

К.П. Иванов

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Современные медицинские проблемы микроциркуляции и гипоксического синдрома

*В настоящей статье описаны давно известные проблемы микроциркуляции, которые были решены лишь за последние 40 лет. Они касаются скорости и характера капиллярного кровотока, его регуляции, роли различных сосудов в транспорте кислорода, роли лейкоцитов в физиологии и патологии капиллярного кровотока, особенностей функции легких в обеспечении кислородом целого организма, роли капилляров и биоэнергетических законов в развитии адаптации организма к гипоксии. Затронут ряд важнейших медицинских проблем микроциркуляции и гипоксического синдрома. Относительно новым фактором в капиллярном кровообращении является то, что в капиллярах мозга и сердца существуют участки тканей с  $pO_2$ , близким к нулевому. Они показывают, что капиллярное кровообращение не имеет единой центральной нервной регуляции кровотока. Кровоток в этих органах подчиняется лишь случайным колебаниям. Также новым фактом является отмена правила Крога о том, что весь обмен веществ и кислорода происходит только в капиллярах. Показано, что через артериолы в мозг доставляется почти 30% потребляемого мозгом кислорода, что меняет наше отношение к капиллярному кровообращению как единственному механизму снабжения тканей кислородом. Кроме того, открытием является массовая адгезия лейкоцитов к стенкам микрососудов, в результате чего происходит окклюзия сосудов, что может вести к развитию инфаркта сердца или инсульта мозга. Впервые показано, что вопреки прежним представлениям альвеолы в легких снабжаются кровью не из тонких артериол, а из мощной сети крупных микрососудов диаметром от 20 до 50 мкм. Они позволяют пропускать в норме 6–12 л крови, а при напряженной мышечной работе — до 18–23 л/мин. Обосновано положение, что при гипоксии только нормальное снабжение организма кислородом может обеспечить полную адаптацию к его недостатку.*

**Ключевые слова:** закон микроциркуляции, парадигма Крога, лейкоциты и капиллярный кровоток.  
(Вестник РАМН. 2014; 1–2: 57–63)

57

### Введение

Потребление энергии — это основа жизнедеятельности и жизнеспособности живых организмов. Физиологической основой снабжения тканей организма кровью, кислородом и энергией является микроциркуляция, которую изучают уже на протяжении по крайней мере 200 лет. При нарушении микроциркуляции возникает гипоксия или гипоксический синдром, которые являются причиной множества различных физиологических нарушений и болезней. Подавляющее число представителей живого

мира получает энергию за счет окислительных реакций с участием кислорода, поэтому все нарушения функций организма в результате недостатка кислорода являются следствием недостатка энергии. Изучение микроциркуляции с помощью первых микроскопов началось еще в XVIII в. Следующий период исследования капиллярного кровообращения и гипоксии связан с именем датского ученого Августа Крога и занимает большой период времени, начиная с начала XX столетия и далее — до 50–60-х гг. XX в. Однако в течение последних 10–40 лет физиологические и медицинские исследования микроциркуляции

K.P. Ivanov

I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

## Modern Medical Problems of Microcirculation and Hypoxic Syndrome

*In this paper long known problems of microcirculation are shown, which were solved only during the last 40 years. They are concerned with the velocity and character of the capillary blood flow, the regulation of the capillary blood flow, the role of various vessels in the oxygen transport, the role of leukocytes in physiology and pathology of the capillary blood flow, with the special features of the function of lungs in supplying the whole organism with oxygen and with bioenergetic laws in the development of an organism adaptation to hypoxia. Here we considered a number of the most important medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome. A relatively new factor in the capillary circulation is the fact that in the brain and heart capillaries there are sites with  $pO_2$  close to zero. They show that the capillary circulation has no central nervous regulation of the blood flow. The blood flow in these organs obeys only occasional oscillations. The new fact is that Krogh's rule about metabolism and oxygen exchange occurring only in the capillaries is abandoned. It is shown that almost 30% of consumed oxygen is delivered to the brain via arterioles, which changes our relation to the capillary circulation as a unique mechanism of the tissue supply with oxygen. The new fact is also the mass adhesion of leukocytes to the walls of microvessels, which results in the occlusion of the vessels followed by the development of the heart and brain ischemia. It was shown for the first time that contrary to previous ideas the alveoli in the lungs are supplied with blood from a powerful network of large microvessels from 20 to 50  $\mu\text{m}$  in diameter rather than from thin arterioles. They make possible the passage of 6–12 l of the blood in the norm and during stressed muscle activity — up to 18–23 l of blood per minute. The principle is substantiated that during hypoxia only normal supply of an organism with oxygen may result in a complete adaptation of an organism to the deficit of oxygen.*

**Key words:** the law of microcirculation, Krogh's paradigm, leukocytes and capillary blood flow.  
(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 1–2: 57–63)

и гипоксического синдрома в связи с применением новой экспериментальной техники ознаменовались многими важными достижениями в этой области. Часть их еще не вошла в учебники и пока не стала основой физиологических и медицинских знаний. Настоящая работа посвящена именно этому периоду изучения микроциркуляции и гипоксического синдрома.

### Различия скорости движения крови по капиллярам и гипоксический синдром

Движение крови в сосудах — это основной физиологический параметр кровообращения. Скорость кровотока от аорты и до капилляров — важная характеристика этого параметра. Она определяет эффективность транспорта кислорода к тканям и ликвидацию различного рода гипоксических синдромов. Хотя физиология занимается этой проблемой почти 200 лет, определение скорости и характера кровотока и  $pO_2$  в капиллярах различных органов до недавнего времени оставалось одной из наиболее сложных и практически не решенных теоретических и практических задач общей физиологии. Однако за последние 10–40 лет были получены новые интересные факты.

58

А. Крог как наиболее крупный исследователь капилляров считал, что кровь течет через капилляр равномерно что в капилляре  $pO_2$  имеет постоянную величину. Потому в своих моделях и расчетах он практически пренебрегал скоростью кровотока [1, 2]. Величина  $pO_2$  в капилляре, по мнению А. Крога, равнялась разнице между  $pO_2$  в аорте и в полых венах. Е. Opitz и М. Scheider [3] сделали расчеты диффузии кислорода из капилляров по той же схеме. В 1975 г. К.А. Шошенко собрала данные о линейной скорости кровотока преимущественно в отдельных капиллярах прозрачных и полупрозрачных тканей млекопитающих (сетчатка глаза, конъюнктивы, слизистые оболочки) [4]. Эти попытки были несовершенны, и разброс данных оказался очень велик. Кроме того, они не касались органов с особенно напряженным кровообращением, таких как мозг, сердце или легкие. А в 1974 г. Y.P. Ma и соавт. опубликовали работу, в которой была измерена скорость кровотока в пиллярных капиллярах и артериолах крыс. Работа велась на кинотелевизионной установке *in vivo*. В пиллярных капиллярах крысы диаметром 3–4 мк скорость кровотока в их опытах достигала почти 11 мм/с [5]. Это беспрецедентно большая скорость, которая выходит далеко за рамки нормы. Возможно, в расчетах или в самом эксперименте эти исследователи допустили какую-то ошибку. Также ранее пытались измерить скорость кровотока в капиллярах W.I. Rosenblum [6] и позже — М. Intaglietta и соавт. [7].

В 1981–1985 гг. мы разработали свой оригинальный кинотелевизионный метод определения скорости кровотока в капиллярах в комбинации с контактным микроскопом [8, 9]. С помощью контактного микроскопа, который позволял наблюдать форменные элементы крови без подсветки, мы непосредственно наблюдали скорость кровотока по скорости прохождения через капилляры лейкоцитов. Лейкоциты легко проходят через капилляр. Краткая задержка возникает только в том случае, если лейкоцит очень большой, или если в капилляр входят сразу два лейкоцита. Таким образом, лейкоцит служил своеобразной реперной точкой для определения скорости кровотока. Если в одном капилляре делается несколько замеров, то легко вычисляется среднее время прохождения лейкоцита вдоль капилляра.

С помощью контактного микроскопа и кинотелевизионной установки мы подробно в течение многих лет исследовали движение крови в капиллярах и показали, что в различных капиллярах мозга и мышц млекопитающих животных кровь течет с разностью скоростью, в среднем составляющей от 0,1–0,3 до 1,5–1,8 мм/с. Можно предположить, что там, где скорость кровотока составляет около 0,1–0,3 мм/с, находятся гипоксические участки. Это примерно 5% общего числа капилляров. Примерно в таком же числе капилляров скорость достигает 1,5–1,8 мм/с. Можно предположить, что в этих капиллярах имеется определенный избыток кислорода. Средняя величина по всем капиллярам примерно составляет 0,6–0,8 мм/с. Расположение участков с недостатком и избытком кислорода напоминают мозаику, в которой невозможно установить какой-либо строгий порядок. Кроме того, кровь течет через капилляры с большими колебаниями скорости. В разных капиллярах колебания скорости могут находиться в пределах, указанных выше границ. Период колебаний разный: от 2–4 до 60 и более секунд. Это особая характерная черта капиллярного кровотока [10, 11].

Сам по себе характер кровотока по капилляру сложный: иногда на фоне более или менее равномерного потока крови в капилляре в течение 2–4 с возникает кратковременное замедление или ускорение кровотока. Эти короткие «толчки» осложняют анализ скорости кровотока и затрудняют определение средней его скорости. Однако в настоящее время определение скорости кровотока по скорости движения лейкоцитов — единственный физиологический способ достаточно точного измерения средней скорости кровотока в различных капиллярах.

### Распределение $pO_2$ в тканях и капиллярах

Самое важное и малоизвестное открытие состоит в том, что в коре головного мозга крыс, кроликов, морских свинок и, по-видимому, человека в норме имеются участки тканей, где  $pO_2$  имеет сравнительно малое значение: от 2 до 5 мм рт.ст. В работающем сердце кролика присутствуют отдельные участки, где  $pO_2$  приближается к нулю. Это означает, что в нормальном физиологическом состоянии в мозге и в сердце животных существуют гипоксические участки [12–15].

С точки зрения транспорта кислорода и гипоксического синдрома наиболее важно определить величины  $pO_2$  и пределы их колебаний непосредственно в капиллярах. Однако эксперименты по их измерению весьма сложны. Для этого надо иметь очень тонкие микроэлектроды с диаметром кончика около 1 мк и очень точные приборы, подводившие микроэлектроды к капиллярам. Мы попытались определить величины  $pO_2$  в артериальной и венозной части одного и того же капилляра. Всего удалось установить величины  $pO_2$  в артериальных и венозных отделах 19 капилляров коры мозга крыс, находившихся под легким наркозом. Оказалось, что различия  $pO_2$  между этими частями капилляров очень велики: примерно от 7–9 до 24–28 мм рт.ст. (в среднем  $17 \pm 9$  мм рт.ст.).

В мышечных капиллярах эти различия намного меньше: от 3–5 до 11–13 или в среднем  $8 \pm 1,5$  мм рт.ст. [11, 16]. Такие различия  $pO_2$  между величинами артериальных и венозных отделов меняются в течение 5–10 мин или несколько дольше и могут иметь место благодаря различию скорости кровотока или в результате быстрых колебаний скорости потребления кислорода на протяжении капилляра. Во всех случаях резкое падение  $pO_2$  в венозном

участке капилляра говорит о возможности гипоксических явлений уже в норме, еще до наступления реальной гипоксии.

### Причины колебаний скорости кровотока и величин $pO_2$ в капиллярах

Лейкоциты имеют форму шара. Их объем в 2,0–2,5 раза больше объема эритроцита. Лейкоцит обычно легко проскальзывает через капилляр, но иногда он адгезируется к внутренней стенке микрососуда. Тогда возникает замедление тока крови на разное время. Это первая причина колебания скорости кровотока в капиллярах. Лейкоцит может задержаться в венуле за счет адгезии к стенке этого сосуда. Когда адезированный лейкоцит смыывается кровью, кровоток восстанавливается. Наконец, иногда даже в норме в капилляр или в венулу может войти сразу 2–3 лейкоцита; образуется конгломерат лейкоцитов. Он закрывает отводящую венулу или даже мелкую вену, что вызывает замедление кровотока в нескольких капиллярах. Повышение давления крови выше расположения конгломерата в норме смыывает конгломерат, и микроциркуляция восстанавливается.

Можно предполагать еще одну причину колебаний кровотока. Как уже отмечено выше, в ряде точек органа (мозга)  $pO_2$  по разным причинам может иметь очень низкое значение. Это может вызвать ускорение кровотока. Если через какое-то время  $pO_2$  в данном участке восстанавливается, то скорость кровотока опять снизится.

Известно, что в мозге имеются артериолы диаметром от 14 до 45 мк. При гипоксии они расширяются на 20–30%, что обуславливает ускорение кровотока на 50–70% [11]. Вполне возможна «игра» этих сосудов в норме, т.е. небольшое расширение и сужение при небольших физиологических изменениях  $pO_2$  в тканях мозга, что также может вызывать колебания скорости кровотока.

### Стохастический закон микроциркуляции

Можно полагать, что минутный объем кровотока через весь мозг имеет постоянный характер. Сколько входит крови в закрытую черепную коробку, столько же из нее и выходит. Существуют каротидные рефлекссы, которые регулируют постоянство общего кровотока через мозг. Однако внутри мозга этот кровоток, согласно нашим данным, подвергается постоянным перераспределениям, которые зависят от нерегулярного вхождения одного или нескольких лейкоцитов в капилляр, размера лейкоцита, случайной адгезии одного или нескольких лейкоцитов к внутренней оболочке микрососуда, случайного повышения или снижения местного  $pO_2$ , случайного расширения или сужения крупной артериолы. В таком случае можно говорить о случайных стохастических, или непредсказуемых, изменениях кровотока. Попытки многих исследователей выяснить закономерности построения капиллярной сети даже с помощью компьютерного анализа ни к чему не привели. Был констатирован крайне неупорядоченный гетерогенный порядок расположения капилляров в коре головного мозга и в мышцах животных, чрезвычайно разнообразное распределение скоростей кровотока, равно как и распределение гематокрита в капиллярах [17, 18]. Именно поэтому все вышеизложенные исследования о функциональной изменчивости капилляров в дополнение к современным литературным данным позволяют выдвинуть вполне обоснованную ги-

потезу, что кровообращение в капиллярах не подчиняется непосредственной нервной регуляции кровотока в каждом из миллиардов капилляров, а зависит от стохастического (непредсказуемого) закона, основанного на ряде случайных влияний на капиллярный кровоток.

Конечно, может возникнуть вопрос о физиологическом смысле существования такого сложного и в то же время чрезвычайно изменчивого процесса транспорта кислорода от легких к тканям. Когда вместо спокойного равномерного кровотока мы получаем колебательный процесс от очень быстрого кровотока до медленного движения крови, описать этот процесс становится очень трудно. Однако дело в том, что колебательный процесс снабжения тканей кровью и кислородом по ряду физических причин может быть более выгоден, чем равномерный медленный кровоток, особенно если потребление кислорода тканями также все время колеблется. В связи с этим, возможно, саморегуляция кровяных потоков с большими колебаниями их скорости лучше обеспечивает ткани кислородом, нежели медленное, равномерное, однообразное течение крови. Вторая причина возникновения колебательного процесса может состоять в том, что очень узкое капиллярное русло кровообращения служит организму в течение длительного периода жизни, и потому на внутренних стенках капилляров неизбежно откладываются продукты распада форменных элементов крови, разложения различных белковых молекул и производных обмена веществ. Очищению от таких отложений и способствуют быстрые колебания скорости кровотока, сопровождаемые изменениями кровяного давления, прохождением лейкоцитов, которые контактируют непосредственно со стенками капилляров и очищают их от различных наслоений. Это, безусловно, очень важная функция. Конечно, пока высказывается только гипотеза, но она имеет ряд фактических подтверждений.

Какое медицинское значение могут иметь наши данные? «Замусоривание» капилляров, образование в них лейкоцитарных пробок и разрушение их с помощью непрерывного колебания скорости и кровяного давления — очень важный момент в жизни организма. Таким путем можно определить норму капиллярного кровотока. Ослабление этой функции и загромождение капилляров отложениями может сигнализировать о назревании инсульта. В настоящее время мы не имеем способа (кроме эксперимента) наблюдать капиллярный кровоток в мозге у пациента. К сожалению, кожный кровоток, который может быть доступен для наблюдения, очень сильно зависит от температуры окружающей среды. Однако имеется еще глазное дно. Из литературы и наших личных наблюдений мы знаем, что в глазном дне существует очень интенсивное капиллярное кровообращение. В норме там хорошо видны лейкоциты, а при патологии — лейкоцитарные пробки. При соответствующей разработке исследований кровообращения в глазном дне можно было бы определять и норму, и патологию капиллярного кровообращения в мозге, поскольку сетчатка глаза — не что иное, как часть мозга, вынесенная наружу.

### Отмена парадигмы Крога

Очевидно, что наиболее существенные изменения наших представлений о микроциркуляции, которые произошли в последние 30 лет, возникли в результате отмены парадигмы Крога. В начале XX в. А. Крог высказал гипотезу, согласно которой все процессы обмена между тканями и кровью происходят только в капиллярах. Впо-

следствии он подтвердил ее [1, 2], и затем она стала парадигмой и часто так трактуется и в настоящее время.

Однако в 1979 г. вышла работа B.R. Duling, W. Kushinsky и M. Wahl [19], в которой авторы определяли величину  $pO_2$  крови от аорты и до артериол калибром 25–30 мкм в коре головного мозга животных. Оказалось, что в крови, начиная с крупных артериальных стволов, происходит непрерывное понижение  $pO_2$ . В конечном счете кровь в артериоле диаметром 25 мкм имела  $pO_2$  на уровне  $72,6 \pm 3,6$  мм рт.ст., а на наружной стороне оболочки данного сосуда —  $60,7 \pm 36,6$  мм рт.ст. Это означает, что кислород наиболее интенсивно выходит из крови артериальных сосудов диаметром от 50 до 25 мкм через их оболочку. Следовательно, ткани снабжаются не только из капилляров.

В том же году была опубликована наша работа по данной теме. Располагая очень тонкими микроэлектродами и специальными приборами для подведения электрода к любому участку капилляра, мы смогли определить содержание кислорода в крови самых различных сосудов от крупных артериальных стволов и артериол до капилляров и даже венул [20]. Если в аорте в наших опытах на крысах  $pO_2$  равнялось 80 мм рт.ст., то в капиллярах величина  $pO_2$  колебалась в больших пределах: от 30 до 50 мм рт.ст. Таким образом, стало совершенно очевидно, что кислород из крови сосудов свободно проникает в интерстиций. Позже мы рассчитали, что в мозге еще до капилляров примерно 30% кислорода крови переходит в интерстиций через стенку артериол, а в мышцах — даже 50% [21]. С помощью математического моделирования мы смогли показать, что снабжение кислородом тканей (или отдельных нейронов) из артериолы намного эффективнее, чем из капилляров, поскольку количество крови, пробегающее через артериолу в единицу времени, намного больше, чем в капилляре [22]. Таким образом, в 70–80-е гг. была полностью дезавуирована парадигма Круга, которая ранее играла важную роль в расчетах и предположениях о снабжении тканей кислородом исключительно из капиллярной крови. По морфологическим данным, в мозге имеются нейроны, к которым вплотную прилежат артериолы диаметром 15–30 мкм. Можно полагать, что снабжение данных нейронов кислородом более эффективно, чем сеть отдельных капилляров, окружающих обычные нейроны. Известно, что при гипоксии некоторые нейроны проявляют удивительную устойчивость к недостатку кислорода. Возможно, это связано с тем, что такой нейрон питается кислородом из артериолы и получает его под большим напряжением и в большем количестве. То, что кислород поступает в ткани не только через капилляры, но и через артериолы, очень важно. Это ведет к переоценке медицинских знаний относительно эффективности всего капиллярного аппарата и к переоценке механизмов гипоксического синдрома. Можно считать, что ткани вокруг артериолы получают кислород в большем количестве и под более высоким напряжением. Повышенная устойчивость некоторых нейронов к гипоксии — старый и нерешенный вопрос, и теперь появилась одна из интересных возможностей решить его.

#### **Массовая адгезия лейкоцитов к стенкам микрососудов и гипоксический синдром**

Самое существенное изменение наших современных представлений о микроциркуляции крови и о механизмах гипоксического синдрома заключается в поведении лейкоцитов. Лейкоциты время от времени адгезируются

к внутренней оболочке микрососудов и затем через оболочку проникают в интерстиций. В физиологических условиях такие события совершаются редко, и они не мешают кровообращению. P. Lipton считает, что существует множество биорегуляторов этого процесса [23].

Однако при гипоксии преобладает выделение регуляторов, которые возбуждают этот процесс. В таком случае происходит массовая адгезия лейкоцитов к стенкам микрососудов. При развитии указанного явления образуются лейкоцитарные конгломераты, которые могут произвести полную окклюзию отдельных сосудов. Мы постоянно наблюдали такую окклюзию с помощью нашего контактного микроскопа. Многочисленные иллюстрации данных событий содержатся в 4-м томе нашей монографии «Основы энергетики организма» [11]. Посмертно венулы оказываются буквально «набитыми» лейкоцитами. Интересно, что до наших исследований таких иллюстраций получено не было. Только при помощи контактного микроскопа удалось не только непосредственно наблюдать, но и открыть тяжелые последствия нарушений микроциркуляции.

#### **Особенности микроциркуляции в легких. Гипоксический синдром**

Микроциркуляция в легких до последнего времени оставалась *terra incognita*, поскольку методов наблюдения и изучения функции микрососудов в легких в физиологических условиях *in situ* практически не было. Недавно были опубликованы 2 интересные работы, в которых сделаны попытки показать структуру кровотока в легких [24, 25].

До последнего времени сосудистую систему микроциркуляции в легких у млекопитающих и человека в анатомических атласах, учебниках, в других отдельных работах рисовали в виде тонких (10–15 мкм) сосудов. Эти тонкие стволы, по мнению авторов рисунков [26–29], питают кровью альвеолы. Масса легких человека составляет 600 г. Через эту массу в 1 мин проходит 6–12 л крови (при напряженной мышечной работе), что больше массы легких в 10–20 раз. У крысы масса легких составляет  $\approx 2$  г. Через нее в 1 мин проходит 25 мл крови, что больше массы легких в 12,5 раз. Тонкие кровеносные сосуды с очень медленным течением не могут пропустить такое количество крови. Их редкие разветвления на поверхности альвеол не могут путем диффузии насытить кровь кислородом из воздушного пространства альвеол. Как же природа решила этот вопрос? С помощью контактного микроскопа и миниатюрных телекамер мы сделали большие панорамные цветные снимки (съемка сверху) легкого в физиологических условиях, т.е. прижизненно, при нахождении легкого в грудной полости. Об устройстве контактного микроскопа и метода работы с ним было упомянуто выше [8, 9]. Оказалось, что в легких нет никаких индивидуальных тонких артериол диаметром 10–15 мкм, питающих альвеолы. Вместо отдельных тонких легочных артериол имеется мощная общая сеть микрососудов диаметром от 20 до 50 и более мкм. Эта сеть окружает со всех сторон каждую альвеолу и снабжает ее очень большим количеством крови. Общая емкость сети составляет 20–30% емкости всего легкого. Скорость кровотока в этих сосудах в 10–20 раз больше, чем в капилляре. Вот почему маленькие легкие пропускают огромное количество крови, из которой извлекается столько кислорода, сколько требуется для удовлетворения потребностей всего организма.

Мощная сеть кровеносных сосудов продемонстрирована нами в ряде отечественных и зарубежных периодических изданий [30–35]. В статьях представлены цветные панорамные снимки кровеносной системы легких. Таким образом, за 3–4 года мы смогли полностью изменить представление о кровообращении в легких и показать истинную конструкцию их сосудистой сети, которая разительно отличается от прежней общепризнанной модели. Соответствующие картины легочного кровообращения видны только при физиологических методах исследований и при нормальном кровообращении в легких, после прекращения кровообращения соответствующие картины исчезают из поля зрения. С помощью наших методов мы получаем новые картины в легких при пневмонии, эмфиземе, туберкулезе, ателектазах, пневмокониозах. До сих пор не было представлено панорамных снимков кровообращения легких в физиологических условиях. Вот почему эта мощная система кровообращения в легких до сих пор практически не была известна. Система кровообращения, открытая нами, с широкими микрососудами диаметром 20–50 и более мкм, большой скоростью движения крови, обильным снабжением кровью альвеол позволяет пропустить 6–12 л и более крови в 1 мин и достаточно быстро насытить кровь кислородом. У человека 500 мл крови (т.е. кровяная емкость легких) могут насытиться кислородом при  $pO_2$  от 40 до 90 мм рт.ст. за 1–1,5 с. Именно поэтому легкие играют важнейшую роль в борьбе с гипоксическим синдромом в физиологических условиях (напряженная мышечная деятельность) и в патологии (недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе, анемия и др.).

Конструкция системы кровообращения у всех млекопитающих и человека совершенно идентична [36], в связи с чем смысл различных деталей и количественное содержание функций легочного кровообращения легко переносятся от одного вида к другому и в итоге к человеку, что особенно важно для медицинской науки.

#### Микроциркуляция и адаптация к гипоксии на основании законов биоэнергетики

Когда в организме по разным причинам оказывается недостаточность кислорода, возникает гипоксический синдром, который хорошо известен в медицине. Он может длиться разное время в зависимости от степени кислородной недостаточности. Однако жить сколько-нибудь долго при кислородной недостаточности и снижении потребления кислорода организм млекопитающего и человека не может. Снижение потребления кислорода мозгом на 15–20% уже вызывает нарушение его функций. Поскольку по законам биоэнергетики никакой газ и никакое вещество заменить кислород в живом организме не могут, адаптация наступает лишь тогда, когда количество кислорода, поступающего в организм, будет равно количеству, необходимому для жизни организма. Точно также ничем нельзя заменить аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ) — основной продукт окислительного аэробного обмена веществ и источник энергии для физиологической работы. Определенное количество АТФ должно находиться в тканях при адаптации к недостатку кислорода. Эти постулаты составляют основу адаптации к гипоксии.

Основные физиологические механизмы адаптации к недостатку кислорода в мозге проявляются на уровне микроциркуляции. С помощью специально разработанной

методики кинотелевизионного определения скорости капиллярного кровотока мы провели ряд исследований на коре головного мозга крыс. Было показано, что при жесткой гипоксии, когда  $pO_2$  артериальной крови падало до 38 мм рт.ст., средняя скорость кровотока в капиллярах коры головного мозга возрастала с  $0,96 \pm 0,08$  до  $1,59 \pm 0,13$  мм/с. При анемии скорость кровотока в венулах при уменьшении гематокрита с  $44 \pm 1$  до  $32 \pm 1\%$  возрастала на 60%. При снижении гематокрита до  $22 \pm 1,5\%$  кровотоки возрастали на 80% [9, 37]. Во времена А. Крога было принято считать, что в мозге имеются резервные капилляры. В настоящее время известно, что резервные капилляры в мозге и в сердце отсутствуют, и потому единственной срочной реакцией адаптации к недостатку кислорода является ускорение кровотока через существующие микрососуды. Конечно, увеличение кровотока через микрососуды на 60–80% нельзя считать надежной адаптацией, поскольку такая реакция возникает в ответ только на очень жесткую гипоксию. В связи с этим начали проводить медицинские исследования по поискам антигипоксантов (иначе говоря, поиски различного вида соединений, которые содержатся в организме или образуются в нем по мере развития гипоксии и якобы способны смягчать гипоксические явления или даже восстанавливать физиологические функции без дополнительного притока кислорода).

В известном обзоре Р. Lipton [23] содержится около 1300 различных ссылок по вопросам гипоксии клетки. Значительная часть их относится к причинам и веществам, которые усугубляют гипоксический синдром и приводят клетки и организм к катастрофе. Среди них торможение транспорта электронов в дыхательной цепи клетки, повышение содержания неорганического фосфата в клетке, образование лактата, снижение рН, повышение концентрации арахидоновой кислоты, торможение синтеза монооксида азота в эндотелии сосудов, повышение содержания ионов кальция в клетке, повышение содержания глутамата и т.д.

Значительно меньше существует биохимических процессов и веществ, которые якобы смягчают гипоксические явления. В обзоре Е.В. Шляхто и соавт. [38] приведены некоторые из механизмов: аденозиновые  $A_1$ -рецепторы, дофаминовые  $D_2$ -рецепторы, рецепторы нейротрофина, эндотелиальная NO-синтаза, фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), ядерный транскрипционный фактор  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), специфический белок-1(SPI), ингибиторы апоптоза, разобщающий белок-2, ферменты репарации ДНК, снижение активации каспаз и мн. др.

Что касается процессов и веществ, которые усугубляют гипоксию, то причины их достаточно просты: они объясняются уменьшением притока энергии к клетке. В противном случае все оказывается сложнее. Энергия для физиологической работы высвобождается только в результате кислородного окисления. Переход на анаэробный гликолиз — скорее катастрофа от недостатка энергии, а не адаптация, поскольку гликолиз в качестве источника энергии недостаточен: он в 16 раз менее эффективен, чем аэробный процесс. Если говорить о процессах и веществах, которые якобы смягчают явления гипоксии, то в этом случае уместно напомнить, что появление этих веществ при развитии гипоксии и исчезновение их по приходу в физиологическую норму после гипоксии отнюдь не означает, что данные вещества ослабляют гипоксические воздействия. Они могут являться побочными индифферентными продуктами гипоксии. Как мы уже говорили выше, гипоксия — это прежде всего

недостаток энергии. Многочисленные очень сложные биохимические соединения, которые находятся в клетке, и реакции между ними играют важную роль в процессах жизнеспособности организма, но никакими дополнительными источниками энергии служить не могут. Не могут служить источниками энергии и соединения, которые образуются в клетке в результате гипоксии. Именно поэтому причины благоприятного действия этих веществ на организм при гипоксии требуют еще дополнительных тщательных исследований. Отметим, что Е.И. Гусев и В.И. Скворцова в своем обзоре [39] считают, что различного рода антигипоксанты и нейропротекторы в клинической практике малоэффективны.

### Заключение

Мы коснулись некоторых медицинских проблем микроциркуляции и гипоксического синдрома. Почти все они возникли недавно, в течение последних 10–40 лет, и были хотя бы частично решены тоже недавно. Мы акцентируем на них внимание наших коллег-клиницистов, хотя, конечно, понимаем, что между теорией и практикой существует долгий путь ошибок, разочарований, надежд и прозрений.

Новым положением о капиллярном кровообращении является то, что нерегулярные колебания скорости кровотока и кровяного давления в разных капиллярах, колебания величин  $pO_2$  в разных капиллярах, большие различия величин  $pO_2$  в тканях показывают, что капиллярное кровообращение не имеет единой нервной регуляции внутри различных органов (в первую очередь, мозга и, очевидно, сердца) и подчиняется лишь непредсказуемому стохастического закону случайных воздействий.

Неожиданным для нас оказалось, что очень низкое  $pO_2$  в тканях мозга может устанавливаться и какое-то время поддерживаться при нормальном метаболизме и кровообращении. Такие явления могут вызвать симптомы «точечной» гипоксии.

Новым фактом является отмена почти столетней парадигмы Крога о том, что обмен веществ между кровью и тканями происходит только в капиллярах. Показано, что через артериолы в мозг доставляется примерно 30% всего объема кислорода, что меняет наше отношение к капиллярному кровоснабжению как единственному механизму снабжения тканей и «уборки» метаболитов из них.

Новым фактом нарушения микроциркуляции является массовая адгезия лейкоцитов к внутренним стенкам микрососудов мозга при гипоксическом синдроме. В результате происходит окклюзия сосудов, которая ведет к развитию инсультов мозга и инфарктов миокарда.

Впервые показано, что вопреки прежним представлениям альвеолы снабжаются кровью не из тонких индивидуальных артериол, а, согласно новым данным по микроциркуляции в легких, из мощной сети крупных микрососудов диаметром 20–50 мк. Они позволяют пропускать через относительно маленькую массу легких (примерно 600 г) 6–12 л крови и более в мин. Это обеспечивает кислородом весь организм в покое, при интенсивной физической нагрузке и при недостатке кислорода в воздухе.

Обосновано положение о том, что при гипоксии только нормальное, в соответствии с физиологическими потребностями обеспечение организма кислородом может снять гипоксический синдром и обеспечить полную адаптацию организма к недостатку кислорода.

62

### ЛИТЕРАТУРА

- Krogh A. *Studies Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin.* 1924. 185 p.
- Krogh A. *Studies Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin.* 1929. 350 p.
- Opitz E., Scheider M. *Über die sauerstoffversorgung des Gehirn. Ergebnisse Physiologie.* 1950; 46: 126–260.
- Шошенко К.А. Кровеносные капилляры. *Новосибирск: Наука.* 1975. 375 с.
- Ma Y.P., Koo A., Kwan H.C. On-line measurement of the dynamic velocity of erythrocytes in the cerebral microvessels in the rat. *Microvasc. Res.* 1974; 8: 1–13.
- Rosenblum W.I. Erythrocyte velocity and velocity pulse of the mouse brain. *Circ. Res.* 1969; 24: 518–523.
- Intaglietta M., Silverman N., Tompkins W.R. Capillary flow velocity measurement in vivo by television method. *Microvasc. Res.* 1975; 10: 165–179.
- Ivanov K.P., Kalinina M.K., Levkovitch Yu.I. Blood flow velocity in capillaries of brain and muscles and its physiological significance. *Microvasc. Res.* 1981; 22: 143–155.
- Ivanov K.P., Kalinina M.K., Levkovich Yu.I. Microcirculation velocity changes under hypoxia in brain, muscles, liver and their physiological significance. *Microvasc. Res.* 1985; 30: 10–18.
- Иванов К.П. Основы энергетики организма. Т. 3. Современные проблемы и загадки энергетического баланса. *СПб.: Наука.* 2001. 275 с.
- Иванов К.П. Основы энергетики организма. Т. 4. Энергоресурсы организма и физиология выживания. *СПб.: Наука.* 2004. 255 с.
- Демченко И.Т., Чуйкин А.Е. Исследование капиллярного распределения  $PO_2$ . *Физиол. журн. СССР.* 1975; 61: 1310–1316.
- Heinrich U., Hoffman J., Baumgartle A. Oxygen supply of the blood-free perfusion guinea pig brain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1985; 191: 4–9.
- Schuchardt S. Myocardial oxygen pressure. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1985; 191: 21–35.
- Kessler M., Hoper J., Pohl U. Tissue oxygen supply. Proc. 5th Inter. Symposium on blood substitutes. *Mainz.* 1981. P. 99–107.
- Иванов К.П. Основы энергетики организма. Т. 2. Биологическое окисление. *СПб.: Наука.* 1993. 270 с.
- Harrison D.K., Birkenhake N., Nagen S. Regulation of capillary blood flow. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1989; 248: 583–589.
- Hudetz A.C., Spaulding G., Kiani M. Computer simulation of cerebral microhemodynamics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1989; 248: 219–304.
- Duling B.R., Kushinsky W., Wohl M. Measurement of the perivascular  $PO_2$  in the vicinity of pial vessels. *Pflug. Arch.* 1979; 383: 669–678.
- Иванов П.К., Дерий А.Н., Самойлов М.О. Диффузия кислорода из артериол. *ДАН СССР.* 1979; 244: 1509–1513.
- Ivanov K.P., Derry A.N., Vovenko E.P. Direct measurement of  $PO_2$  of arterioles, capillaries and venules. *Pflug. Arch.* 1982; 393: 118–120.
- Иванов К.П., Кисляков Ю.Я. Энергетические потребности головного мозга. *Ленинград: Наука.* 1979. 212 с.
- Lipton P. Ischemic cell death in brain neuron. *Physiol. Rev.* 1999; 79: 1431–1568.

24. Кулик А.М., Бартызелъ А.И., Арефьев П.С. Метод прижизненного изучения микрососудов легких в эксперименте. *Бюлл. эксп. биол. и медицины*. 1982; XCIII (3): 19.
25. Tabuchi A., Mertens M., Pries A. Intravital microscopy of the murine pulmonary microcirculation. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104: 338–346.
26. Miller W.S. The lung. *Spingfield-Baltimore: Thomas*. 1947. 210 p.
27. Фуллер А.Ф., Шенке М. Учебник физиологии. М. 2008. 450 с.
28. Шейд П. Физиология дыхания. Фундаментальная физиология. Под ред. А.Н. Комкова. М.: *Академия*. 2004. С. 773–838.
29. Синельников А.Д. Атлас анатомии человека. М.: *Медицина*. 1979. 470 с.
30. Иванов К.П., Потехина И.Л., Алюхин Ю.С., Мельникова Н.Н. Микроциркуляция в легких. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010; 9 (3): 81–85.
31. Иванов К.П., Мельникова Н.Н. Морфологический анализ системы микроциркуляции в легких. *Морфология*. 2011; 139 (3): 63–67.
32. Иванов К.П. Новые данные о кровообращении в легких и оксигенации гемоглобина. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2012; 154 (10): 402–405.
33. Иванов К.П. Функция альвеол как результат эволюционного развития дыхательной системы. *Журн. эволюц. биохим. и физиол.* 2013; 49 (1): 55–59.
34. Ivanov K.P. Microcirculation in the lungs: special features of cons tractio and dynamics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 756: 197–201.
35. Ivanov K.P. Circulation in the lungs a. the microcirculation in the alveoli. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2013; 187: 26–30.
36. Schmidt-Nielsen K. Why is animal size so important? *Cambridge: Cambridge University Press*. 1984.
37. Иванов К.П., Калинина М.К., Левкович Ю.И. Скорость микроциркуляции в мозге при уменьшении концентрации гемоглобина в крови (гемодилюция). *ДАН СССР*. 1983; 273: 251–253.
38. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагуда М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. *Вестник РАМН*. 2012; 7: 20–30.
39. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: *Медицина*. 2001. 325 с.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Иванов Кирилл Павлович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биоэнергетики и терморегуляции Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, заслуженный деятель науки РФ  
**Адрес:** 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6, **тел.:** (812) 293-76-80, **e-mail:** kpivanov@nc2490.spb.edu