

УДК 57.02

ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. Э. А. Бурых

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: edwb66@mail.ru

Поступила в редакцию 14.02.2018 г.

После доработки 12.03.2018 г.

Принята к публикации 22.03.2019 г.

Проблемы чувствительности и устойчивости организма к внешним воздействиям относятся к фундаментальным вопросам физиологии и разрабатываются в течение длительного времени. Вместе с тем у разных авторов можно встретить различия в трактовке терминов “чувствительность” и “устойчивость”. В представленном обзоре обобщены литературные данные по проблемам трактовки и оценки чувствительности и устойчивости к гипоксии. Особое внимание уделено тем исследованиям, в которых проводится сопоставление индивидуальной начальной реакции на гипоксию и жизнеспособности организма на последующих этапах гипоксического воздействия. При объяснении результатов сопоставления индивидуальной чувствительности и устойчивости к гипоксии и другим экстремальным воздействиям следует учитывать существование двух разнонаправленных стратегий жизнеобеспечения организма – активной и пассивной. При первой используются преимущества раннего обнаружения вредоносных воздействий и мобилизации энергетических ресурсов, направленных на их избегание. При второй – преимущества, позволяющие экономить ресурсы энергопродуцирующих механизмов и дающие возможность как можно более длительного переживания воздействия. Существование второй стратегии не позволяет однозначно трактовать результаты оценки устойчивости организма человека и животных к гипоксии, основанные на оценке т.н. функциональных нарушений – снижения умственной и физической работоспособности, нарушения координации движений, возникающих при гипоксическом воздействии.

Ключевые слова: чувствительность, устойчивость, гипоксия, стратегия поведения, симпатoadренальная реактивность

DOI: 10.1134/S0044452919050024

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Проблемы чувствительности и устойчивости организма к внешним воздействиям относятся к фундаментальным вопросам физиологии и разрабатываются в течение длительного времени [1–4]. Вместе с тем, как и при разработке других ключевых научных вопросов, иногда с появлением новых фактов старые понятия приобретают новый смысл или новый смысловой оттенок. Поскольку при постановке научной проблемы терминология играет не последнюю роль, периодически требуется “сверка” терминов для исключения недопонимания среди специалистов, работающих в области данной проблемы.

С необходимостью уточнения смысла терминов, используемых в области физиологии адаптации организмов к экстремальным воздействиям, автор столкнулся при попытке проанализировать следующую проблему: можно ли по первоначаль-

ным проявлениям реакции организма на гипоксию прогнозировать его жизнеспособность при продолжении этого воздействия? Подобная постановка вопроса возникает далеко не впервые. Достаточно упомянуть фундаментальные работы Н.Н. Сиротинина [1], в которых рассматриваются понятия “реактивности” и “резистентности”, подразумевающие явления, в известной мере противопоставляемые друг другу. Эта же традиция сопоставления начальных реакций организма в ответ на экстремальное воздействие с состоянием организма на более поздних этапах воздействия в рамках терминов “реактивность” и “резистентность” продолжена и в других исследованиях [4]. В других работах вместо термина “реактивность” используется термин “чувствительность”, однако методологический подход при этом остается прежним: одни – более ранние реакции организма на экстремальное воздействие сопоставляются со структурно-функциональными изменениями в организме на более

поздних этапах воздействия [5]. При этом компенсаторно-приспособительные реакции на первоначальном этапе могут иметь отрицательное значение для организма на более поздних этапах воздействия [5, 6]. Поэтому разграничение явлений, стоящих за терминами “чувствительность” и “реактивность” представляется непростой задачей, тем более, что механизмы, лежащие в основе “чувствительности”, являются проявлениями “реактивности” организма в широком смысле этого термина — “свойства организма отвечать изменением жизнедеятельности на условия окружающей среды” [1].

Безусловно, было бы чрезвычайно упрощением связывать начальные реакции организма на те или иные воздействия только с сенсорными механизмами. Тем не менее существует определенная традиция рассматривать эти реакции в рамках термина “чувствительность”. Выбор автором для анализа проблем гипоксии в настоящей статье именно этого термина, а не “реактивности” определяется, во-первых, возможностью сужения круга рассматриваемых явлений, а во-вторых, необходимостью уточнения того, что подразумевают разные авторы под термином “чувствительность”.

Различия в жизнеспособности представителей разных ветвей филогенетического дерева при гипоксии и других экстремальных воздействиях относительно хорошо известны [6]. Во многом исследованы и механизмы, определяющие эти различия, в рамках подходов, принятых в эволюционной и экологической физиологии [7, 8]. В меньшей степени изучена проблема индивидуальных различий по устойчивости к экстремальным воздействиям в пределах одного вида или группы животных. В решении данной проблемы важное значение имеют методы, основанные на учете исходного функционального состояния организма перед воздействием, анализе динамики его реакции в продолжение всего воздействия и прогнозировании исхода этого воздействия [2–4]. Особую ценность при прогнозировании жизнеспособности в условиях экстремальных воздействий, вообще, и гипоксии, в частности, характер начальных реакций на эти воздействия приобретает при изучении человека. Очевидная причина этого — невозможность прямой экспериментальной оценки у человека времени выживания (survival time) — самого надежного критерия жизнеспособности организма при экстремальных воздействиях [9].

Представляется логичным, что начальные проявления реакции на те или иные воздействия тесно связаны с “чувствительностью” — сенсорными механизмами распознавания этих воздействий, во многом определяющими последующую реакцию организма, а жизнеспособность организма связана с более широким кругом проявлений реакции на воздействие, определяемых термином “устойчи-

вость”. И действительно — попытки охарактеризовать и сопоставить первоначальную реакцию на экстремальное воздействие и конечный его результат в рамках терминов “чувствительность” и “устойчивость” уже предпринимались [3, 10, 11].

Однако трактовка термина “чувствительность” как минимальной первоначальной реакции до сих пор разделяется далеко не всеми [12, 13]. Во многом, на наш взгляд, это связано с исторически сложившимся использованием термина “чувствительность” для объяснения тех явлений, которые в большей степени характеризуют способность организма противостоять какому-либо воздействию, т.е. его “устойчивости”. Наиболее демонстративным примером такого “равноправного” использования этих понятий является оценка устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. О “чувствительности” микробов к воздействию этих препаратов судят на основании показателей, относящихся к жизнеспособности микроорганизмов в условиях воздействия этих препаратов, т.е. к сфере их устойчивости [14].

В англоязычной литературе при оценке явлений, связанных с жизнеспособностью и работоспособностью организма в условиях экстремальных воздействий, чаще используется термин “переносимость” [15], характеризующий скорее динамику состояния организма в условиях воздействия. В русскоязычной литературе чаще используется термин “устойчивость” [16], в большей степени характеризующий конечный результат этого воздействия.

В настоящем обзоре предпринята попытка анализа и систематизации результатов исследований по изучению гипоксического воздействия на организм, в которых используются термины “чувствительность” и “устойчивость”. Особое внимание уделено тем работам, в которых производилось сопоставление индивидуальных начальных реакций организма на гипоксию и его жизнеспособности на более поздних этапах воздействия.

ПРОБЛЕМА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГИПОКСИИ

Несмотря на довольно длительную историю изучения гипоксии, проблема соотношений чувствительности и устойчивости организма к острой гипоксии, на наш взгляд, не получила достаточно внимания. На основании анализа ряда работ в области изучения экстремальных воздействий можно сделать вывод о том, что словосочетания “высокая устойчивость” и “низкая чувствительность” (или “низкая устойчивость” и “высокая чувствительность”) к гипоксии и другим факторам окружающей среды зачастую используются в них как синонимы [12]. Такой, как бы априори, известный результат сопоставления чувствительности и

устойчивости не оставляет возможности для дальнейшего изучения вышеуказанной проблемы. Вместе с тем очевидно, что использование термина “чувствительность” для оценки механизмов устойчивости, хотя и исторически обусловленное, вызывает известные трудности, поскольку этот термин используется также и для обозначения самых ранних реакций всего организма или отдельных систем при воздействиях на организм.

По мнению В.И. Лукьяненко [11], термин “чувствительность” следует употреблять для характеристики разрешающей способности сенсорных систем, в отличие от “устойчивости”, которая, по общему мнению, характеризует прочность адаптационно-компенсаторных механизмов. В близком значении чувствительность к конкретному внешнему фактору рассматривается в работе [3]. По мнению авторов, высокая радиочувствительность — это способность реагировать на малые дозы ионизирующих излучений. В работе [10] высказывается мнение, что чувствительность следует характеризовать не смертностью, а ранними изменениями, происходящими во внутренней среде животного, поведении или его физиологических показателях. Эти ранние изменения автор называет “минимальным достоверным эффектом”.

Данные рис. 1 [10] демонстрируют разную чувствительность к недостатку кислорода в воде у различных видов рыб, оцениваемую по изменению потребления кислорода организмом при разных уровнях его содержания в воде. При снижении содержания кислорода определяют “критическую величину”, при которой потребление кислорода начинает снижаться. Чем выше эта величина, тем чувствительнее представители данного вида рыб к недостатку кислорода.

В токсикологии чувствительность организма рассматривают в рамках методологического подхода: “доза-эффект”. Эффектами здесь зачастую являются структурно-функциональные нарушения организма или отдельных систем [17]. Не останавливаясь подробно на этой проблеме, укажем лишь на очевидное отличие смыслового наполнения термина “чувствительность” в данном контексте от значения “чувствительности” как характеристики ранних компенсаторно-приспособительных реакций. Еще один смысловой оттенок у термина “чувствительность” — в словосочетании: “повышенная чувствительность” (hypersensitivity) [18], характеризующем избыточную неадекватную реакцию компенсаторных механизмов организма на внешнее воздействие. В этом значении термин “чувствительность” близок к тому, который применяется в токсикологии, поскольку избыточная реакция компенсаторных механизмов сама может наносить повреждение организму. Таким образом, термин “чувствительность” используется для обозначения четырех разных явлений — конечного ре-

зультата воздействия на организм, выраженности повреждающего действия внешнего фактора при определенной силе воздействия, выраженности реакции организма на внешний фактор и механизмов раннего компенсаторно-приспособительного ответа. В последних двух случаях, т.е. при оценке силы и быстроты реакции на внешнее воздействие чувствительность может быть сопоставлена с устойчивостью. И результат такого сопоставления уже не представляется заранее известным.

Оценка чувствительности организма к гипоксии в значении раннего компенсаторно-приспособительного ответа проводится разными способами. Среди основных можно выделить следующие: по пороговому значению гипоксического стимула, который вызывает достоверную реакцию организма [2], по латентному времени развития реакции в ответ на достоверное снижение уровня гипоксемии [19] и по относительной выраженности реакции — отношению прироста того или иного показателя к изменению силы гипоксического стимула или изменению уровня гипоксемии в начальном периоде действия гипоксии [20].

Примером первого подхода является оценка высоты при “подъеме” в барокамере или при снижении концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, при которой достоверно увеличивается легочная вентиляция. Так, по данным работы [2] у белых крыс, мышей и кроликов отчетливое увеличение легочной вентиляции начинается уже с “высот” 700–1000 м. Пример второго подхода приведен в исследовании [19]. Авторы оценивали вентиляторный ответ организма новорожденных ягнят на гипоксию как время между снижением кислородной сатурации крови в области дуги аорты и увеличением объема или частоты дыхания.

Примером третьего подхода является оценка “чувствительности хеморецепторов” к гипоксии, основанная на сопоставлении динамики легочной вентиляции и кислородной сатурации крови. Этот показатель выражается в единицах прироста легочной вентиляции (л/мин) на единицу снижения кислородной сатурации крови (%) [20]. Аналогичный подход применяется и для оценки чувствительности хеморецепторов, основанный на динамике мозгового кровотока [21]. Здесь необходимо отметить два момента. Во-первых, речь идет не о самой ранней реакции организма на гипоксию. Во-вторых, данный показатель может характеризовать не только чувствительность афферентного звена ответа организма на дефицит кислорода, но и реактивность эфферентного звена. Эта реактивность проявляется уже во внутриутробном развитии в виде достаточно быстрого (в течение первых двух минут) повышения двигательной активности эмбриона в ответ на аноксию [22]. Повышение легочной вентиляции и частоты пульса, опосредованное увеличением потребления организмом

кислорода, необходимого для обеспечения мышечной активности, является одной из составляющих общего увеличения легочной вентиляции при гипоксии наряду с другим компонентом — механизмом ограничения гипоксемии и тканевой гипоксии.

Выделение афферентного и эфферентного звеньев реакции на гипоксию является сложной задачей, поскольку эти механизмы тесно взаимосвязаны между собой. Наиболее показательны в этом плане данные, приведенные в обзоре [23], свидетельствующие о тесной взаимосвязи каротидных рецепторов с адреномедулярной системой, в свою очередь связанную с механизмами интегративного ответа организма на гипоксию. Анализ симпатoadреналовой реакции организма на гипоксию посвящены многочисленные исследования [5, 24, 25].

Индивидуальная чувствительность к гипоксии механизмов компенсаторного увеличения вентиляции легких может изменяться в течение жизни. Одним из факторов, увеличивающих чувствительность, является акклиматизация в горах [2].

ПРОБЛЕМА УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ

Подходы к оценке устойчивости организма животных к гипоксии можно разделить на две большие группы. Методы первой группы оценивают устойчивость к гипоксии по времени наступления смерти [9, 26, 27]. В экспериментальной обстановке у животных после полной остановки дыхания при выраженной гипоксии (если не происходит перехода к условиям нормоксии) последующие события — остановка сердца и смерть мозга происходят с неизбежностью. Вот почему чаще всего в качестве критерия времени выживания (survival time) используют время от начала гипоксии до полной остановки дыхания [26] или остановки сердца [9], хотя теоретическая возможность возврата к жизни (при искусственном оживлении) и после этих моментов существует. Момент наступления смерти может совпадать с прекращением гипоксии [9, 26] или наступать у части организмов уже после прекращения гипоксического воздействия и следующего за ним периода относительного восстановления функций организма [5, 27]. Представляет интерес попытка найти тот момент, когда прекращение гипоксии приводит к сохранению жизнеспособности биологического объекта, а продление гипоксии приводит к смерти, наступающей через определенное время после завершения гипоксического воздействия. В ряде экспериментальных работ приводятся сведения о том, что таким разделительным пунктом является момент появления у животных специфических дыхательных движений, называемых гаспинг [28, 29]. В некоторых исследованиях в качестве такого разделительного момента рассматривают начало апноэ, предшествующего началу гаспинга [30]. Данные исследования [29]

свидетельствуют об интраиндивидуальной вариативности момента начала гаспинга при выраженной гипоксии при проведении экспериментов у одного и того же животного в разные дни.

Другая группа методов основана на оценке состояния организма на том этапе, когда прекращение гипоксии сопровождается выживанием всех индивидуумов. Индикаторами состояния организма при оценке гипоксической устойчивости в данной группе методов являются определенные функции — физическая работоспособность [31, 32], возможность реализации и эффективность (скорость и точность) некоторых видов умственной активности [33, 34], координация движений [35], способность к сохранению опоры на четыре конечности [3], способность поддерживать определенный уровень окислительного метаболизма [10].

В исследовании [36] сделана попытка сопоставить гипоксическую устойчивость человека и динамику мозгового кровотока, оцененного методом реоэнцефалографии. При выраженном гипоксическом воздействии — вдыхании кислородо-азотной смеси с 8% содержанием кислорода, за несколько минут до отказа испытуемых от продолжения воздействия наблюдался резкий прирост мозгового кровотока. У испытуемых с более высокой устойчивостью к гипоксии этот момент наступал позднее, чем у испытуемых с более низкой устойчивостью.

В работе [3] разделение крыс на “высокоустойчивых” и “низкоустойчивых” к гипоксии при моделировании подъема на высоту в барокамере основано на оценке критической “высоты” и времени пребывания на ней до потери позы — способности к опоре на четыре конечности. Следует отметить, что данное нарушение в работе ЦНС не является необратимым [3, 37]. При прекращении “подъема” и “снижении” высоты происходит достаточно быстрое восстановление способности к поддержанию позы. В связи с этим вполне возможно, что к данному виду изменений функции при гипоксии более адекватным было бы использование термина “ограничение” функции вместо “нарушение” функции.

В работах П. Хочачка и соавт. было показано, что регулируемое ограничение энергетических затрат на всех уровнях организма является эффективным механизмом обеспечения устойчивости к гипоксии [38]. Автор показал, что у многих животных, которые в силу экологических условий могут сталкиваться с энергодефицитом, действует механизм т.н. “метаболического ареста”, ограничивающего перемещение ионов через мембрану по градиенту концентрации и, следовательно, необходимость энергетического механизма их возврата против градиента. При этом ограничиваются функции возбудимых клеток ради сохранения других — более важных для обеспечения целостности и

жизнеспособности клетки — энергозатратных функций по механизму “down-regulation” (регулируемое ограничение) [39]. Очевидно, что механизм ограничения может касаться не только функций, связанных с электрическим потенциалом клеточной мембраны. В исследовании [40] показано, что при определенном снижении скорости синтеза АТФ в культуре гепатоцитов резко падает скорость синтеза мочевины. Роль механизмов регулируемого ограничения функций может возрастать в результате повторного контакта организма с фактором, вызывающим энергодефицит. Показано, что при повторных гипоксических воздействиях у мышей по мере увеличения переносимости гипоксии происходит снижение скорости потребления кислорода организмом во время воздействия [41]. Таким образом, момент начала снижения скорости потребления кислорода организмом при гипоксии может характеризовать не только силу или слабость компенсаторного резерва системы дыхания, но и быстроту включения защитного механизма, направленного на более экономное использование этого резерва.

Индивидуальная устойчивость определяется не только видовыми и внутривидовыми генотипическими особенностями [13, 29, 42], но также зависит от возраста [43] и подвержена влияниям окружающей среды. Так, временное пребывание человека в горах или его проживание в горной местности может приводить к повышению гипоксической устойчивости [2, 32, 44]. Краткосрочное гипоксическое воздействие относительно малой силы, предваряющее воздействие большей силы, имеет так называемый прекодиционирующий эффект [45, 46]. К повышению гипоксической устойчивости также может приводить воздействие на организм стрессоров различной модальности: низких и высоких температур [47, 48], ионной концентрации [49], радиации [50], голода [51], ситуаций социального стресса [52, 53].

ПРОБЛЕМА СООТНОШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ

Рассмотрим литературные данные, которые позволили бы ответить на вопрос, поставленный в начале статьи: можно ли по первоначальным проявлениям реакции организма на гипоксию прогнозировать его жизнеспособность при продолжении этого воздействия?

Поведение человека и животных, прямо или косвенно направленное на избегание гипоксии [54], является частью более общего феномена избегания животными аверсивных воздействий, например, болевого [55–57]. Предполагается, что выбор активной — направленной на избегание или пассивной — направленной на переживание аверсивного воздействия стратегии поведения проис-

ходит не только и, возможно, не столько в зависимости от силы воздействия, сколько от генетически детерминированной склонности животного.

Сопоставление двух показателей — выживаемости рыб после гипоксического воздействия и их поведения во время гипоксии показало, что животные, не выжившие после воздействия, в большинстве своем проявляли при гипоксии высокую двигательную активность, по мнению авторов, направленную на избегание гипоксии [5]. Подтверждение такого предположения действительно можно обнаружить в других исследованиях. В условиях возможности избегания в гипоксической среде рыбы проявляют высокую двигательную активность, приводящую к уменьшению времени пребывания в ней [58]. Было обнаружено, что у группы не выживших рыб уровень катехоламинов оказался намного более высоким, чем у выживших [5], свидетельствуя о том, что выраженная симпатoadrenalовая реакция приводит к снижению компенсаторного резерва, позволяющего противостоять гипоксии. Действительно, некоторые адреноблокаторы обладают выраженным антигипоксическим эффектом [25]. У животных с более низким резервом компенсации гипоксии симпатoadrenalовая реакция и поведение, направленное на избегание гипоксии, возникают на более ранних этапах воздействия, чем у животных с более высоким резервом. При уменьшении антигипоксического резерва у рыб путем искусственного уменьшения объема циркулирующей крови происходит более ранняя реакция избегания гипоксии — при более высоком напряжении кислорода [59]. Акклиматизация рыб к гипоксической среде, сопровождающаяся адаптивными изменениями в системах аэробного и анаэробного обмена, приводит к тому, что рыбы начинают избегать гипоксическую среду в камерах поведенческого выбора (“behavioral choice box”) при более низком уровне напряжения кислорода, чем до акклиматизации [60].

На основании вышерассмотренных работ возникает вопрос: является ли более низкий компенсаторный резерв причиной сниженной устойчивости и более ранней реакции избегания или, наоборот, более ранняя реакция избегания (в ситуации, когда избегание невозможно) приводит к снижению компенсаторного резерва и снижению устойчивости к гипоксии? Ответ на этот вопрос могли бы дать исследования у животных разных таксономических групп, различающихся, во-первых, по своей устойчивости к гипоксии (или другому фактору) и предполагающей различия в объеме резерва компенсации гипоксии, а во-вторых — по чувствительности к гипоксии, предполагающей различия во времени развития поведенческой реакции избегания.

На модели фенольной интоксикации (гистотоксической гипоксии) у видов рыб, относящихся к

различным экологическим группам, была сделана попытка оценить характер взаимосвязи между чувствительностью и устойчивостью рыб к экстремальным воздействиям вообще [11]. Суть модели заключается в постепенном повышении концентрации фенола в водоеме, в котором находится рыба. Чувствительность оценивается по концентрации фенола, при котором происходит отчетливое повышение потребления кислорода организмом, а устойчивость – по концентрации, при которой происходит гибель животного. Были выделены три группы рыб: 1) – “высокая чувствительность – низкая устойчивость”, 2) – “высокая чувствительность – высокая устойчивость” и 3) – “низкая чувствительность – низкая устойчивость”. Следует уточнить, что речь здесь идет о тех проявлениях чувствительности и тех механизмах, которые тесно связаны с поведением – которые при изменении экологической обстановки позволяют уйти из опасной зоны [11].

В этой же работе приводится анализ данных другого исследования [10], в которых чувствительность к гипоксии оценивали по концентрации кислорода в гипоксической среде, при которой наступает угнетение дыхания (критическая величина), а устойчивости – по концентрации кислорода, при которой начинается гибель животных. Оказалось, что если сравнить рыб двух экологических групп: теплолюбивые и холодолюбивые – между собой, то можно было бы сделать вывод о том, что между чувствительностью и устойчивостью к гипоксии имеется обратная зависимость – чем выше устойчивость, тем ниже чувствительность, и наоборот. Однако у рыб одной и той же группы (семейство карповых) подобная закономерность может отсутствовать – у видов с более высокой чувствительностью (относительно средней по группе) может наблюдаться и более высокая устойчивость к гипоксии. Такая неоднозначность соотношений между чувствительностью и устойчивостью к гипоксии свидетельствует о необходимости уточнения, в рамках каких таксономических групп и каких экологических ниш производится сравнение устойчивости и чувствительности животных к гипоксии. В одном случае адаптация может потребовать развития высокой устойчивости ценой снижения чувствительности, в другом случае возможно развитие и высокой устойчивости, и высокой чувствительности.

Следует отметить, что в выше рассмотренных работах по оценке чувствительности и устойчивости к воздействию фенола и гипоксии имеется очевидное методическое различие: чувствительность к фенолу оценивалась по его концентрации, которая вызывала повышение потребления кислорода, а чувствительность к гипоксии – по концентрации кислорода, при которой начинается угнетение дыхания. С учетом того факта, что угнетение дыхания, отражающее снижение скорости окислитель-

ного метаболизма, может быть проявлением защитных механизмов регулируемого ограничения функций [39], вполне объяснимы значительные вариации чувствительности к гипоксии в семействе карповых, у отдельных представителей которого эти защитные механизмы хорошо развиты [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ работ, посвященных реакциям организма на гипоксию, в которых используются термины “чувствительность” и “устойчивость”, свидетельствует о различиях трактовки этих терминов разными авторами. Кроме того, в качестве проявлений чувствительности и устойчивости могут приниматься разные показатели – вентиляторный ответ, метаболический ответ, поведенческая реакция, функциональное состояние ЦНС, мышечная работоспособность и др. При оценке индивидуального характера чувствительности и устойчивости к острой гипоксии следует учитывать возможность их изменения в течение жизни не только в силу возраста, но и воздействий, которые влияют в первую очередь на морфофункциональное состояние ЦНС. Резервными возможностями для повышения жизнеспособности организма при неизбежной экстремальной гипоксии представляются механизмы понижения симпатоадреналовой реактивности и регулируемого ограничения функций, направленные на экономию расходования ресурсов энергопродуцирующих механизмов ЦНС. При объяснении результатов сопоставления индивидуальной чувствительности и устойчивости к гипоксии и другим экстремальным воздействиям следует учитывать существование двух разнонаправленных стратегий жизнеобеспечения организма – активной и пассивной. При первой используются преимущества раннего обнаружения вредоносных воздействий и мобилизации энергетических ресурсов, направленных на их избегание. При второй – преимущества, дающие возможность как можно более длительного переживания воздействия при относительно низкой чувствительности и реактивности.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Статья выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН Рег. № АААА-А18-118012290142-9.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит результатов каких-либо исследований с участием животных или людей в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Сиротинин Н.Н.* Эволюция резистентности и реактивности организма. М.: Медицина. 1981. [*Sirotnin N.N.* Evolyuciya rezistentnosti i reaktivnosti organizma. [Evolution of resistance and reactivity of an organism]. М.: Medicine. 1981. (in Russ)].
2. *Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б.* Острая и хроническая гипоксия. М.: Наука. 1977. [*Malkin V.B., Gippenreyter E.B.* Ostraya i hronicheskaya gipoksiya. [Acute and chronic hypoxia]. М.: Nauka. 1977 (in Russ)].
3. *Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Шафиркин А.В.* Реактивность и резистентность организма млекопитающих. М.: Наука. 2007. [*Ushakov I.B., Shtemberg A.S., Shafirkin A.V.* Reaktivnost' i rezistentnost' organizma mlekopitayushchih. [Reactivity and resistance of an organism of mammals]. М.: Nauka. 2007 (in Russ)].
4. *Новиков В.С., Сороко С.И.* Физиологические основы жизнедеятельности человека в экстремальных условиях. СПб.: Политехника-принт. 2017. [*Novikov V.S., Soroko S.I.* Fiziologicheskie osnovy zhiznedeyatel'nosti cheloveka v ekstremal'nyh usloviyah. [Physiological bases of the human activity in extreme conditions]. SPb.: Politekhnik-a-print. 2017 (in Russ)].
5. *van Raaij M.T., Pit D.S., Balm P.H., Steffens A.B., van den Thillart G.E.* Behavioral strategy and the physiological stress response in rainbow trout exposed to severe hypoxia. *Horm Behav.* 30 (1): 85–92. 1996.
6. *Bickler P.E., Buck L.T.* Hypoxia tolerance in reptiles, amphibians, and fishes: life with variable oxygen availability. *Annu. Rev. Physiol.* 69: 145–170. 2007.
7. *Butler P.J.* Metabolic regulation in diving birds and mammals. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 141 (3): 297–315. 2004.
8. *Савина М.В.* Механизмы адаптации тканевого дыхания в эволюции позвоночных. СПб.: Наука. 1992. [*Savina M.V.* Mekhanizmy adaptatsii tkanevogo dyhaniya v evolyucii pozvonochnyh. [Mechanisms of adaptation of tissue respiration in evolution of vertebrata]. SPb.: Nauka, 1992 (in Russ)].
9. *Wong T.M., Lee A.Y.* Cardiac antiarrhythmic evaluation of naloxone with or without propranolol using a modified chloroform-hypoxia screening test in the rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 12 (4): 379–385. 1985.
10. *Кляшторин Л.Б.* Водное дыхание и кислородные потребности рыб. М.: Легкая и пищевая пром-сть. 1982. [*Klyashtorin L.B.* Vodnoe dyhanie i kislorodnye potrebnosti ryb. [Water breath and oxygen needs of fishes]. М.: Legkaya i pishchevaya prom-st'. 1982. (in Russ)].
11. *Лукьяненко В.И.* Экологические аспекты ихтиотоксикологии. М.: ВО Агропромиздат. 1987. [*Lukyanenko V.I.* Ekologicheskie aspekty ihtiotoksikologii. [Ecological aspects of an ichthyotoxicology]. М.: VO Agropromizdat. 1987 (in Russ)].
12. *Thomas S., Fievet B., Claireaux G., Motais R.* Adaptive respiratory responses of trout to acute hypoxia. I. Effects of water ionic composition on blood acid-base status response and gill morphology. *Respir. Physiol.* 74 (1): 77–89. 1988.
13. *Bartels H., Gourlet V., Perramon A., Pierre M., Stupfel M.* Biological parameters in Japanese quail genetically selected for resistance or sensitivity to an acute hypoxic survival. *Aviat Space Environ. Med.* 56 (10): 976–984. 1985.
14. *Bhattacharya S., Pal K., Jain S., Chatterjee S.S., Konar J.* Surgical Site Infection by Methicillin Resistant Staphylococcus aureus- on Decline?. *J. Clin. Diagn. Res.* 10 (9): DC32–DC36. 2016.
15. *Hochachka P.W., Gunga H.C., Kirsch K.* Our ancestral physiological phenotype: an adaptation for hypoxia tolerance and for endurance performance?. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95 (4): 1915–1920. 1998.
16. *Nurmukhambetov A.N., Riabtseva T.A.* Resistance of the myocardium to hypoxia and reoxygenation in rats of different genetic lines. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova.* 73 (10): 1345–1348. 1987.
17. *Куценко С.А.* Основы токсикологии. СПб.: ВМА им. С.М. Кирова. 2002. [*Kutsenko S.A.* Osnovy toksikologii. [Fundamentals of toxicology]. SPb.: VMA im. S.M. Kirova. 2002 (in Russ)].
18. *Regal J.F.* Role of the complement system in pulmonary disorders. *Immunopharmacology.* 38 (1-2): 17–25. 1997.
19. *Belenky D.A., Standaert T.A., Woodrum D.E.* Maturation of hypoxic ventilatory response of the newborn lamb. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 47 (5): 927–930. 1979.
20. *Borle K.J., Pfoh J.R., Boulet L.M., Abrosimova M., Tymko M.M., Skow R.J., Varner A., Day T.A.* Intra-individual variability in cerebrovascular and respiratory chemosensitivity: Can we characterize a chemoreflex “reactivity profile”? *Respir. Physiol. Neurobiol.* 242: 30–39. 2017.
21. *Ainslie P.N., Kolb J.C., Ide K., Poulin M.J.* Effect of five nights of normobaric hypoxia on cardiovascular responses to acute isocapnic hypoxia in humans: relationship to ventilatory chemosensitivity. *Ergonomics.* 48 (11-14): 1523–1534. 2005.
22. *Smotherman W.P., Robinson S.R.* Stereotypic behavioral response of rat fetuses to acute hypoxia is altered by maternal alcohol consumption. *Am J Obstet Gynecol.* 157 (Pt. 1): 982–986. 1987.
23. *López-Barneo J., Ortega-Sáenz P., González-Rodríguez P., Fernández-Agüera M.C., Macías D., Pardal R., Gao L.* Oxygen-sensing by arterial chemoreceptors: Mechanisms and medical translation. *Mol. Aspects Med.* 47–48: 90–108. 2016.
24. *Данияров С.Б., Зарифьян А.Г.* Высокогорье и вегетативная нервная система. Т.: Медицина. 1977. [*Daniyarov S.B., Zarifyan A.G.* Vysokogor'e i vegetativnaya nervnaya sistema. [Highlands and autonomic nervous system] Т.: Medicina. 1977 (in Russ)].
25. *Westerlind A., Larsson L.E., Häggendal J., Ekstrom-Jodal B.* Effects of arterial hypoxia and beta-adrenoceptor blockade on cerebral blood flow and oxygen uptake following *E. coli* endotoxin in dogs. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 39 (4): 472–478. 1995.
26. *Stípek S., Novák L., Vinklár P., Trojan S., Stastný. F.* Plasma xanthine oxidase activity correlates with the resistance to severe hypoxia in different species. *Physiol. Bohemoslov.* 37 (2): 107–113. 1988.
27. *Endoh H., Honda T., Ohashi S., Shimoji K.* Naloxone improves arterial blood pressure and hypoxic ventilatory depression, but not survival, of rats during acute hypoxia. *Crit Care Med.* 29 (3): 623–627. 2001.
28. *Лукьянова Л.Д., Романова В.Е., Чернобаева Г.Н.* Особенности окислительного фосфорилирования в ми-

- тохондриях мозга крыс с различной чувствительностью к кислородной недостаточности. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 112 (7): 49–51. 1991. [Luk'yanova L.D., Romanova V.E., Chernobaeva G.N. Features of oxidative phosphorylation in brain mitochondria of rats with different sensitivity to oxygen insufficiency. Biull Eksp Biol Med. 112 (7): 49–51. 1991 (in Russ)].
29. Березовский В.А., Бойко К.А., Клименко К.С., Левченко М.Н., Назаренко А.И., Шумицкая Н.М. Индивидуальные реакции животных на недостаток кислорода. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / Под общ. ред. В.А. Березовского. К.: Наукова думка. 1978. [Berezovsky A., Boyko K.A., Klimenko K.S., Levchenko M.N., Nazarenko A.I., Shumitskaya N.M. Individual'nye reakcii zhivotnyh na nedostatok kisloroda. "Gipoksiya i individual'nye osobennosti reaktivnosti." [Individual reactions of animals to a lack of oxygen. "The Hypoxia and specific features of reactivity"] Ed. V.A. Berezovsky. K.: Naukova dumka. 1978 (in Russ)].
 30. Gershan W.M., Jacobi M.S., Thach B.T. Maturation of cardiorespiratory interactions in spontaneous recovery from hypoxic apnea (autoresuscitation). See comment in PubMed Commons below *Pediatr. Res.* 28 (2): 87–93. 1990.
 31. Rezende E.L., Garland T. Jr., Chappell M.A., Malisch J.L., Gomes F.R. Maximum aerobic performance in lines of *Mus* selected for high wheel-running activity: effects of selection, oxygen availability and the mini-muscle phenotype. *J Exp Biol.* 209 (Pt. 1): 115–127. 2006.
 32. Brutsaert T. Why Are High Altitude Natives So Strong at High Altitude? Nature vs. Nurture: Genetic Factors vs. Growth and Development. *Adv Exp Med Biol.* 903: 101–112. 2016.
 33. Friedl K.E., Grate S.J., Proctor S.P., Ness J.W., Lukey B.J., Kane R.L. Army research needs for automated neuropsychological tests: monitoring soldier health and performance status. *Arch Clin Neuropsychol. Suppl* 1: S7-14. 2007.
 34. Бурых Э. А. Соотношения эффективности выполнения когнитивных тестов и реакций кровообращения у человека в условиях нормоксии и гипоксии. *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 103 (9): 1042–1056. 2017. [Burykh E.A. Correlations between human cognitive performance and blood flow reactions under normoxia and hypoxia. *Russ. J. Physiol.* 103 (9): 1042–1056. 2017. (in Russ)].
 35. West J.B. Tolerance to severe hypoxia: lessons from Mt. Everest. *Acta Anaesthesiol Scand. Suppl.* 94: 18–23. 1990.
 36. Бурых Э. А., Сороко С.И. Отражение резервных возможностей компенсации кислородного дефицита в динамике мозгового кровотока при острой гипоксии у человека. *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 100 (11): 1310–1323. 2014. [Burykh E.A., Soroko S.I. Reflection of reserves of the brain energy mechanisms in cerebral blood flow dynamics in human under acute hypoxia. *Russ. J. Physiol.* 100 (11): 1310–1323. 2014 (in Russ)].
 37. Лукьянова Л.Д., Чернобаева Г.Н., Романова В.Е. Влияние периодической адаптации к гипоксии на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях крыс с различной резистентностью к кислородной недостаточности. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 120 (12): 572–575. 1995. [Luk'yanova L.D., Chernobaeva G.N., Romanova V.E. Effects of adaptation to intermittent hypoxia on oxidative phosphorylation in brain mitochondria of rats with different sensitivities toward oxygen deficiency. *Bull. Exp. Biol. Med.* 120 (12): 572–575. 1995 (in Russ)].
 38. Hochachka P.W. Metabolic arrest. *Intensive Care Med.* 12 (3): 127–133. 1986.
 39. Hochachka P.W., Buck L.T., Doll C.J., Land S.C. Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93 (18): 9493–9498. 1996.
 40. Дудченко А.М., Лукьянова Л.Д. Триггерная роль энергетического обмена в каскаде функционально-метаболических нарушений при гипоксии. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой и И.Б. Ушакова. М.; Воронеж: Истоки. 2004. С. 51–83. [Dudchenko A.M., Luk'yanova L.D. Triggernaya Rol' energeticheskogo obmena v kaskade funktsional'no-metabolicheskikh narushenij pri gipoksii. "Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskie i medicinskie aspekty" [Trigger role of energy metabolism in a cascade of functional and metabolic violations at a hypoxia in book "Problems of a hypoxia: molecular, physiological and medical aspects"] Eds. L.D. Lukyanov, I.B. Ushakov. p. 297–397. M., Voronezh: Istoki. 2004. (in Russ)].
 41. Lu G.W., Cui X.Y., Zhao B.M. Alteration of oxygen consumption and energy metabolism during repetitive exposure of mice to hypoxia. *Neurochem Res.* 24 (5): 625–628. 1999.
 42. Masschelein E., Van Thienen R., Thomis M., Hespel P. High twin resemblance for sensitivity to hypoxia. *Med Sci Sports Exerc.* 47 (1): 74–81. 2015.
 43. Yuan S.Z., Runold M., Lagercrantz H. Adrenalectomy reduces the ability of newborn rats to gasp and survive anoxia. *Acta Physiol Scand.* 159 (4): 285–292. 1997.
 44. Коваленко Е.А., Малкин В.Б., Катков А.Ю., Ландухова Н.Ф., Гиппенрейтер Е.Б. Физиология человека в условиях высокогорья / Под ред. О.М. Газенко. С. 232–264. М.: Наука. 1987. [Kovalenko E.A., Malkin V.B., Katkov A.Yu., Landuhova N.F., Gippenrejter E.B. Fiziologiya cheloveka v usloviyah vysokogor'ya [Human physiology in the conditions of an highlands] Eds O.M. Gazenko. p. 232–264. M.: Nauka. 1987 (in Russ)].
 45. Самойлов М.О., Семенов Д.Г., Тюлькова Е.И., Рыбникова Е.А., Ватаева Л.А., Глущенко Т.С., Строев С.А., Миллер О.Л. Молекулярные механизмы кратко- и долговременных эффектов гипоксического preconditionирования. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой и И.Б. Ушакова. С. 297–397. М. Воронеж: Истоки. 2004. [Samoylov M.O., Semionov D.G., Tyulkova E.I., Rybnikova E.A., Vataeva L.A., Glushchenko T.S., Stroyev S.A., Miller O.L. Molekul'yarnye mekhanizmy kratko- i dolgovremennykh effektorov gipoksicheskogo precondicionirovaniya. "Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskie i medicinskie aspekty". [Molecular mechanisms of short and long-term effects of a hypoxic preconditioning in book "Problems of a hypoxia: molecular, physiological and medical aspects"] Eds. L.D. Lukyanov, I.B. Ushakov. p. 297–397. M., Voronezh: Istoki. 2004. (in Russ)].

46. Lu G.W., Cui X.Y., Zhao B.M. Alteration of oxygen consumption and energy metabolism during repetitive exposure of mice to hypoxia. *Neurochem Res.* 24 (5): 625–628. 1999.
47. Routley M.H., Nilsson G.E., Renshaw G.M. Exposure to hypoxia primes the respiratory and metabolic responses of the epaulette shark to progressive hypoxia. *Comp Biochem Physiol A Mol. Integr. Physiol.* 131 (2): 313–321. 2002.
48. Gibson O.R., Taylor L., Watt P.W., Maxwell N.S. Cross-Adaptation: heat and cold adaptation to improve physiological and cellular responses to hypoxia. *Sports Med* (47): 1751–1768. 2017.
49. Thomas S., Fievet B., Claireaux G., Motais R. Adaptive respiratory responses of trout to acute hypoxia. I. Effects of water ionic composition on blood acid-base status response and gill morphology. *Respir Physiol.* 74 (1): 77–89. 1988.
50. Ушаков И.Б. Гипоксические механизмы комбинированных воздействий. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой и И.Б. Ушакова. М.; Воронеж: Истоки. 2004. С. 297–397. [Ushakov I.B. Gipoksicheskie mekhanizmy kombinirovannykh vozdeystvij. Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskie i medicinskie aspekty [Hypoxic mechanisms of the combined influences. Problems of a hypoxia: molecular, physiological and medical aspects] / Eds. L.D. Lukyanova, I.B. Ushakov. M. Voronezh: Istoki. 2004. S. 297–397 (in Russ)].
51. Катков А.Ю. Антигипоксическая эффективность алиментарного голодания. Физол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 68 (9): 1282–1286. 1982. [Katkov A.Iu. Antihypoxic effectiveness of alimentary fasting. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova.* 68 (9): 1282–1286. 1982 (in Russ)].
52. Thomas J.B., Gilmour K.M. Low social status impairs hypoxia tolerance in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J. Comp. Physiol. B.* 182 (5): 651–662. 2012.
53. Meerson F., Pozharov V., Minyailenko T. Superresistance against hypoxia after preliminary adaptation to repeated stress. *J. Appl. Physiol* (1985). 76 (5): 1856–1861. 1994.
54. Casanova J.P., Contreras M., Moya E.A., Torrealba F., Iturriaga R. Effect of insular cortex inactivation on autonomic and behavioral responses to acute hypoxia in conscious rats. *Behav Brain Res.* 253: 60–67. 2013.
55. Bignami G. Selection for high rates and low rates of avoidance conditioning in the rat. *Anim. Behav.* 13 (2): 221–227. 1965.
56. Жуков Д.А. Психогенетика стресса. Поведенческие и эндокринные корреляты генетических детерминант стресс-реактивности при неконтролируемой ситуации. СПб: СПбЦНТИ. 1997. [Zhukov D.A. Psihogenetika stressa. Povedencheskie i endokrinnye korrelyaty geneticheskikh determinantov stress-reaktivnosti pri nekontroliruemoj situacii. [Psychogenetics of a stress. Behavioural and endocrine correlates of the genetic determinants of the stress reactivity at an uncontrollable situation] SPb: SPbCNTI. 1997. (in Russ)].
57. Boersma G.J., Benthem L., Dijk G., Scheurink A.J. Individual variations in the (patho) physiology of energy balance. *Physiol. and Behav.* 103: 89–97. 2011.
58. Poulsen S.B., Jensen L.F., Nielsen K.S., Malte H., Aarestrup K., Svendsen J.C. Behaviour of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* presented with a choice of normoxia and stepwise progressive hypoxia. *J. Fish Biol.* 79 (4): 969–979. 2011.
59. Cook D.G., Wells R.M., Herbert N.A. Anaemia adjusts the aerobic physiology of snapper (*Pagrus auratus*) and modulates hypoxia avoidance behaviour during oxygen choice presentations. *J. Exp. Biol.* 214 (Pt. 17): 2927–2934. 2011.
60. Cook D.G., Iftikar F.I., Baker D.W., Hickey J., Herbert N.A. Low-O₂ acclimation shifts the hypoxia avoidance behaviour of snapper (*Pagrus auratus*) with only subtle changes in aerobic and anaerobic function. *J. Exp. Biol.* 216 (Pt. 3): 369–378. 2013.

The Problem of Assessing Individual Sensitivity and Tolerance to Hypoxia in Animals and Humans

E. A. Burykh

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
e-mail: edwb66@mail.ru

The problems of individual sensitivity and tolerance (resistance) of an organism to environmental exposures refer to most fundamental issues of physiology being tackled for a long time. Meanwhile, different authors may diverge in interpreting the terms “sensitivity”, “tolerance” and “resistance”. This review summarizes literature data on the issues of interpreting and assessing sensitivity and tolerance (resistance) to hypoxia. A special focus is on those studies which compare the initial individual response of an organism to hypoxia and its viability at subsequent stages of hypoxic and other extreme exposures. When resolving these issues, it is necessary to allow for the existence of two opposite life support strategies, active and passive. The first strategy takes advantage of early detecting detrimental exposures and mobilizing energy resources aimed at their avoidance. The second strategy implies saving (instead of mobilizing) energy resources through hierarchical functional activity limitation (down-regulation) which allows an organism to survive exposure as long as possible at relatively low sensitivity and responsiveness. The existence of the second strategy disallows unequivocal interpretation of results of hypoxia tolerance assessment based on analyzing functional disorders, such as mental and physical performance decrement and locomotor incoordination, which arise under hypoxic exposure.

Keywords: sensitivity, resistance, tolerance, behavioral strategy, sympathetic adrenal reactivity