6:ajpendo.00301.
471. Carroll V.A., Ashcroft M. Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha versus HIF-2alpha in the regulation of HIF target genes in response to hypoxia, insulin-like growth factor-I, or loss of von Hippel-Lindau function: implications for targeting the HIF pathway . *Cancer Res*. 2006. 66, (12). P. 6264—6270.
472. Ren J, Anversa P. The insulin-like growth factor I system: physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome. *Biochem Pharmacol*. 2015 Feb 15;93(4):409-17.
473. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Jun;41(2):425-43, vii-viii.
474. Higashi Y., Sukhanov S., Anwar A. et al. IGF-1, oxidative stress and atheroprotection. *Trends Endocrinol. Metab*. 2010. 21(4). P. 245—254.
475. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med*. 2016 Jan 6;14:3.
476. Liang S, Hu Y, Liu C, Qi J, Li G. Low insulin-like growth factor 1 is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in Chinese nondiabetic obese children and adolescents: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2016 Jun 24;15:112.

477. Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol.* 2003 Jan;24(1):1-10.
478. Thon M, Hosoi T, Ozawa K. Possible Integrative Actions of Leptin and Insulin Signaling in the Hypothalamus Targeting Energy Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016 Oct 20;7:138.
479. Nazarians-Armavil A, Menchella JA, Belsham DD. Cellular insulin resistance disrupts leptin-mediated control of neuronal signaling and transcription. *Mol Endocrinol.* 2013 Jun;27(6):990-1003.
480. Larsen J. J., Hansen J.M., Olsen N.V., Galbo H., Dela F. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men//*J. Physiol.* 1997;504;241-249
481. Комро Дж.Г., Форстер Р.Э., Дюбуа А.Б., Бриско У.А., Карлсен Э. Легкие: клиническая физиология и функциональные пробы. Пер. с англ. 1961. 196 с.
482. Меерсон Ф.З. Адаптация стресс и профилактика. -. М., 1981. – 279 с.
483. Guthrie R D, Standaert T A, Hodson W A, Woodrum D E Sleep and maturation of eucapnic ventilation and CO₂ sensitivity in the premature primate *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* . 1980 Feb;48(2):347-54. doi: 10.1152/jappl.1980.48.2.347.
484. Kesavan K, Frank P, Cordero DM, Benharash P, Harper RM. Neuromodulation of Limb Proprioceptive Afferents Decreases Apnea of Prematurity and Accompanying Intermittent Hypoxia and Bradycardia. *PLoS One.* 2016 Jun 15;11(6):e0157349. doi: 10.1371/journal.pone.0157349. eCollection 2016.
485. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. – М: РАН, 2019. – 215 с.
486. Gerö D, Szabo C (2016) Glucocorticoids Suppress Mitochondrial Oxidant Production via Upregulation of Uncoupling Protein 2 in Hyperglycemic Endothelial Cells. *PLoS ONE* 11(4): e0154813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154813>
487. Гончар О.О., Носар В.І., Братусь Л.В., Тимченко І.М., Стешенко М.М., Маньковська І.М. Енергетичний та антиоксидантний статус мітохондрій печінки щурів за умов гіпоксії-реоксигенації різної тривалості. *Фізіол. журн.*, 2015, Т. 61, № 6, С.35-45.

488. Lehninger Principles of Biochemistry (International Edition) 5th Edition (2009) By: David L Nelson(Author), Michael M Cox(Author) Publisher: W.H. Freeman & Co. Ltd, 1260 p.
489. Savourey, G.; Garcia, N.; Besnard, Y.; Hanniquet, A.-M.; Fine, M.-O.; Bittel, J. Physiological changes induced by pre-adaptation to high altitude. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1994, 69 (3), 221–227.
490. Subudhi, A. W.; Bourdillon, N.; Bucher, J.; Davis, C.; Elliott, J. E.; Eutermoster, M.; Evero, O.; Fan, J.-L.; Jameson-Van Houten, S.; Julian, C. G.; et al. AltitudeOmics: the integrative physiology of human acclimatization to hypobaric hypoxia and its retention upon reascent. *PLoS One* 2014, 9 (3), e92191.
491. Агаджанян Н. А., Миррахимов М. М. Горы и резистентность организма. - М.: Наука, 1970. - 184 с.
492. Основные эндокринные заболевания в условиях горного климата. / П. Т. Калюжный, Р. Б. Белекова, Т. Д. Давлетбаков, А. П. Нсраилов, Р. Б. Султаналиева, Д. А. Акматкулова, М. С. Молдобаева. //Горная медицина. Сб. научн. трудов КГМИ. — Фрунзе, 1988 —С. 97—107.
493. Молдобаева, М.С. Особенности распространения, клинико-функциональные проявления, профилактика и лечение ожирения и сахарного диабета II типа у жителей низкогорья (760-1200 м) и высокогорья (2040-3500 м) Тянь-Шаня. Автореф. ... докт. мед. н.- М.,1993 г.
494. Акматкулова Д.А. Уровень гликемии и результаты пробы на толерантность у глюкозе у здоровых взрослых жителей высокогорья Памира (2400 - 4000 м) // Сахарный диабет в условиях климата Киргизии. Сб.научн.тр. КГМИ. - Фрунзе, 1975.- Т.105. - С.17-23.
495. Бозумова К.А. Обмен углеводов и липидов у интактных животных и животных с экспериментальным сахарным диабетом в условиях среднегорной курортной зоны Иссык-Куль: Автореф. дисс. канд. биол. наук.- Фрунзе, 1987. -24 с.
496. Díaz B, Gallegos D, Murillo F, Covarrubias E, Covarrubias T, Rona R, Weidman W, Rothhammer F, Schull WJ. The multinational Andean genetic and

- health program: II. Disease and disability among the Aymara. Bull Pan Am Health Organ. 1978;12(3):219-35.
497. Сахарный диабет в горно-климатических условиях. / М. С. Молдобаева, Д. А. Акматкулова. //Актуальные вопросы эндокринологии. — Ташкент, 1991. — С. 41—43.
498. Медико-географические особенности распространения и течения эндокринно-обменных заболеваний у жителей низкогорья, среднегорья и высокогорья. /П. Т. Калюжный, А. А. Абакиров, М. С. Молдобаева, Д. А. Акматкулова. //VIII Всесоюзная конференция по медицинской географии: Тез. докл. — Л., 1991. — С. 87.
499. Акматкулова Д. А. Особенности распространения, течения и лечения сахарного диабета в условиях горного климата : сб. ст., посвящ. 60-летию проф. И. Т. Калюжного / Акматкулова Д. А.; Под ред. Т. Д. Давлетбакова, В. Д. Рыжикова // Высокогорная эндокринология. - 1988. - С. 48-53.
500. Kolesnyk IuM, Abramov AV. Effect of hypoxic hypoxia on the endocrine function of the pancreas in rats. Fiziol Zh. 1992 May-Jun;38(3):60-2.
501. Корнеева А.В. Изменение глюкозы и гликолизированного гемоглобина в крови у крыс с диабетом, отягощенным ишемией мозга в условиях низкогорья и при реадaptации /А.В. Корнеева II Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. — 2012.-Т. 12.-№9.-С. 83-85
502. Корнеева А.В. Изменение углеводного обмена и работоспособности у реадaptирующихся к низкогорью крыс с сахарным диабетом на фоне ишемии мозга / А.В. Корнеева, А.А. Фудашкин, Г. А. Захаров // Клиническая патофизиология. - СПб. -2013.-№1.-С. 34-36.
503. Ren J, Anversa P. The insulin-like growth factor I system: physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome. Biochem Pharmacol. 2015 Feb 15;93(4):409-17.
504. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012 Jun;41(2):425-43, vii-viii.

505. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med.* 2016 Jan 6;14:3.
506. Tazuke SI, Mazure NM, Sugawara J, Carland G, Faessen GH, Suen LF, Irwin JC, Powell DR, Giaccia AJ, Giudice LC. Hypoxia stimulates insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) gene expression in HepG2 cells: a possible model for IGFBP-1 expression in fetal hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Aug 18;95(17):10188-93.
507. Liang S, Hu Y, Liu C, Qi J, Li G. Low insulin-like growth factor 1 is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in Chinese nondiabetic obese children and adolescents: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2016 Jun 24;15:112.
508. Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol.* 2003 Jan;24(1):1-10.
509. Thon M, Hosoi T, Ozawa K. Possible Integrative Actions of Leptin and Insulin Signaling in the Hypothalamus Targeting Energy Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016 Oct 20;7:138.
510. Nazarians-Armavil A, Menchella JA, Belsham DD. Cellular insulin resistance disrupts leptin-mediated control of neuronal signaling and transcription. *Mol Endocrinol.* 2013 Jun;27(6):990-1003.
511. Arnold AC, Diz DI. Endogenous leptin contributes to baroreflex suppression within the solitary tract nucleus of aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014 Dec 1;307(11):H1539-46.
512. Harrell CS, Rowson SA, Neigh GN. Pharmacological stimulation of hypoxia inducible factor-1 α facilitates the corticosterone response to a mild acute stressor. *Neurosci Lett.* 2015;600:75-79. doi:10.1016/j.neulet.2015.05.051