

612 766

К 652



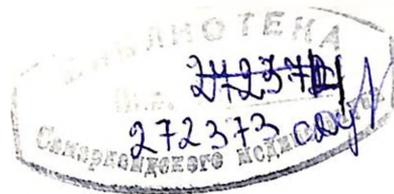
Е.А.Коваленко Н.Н.Гуровский

# ГИПОКИНЕЗИЯ

612 766  
К 562

Е. А. КОВАЛЕНКО, Н. Н. ГУРОВСКИЙ

# ГИПОКИНЕЗИЯ



МОСКВА. «МЕДИЦИНА». 1980

1980

**Гипокинезия.** КОВАЛЕНКО Е. А., ГУРОВСКИЙ Н. Н. М., — «Медицина», 1980, 000 с., ил.

Е. А. Коваленко — доктор мед. наук, проф. Института медико-биологических проблем; Н. Н. Гуровский — доктор мед. наук, начальник Управления МЗ СССР, лауреат Государственной премии.

В книге освещены физиологические и патофизиологические механизмы основных звеньев нарушений, вызванных гипокинезией. Особое внимание уделено энергетическому, газовому и пластическому обмену при гипокинезии. Приведены многочисленные материалы, полученные в опытах на животных с помощью современных методов исследования, а также наблюдения кратковременной и длительной гипокинезии у людей.

Изложены некоторые вопросы гипокинезии применительно к космической и спортивной медицине, освещены вопросы реституции после длительной гипокинезии. Намечены пути и способы профилактики и лечения различных нарушений, вызываемых гипокинезией.

Монография рассчитана на физиологов и клиницистов.

В книге 30 рисунков, библиография 143 названия.

ИБ-2410

Евгений Александрович Коваленко, Николай Николаевич Гуровский

### ГИПОКИНЕЗИЯ

Редактор *И. Н. Черняков*. Художественный редактор *В. А. Григоревская*. Переплет художника *М. К. Гурова*. Технические редакторы *И. В. Квасницкая* и *О. Н. Афонькина*. Корректор *Л. В. Кудряшова*.

Сдано в набор 22.10.79. Подписано к печати 12.02.80. Т-02896. Формат бумаги 60×90. Бум. тип. № 1. Гарн. Литерат. Печать высокая. Усл. печ. л. 20,0. Уч.-изд. л. 21,3. Тираж 5500 экз. Заказ 805. Цена 2 р. 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Москва, Петров-ригский пер., 6/8.

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.

К  $\frac{50300-201}{039(01)-80}$  53/54—80 4101000000

Уже давно известно, что ограничение двигательной активности чаще всего вредно для здорового человека. Многие выдающиеся ученые говорили об этом и формулировали это положение как аксиому. Однако, как это не покажется странным, специальных, целенаправленных исследований влияния гипокинезии на здорового человека в широком объеме до недавнего времени не проводилось.

Мощный импульс в изучении этой проблемы возник не в рамках общей медицины, а космической. Одной из первоочередных задач космической медицины явилось выяснение действия на человека невесомости и ограниченного пространства обитания в кабине космических аппаратов. Довольно быстро после начала этих исследований было установлено, что длительная гипокинезия у человека и у животных весьма полно моделирует ряд эффектов, возникающих в условиях действия невесомости. Именно поэтому специалисты космической медицины в последние два десятилетия проводят интенсивное изучение влияния на организм гипокинезии. Накоплен довольно большой фактический материал, опубликовано значительное количество работ по этой проблеме как у нас в стране, так и за рубежом.

Возникла настоятельная необходимость в обобщении, анализе этих данных, подведении итогов по проблеме. Это важно не только для специалистов, работающих в области космической медицины, прежде всего клиницистов, имеющих дело с больными, длительно прикованными к постели.

Данная книга является существенным вкладом в исследование проблемы гипокинезии. Ее авторы, известные специалисты в области косми-

ческой медицины и патофизиологии, достаточно подробно и всесторонне рассматривают большой фактический материал, накопленный за последние годы. Авторы попытались возможно более детально проанализировать и сопоставить факты, сделать ряд обобщений. Заслуживает одобрения стремление авторов высказать свое отношение к рассматриваемым проблемам, подчеркнуть наличие спорных и еще не ясных вопросов, требующих решения в будущем.

В книге приведено описание различных методов создания гипоккинезии. Это важно для практической работы при дальнейшей разработке проблемы. Рассмотрены изменения газообмена, внешнего дыхания и биоэнергетики в тканях. Серьезное внимание обращено на возникающие на субклеточном и молекулярном уровне отклонения и начальные нарушения биоэнергетики. Показано, что это начальные проявления возникающих в организме нарушений, вызывающих изменения как со стороны общего газообмена, так и со стороны транспортных систем и гемодинамики.

Авторы подробно рассматривают изменения, а в ряде случаев и первичные нарушения, возникающие со стороны сердца, сосудов и микроциркуляторного русла. Эти данные заслуживают внимания клиницистов, так как указывают на возможность возникновения процессов, стоящих на грани сердечно-сосудистой патологии при длительном действии гипоккинезии.

Исследователь-кардиолог, клиницист и практический врач могут найти в книге много новых ценных сведений, относящихся к теории и практике медицины.

Материалы книги еще раз заставят врача оценить значение постельного режима не только как важного и часто необходимого целебного средства, но и как средства, требующего строгой и точной дозировки.

Специальная глава посвящена описанию влияния гипоккинезии на мышечную систему. Проанализирован круг вопросов, касающихся изменения общей работоспособности, координации движения, силы и выносливости мышц. Авторы показывают, как меняются сократительные свойства мышц, их тонус и биоэлектрическая активность. Подробно рассмотрены вопросы метаболизма и

структурных изменений в мышцах при ограничении их функции. Этот раздел заинтересует не только физиологов, но и врачей спортивной медицины, а также врачей-курортологов и физиотерапевтов.

В книге рассмотрены изменения со стороны костной системы и нарушения минерального и особенно кальциевого обмена. Авторы обращают внимание читателя на то, что процессы, возникающие в скелете, являются общими для всех обызвествленных тканей, в том числе и зубов; раскрывают глубинные механизмы в изменении костной системы с учетом ее гормональной регуляции, а также роль микродеформации живых структур в норме и при их уменьшении во время гипокинезии; отмечают, что в костной системе возникают изменения, которые могут сказаться на ее прочности, а нарушения кальциевого обмена могут вызвать изменения мышечного сокращения, сосудов, почек, свертываемости крови и даже биоэнергетики в митохондриях. Все эти сведения могут привлечь внимание травматологов, стоматологов и специалистов, занимающихся проблемами минерального и белкового обмена в костной системе.

Хотелось бы подчеркнуть, что в данной книге освещен часто ускользающий от внимания практических врачей вопрос о том, что наша жизнь в гравитационном поле Земли создает постоянную нагрузку на костную, мышечную и сердечно-сосудистую системы, и далеко не безразлично, в каком направлении действует вектор земной гравитации по отношению к продольной оси нашего тела. Авторы показывают, как при этом меняется функция гемодинамики, водно-солевого обмена, биоэнергетики, мышечного тонуса и т. д. Это весьма важный для врача вопрос, так как он дает возможность оценить действие гипокинезии как таковой, так и в комбинации с изменением положения тела в пространстве (по отношению к вектору силы земного тяготения).

В заключительной главе сделана попытка построить общую схему изменений, наблюдаемых при длительной гипокинезии. Рассмотрение и построение этой схемы основано на принципах патофизиологического анализа. Такой подход поможет выяснить те обстоятельства, которые могут при достаточно длительной гипокинезии явиться

предпосылкой патологических изменений в здоровом организме, иными словами довести степень дезадаптации организма к грани явных отклонений по сравнению с общепризнанной нормой здоровья и работоспособности человека. Это важно потому, что понятие «истинное здоровье» человека включает в себя и возможность нормально трудиться, получать полное удовлетворение от жизни. В книге затронуты ряд спорных вопросов, мнения по которым бывают нередко противоположными. Однако серьезное и обстоятельное изложение, особенно в новых областях знания, нуждается именно в таком описании материала. Читатель получает более полное представление о проблеме и может увидеть направления дальнейшего изучения еще спорных и неясных вопросов.

Я думаю, что такая книга нужна и своевременна. Надеюсь, что читатель найдет в ней много полезных сведений и новых идей. Книга отражает тот вклад, который отечественная космическая медицина вносит в общую сумму знаний, необходимых для теории и практики медицины земной.

Академик  
*О. Г. Газенко*

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных выражений жизни является движение. В этом нет ничего удивительного, так как движение — неизменное свойство всех видов материи от элементарных частиц до сложнейших биологических систем. Движения присущи живым объектам на самых различных уровнях организации, начиная от «аморфных» перемещений простейшей амебы и кончая стремительным полетом птицы, прыжком тигра или блестящим каскадом пируэтов, выполняемых спортсменом на ледяном поле.

В ходе эволюции характер и способ движения приобрели различные формы. Наиболее совершенные виды движения живых существ в основе своей имеют мышечное сокращение, энергия которого направлена на перенесение массы тела или его частей в пространстве. Движения материальных тел на поверхности нашей планеты возможны только при преодолении постоянно действующих сил инерции и сил земного тяготения. Для этого необходимо мышечное усилие и мышечная работа. При движении на поверхности Земли весьма существенное значение приобретают сила трения, так как трение тела прямо пропорционально силе нормального давления тела на поверхность (Амонтона Г., 1699).

Движение живых организмов на Земле совершается благодаря отталкиванию массы тела от того или иного вида опоры, будь то Земля, вода или воздух. Двигательная функция организма по сути в значительной мере является альтернативой действия сил гравитации и является одной из основных функций, обеспечивающих адекватность жизни организма на Земле. При этом всегда имеет место интенсивная мышечная деятельность.

Знаменитый русский физиолог И. М. Сеченов еще в 1863 г. удивительно ярко выразил всеобъемлющее значение функции мышц и движений в рефлекторной деятельности организма. «Смеется ли ребенок при виде игрушки, улыбается ли Гарибальди, когда его гонят за излишнюю любовь к родине, дрожит ли девушка при первой мысли о любви, создает ли Ньютон мировые законы и пишет их на бумаге — везде окончатель-

ным фактом является мышечное движение... Все внешние проявления мозговой деятельности действительно могут быть сведены на мышечное движение».

Многогранные и самые разнообразные проявления жизни человека и животных на нашей планете коренным образом связаны с возможностью мышечных сокращений и систематических движений. При этом активная, ритмическая и строго координированная деятельность мышечной системы продолжается всю жизнь. Объем ее и характер закрепились в процессе длительного эволюционного развития данного вида животных, в том числе и у человека.

В настоящее время все больший интерес специалистов различного профиля медицины привлекает проблема ограничения двигательной активности человека и в первую очередь здорового человека. Последнее вполне понятно. Бурное развитие техники, механизация и автоматизация производства являются неотъемлемой частью прогресса и развития человеческого общества, а также характерными тенденциями научно-технической революции XX века. Все это приводит к быстрому и весьма значительному уменьшению или даже полному исчезновению тяжелой физической работы, длительных и значительных мышечных усилий в главнейшей области жизни общества, т. е. в процессе производства материальных благ. Основным содержанием труда в современных профессиях становится не выполнение мышечной работы, а управление различными машинами, аппаратами, автоматами, контроль за сложными системами; усиливается творческая разработка еще более совершенного освобождения человека от тяжелой и напряженной физической работы. В этих случаях существенно снижается необходимость непосредственной интенсивной мышечной деятельности и резко возрастает роль умственных процессов.

Характерной особенностью многих видов профессий становится также существенное нарастание первого и эмоционального напряжения при выполнении ответственных операций. В то же время необходимо напомнить, что в эволюции развития человека эмоции были всегда связаны с мышечными движениями и реализовались в поведении индивидуума посредством активных мышечных действий (Довыденков С. Н., 1947). Ограничение мышечной функции при резко выраженных эмоциях делает более выраженным ее вегетативный компонент. Это происходит вследствие отрицательной индукции между соответствующими нервными центрами (Анохин П. К., 1965). В этих условиях, естественно, возникает неблагоприятное влияние возросшего симпатикотонического влияния на ряд систем организма и прежде всего на сердечно-сосудистую систему (Raab W., 1959).

Ограничение функции мышц становится в определенной мере типичной особенностью режима жизни современного че-

ловека развитых стран. Она появилась сравнительно недавно, но значимость ее парастает крайне быстро. Академик А. И. Берг еще в 1969 г. приводил весьма знаменательные цифры. Во всей вырабатываемой человечеством энергии доля мышечных усилий за последние 100 лет сократилась с 94 до 1%.

Типичным изменением в характере современного труда является также использование при физической работе сравнительно малых групп мышц, в частности одной руки, кисти рук или даже пальцев. Проявляется совершенно четкая зависимость между изменением современного производства и резким уменьшением удельного веса самого мышечного труда. Около 38—45% массы тела человека составляют мышцы, а величина их функции в течение последних десятилетий существенно уменьшилась. Замена тяжелых мышечных усилий на легкие или их ограничение относится не только к сфере производства, но и к быту современного человека.

На работу доставляют сейчас человека автомобили и другие виды транспорта: метро, троллейбусы, автобусы. Непосредственно в домах на этажи поднимают лифты, а в крупных магазинах — эскалаторы. Возвратившись домой после работы, огромное число людей проводят время, сидя у телевизоров, занимаются чтением или сидячими играми в течение почти всего оставшегося от работы свободного времени. В помощь домашним хозяйкам теперь пришли не только кулинарные магазины, фабрики-прачечные, различные ателье и т. д., но и непосредственно дома обычными помощниками в быту стали стиральные машины, пылесосы, полотеры, различные кухонные агрегаты, помогающие и убыстряющие выполнение очень многих дел, на которые раньше затрачивались значительные мышечные усилия. Развитие бытовой техники достигает иногда парадоксов, когда человек пользуется даже механической зубной щеткой.

В этой естественной тенденции прогресса настоящего времени заложена и неблагоприятная сторона: резкое снижение объема систематической мышечной активности, уменьшение интенсивности функции мышц. Таким образом, возникает серьезная и масштабная проблема развития гипокинезии и гиподинамии и ряда их последствий. Среди этих последствий ведущее место занимает резкое увеличение в последние десятилетия заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанное с резким снижением мышечной активности человека (Рааб В., 1959; Уайт П., 1960, 1967; Мясников А. Л., 1960, 1963; Паррин В. В., 1965; Лукомский П. Е., 1965; Чазов Е. И., 1973, и др.).

В настоящее время в высокоразвитых странах из числа умерших более половины погибает от сердечно-сосудистых заболеваний. В США национальное бюро демографической ста-

тистики сообщило, что в течение 1960 г. от заболеваний сердца и сосудов погибло 930 000 человек (половина всех умерших). Если же исключить из этого числа несчастные случаи и самоубийства (7,7%), а также смерти от родов (11%), то общий показатель смертности от поражений сердца и сосудов повышается до 70% (Косицкий Г. И., 1971). На 100 000 населения в Швеции в 1958—1960 гг. от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 509,4, в США — 521,8, в Англии — 605,4 человека (Лисицын Ю. И., 1968). Это положение характерно для всех высокоразвитых стран, в том числе и для СССР, хотя смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране значительно ниже, чем в ряде других развитых стран.

Известный отечественный ученый Ф. Ф. Эрисман (1877) еще 100 лет назад обратил внимание на то, что «источником профессиональных заболеваний при всех родах умственного труда является усиленная деятельность мозга и сидячий образ жизни». Эта тенденция через столетие приобрела важнейшее значение в повседневной жизни прежде всего людей умственного труда, а также и во многих других профессиях. Наблюдается заметное возрастание поражений сердечно-сосудистой системы, а также нарушений жирового, углеводного, белкового и других видов обмена, возникающих и протекающих на фоне интенсивного напряжения функции центральной нервной системы. Следовательно, неблагоприятное влияние гипокинезии затрагивает не только сердечно-сосудистую систему, когда оно особенно демонстративно, но и многие другие.

Медицина с древнейших времен использует покой и постельный режим, т. е. создание определенной, а иногда и весьма значительной степени гипокинезии как важные условия для успешного лечения больного. В принципе это вполне оправдано, и весь опыт «земной» медицины подтверждает справедливость такого принципа подхода при лечении ряда заболеваний. Действительно, при подавляющем большинстве заболеваний необходимо прежде всего снять с организма дополнительную мышечную нагрузку, имеющую место в обычной жизни.

Основной обмен, т. е. обмен в условиях полного покоя, у человека в среднем составляет около 2000 ккал/сут. При интенсивной работе он может повыситься до 6000, а иногда даже до 8000 ккал, т. е. в 3—4 раза, что увеличивает нагрузку почти на все системы организма. Понятно, что при заболевании целесообразно направить затраты энергии на более полную мобилизацию всех компенсаторных механизмов для быстрой ликвидации основного патологического процесса, что и достигается ограничением двигательной активности. Это общее положение давно доказано всем ходом развития земной медицины.

Однако нам хотелось бы обратить внимание еще на одно

обстоятельство. Когда по предписанию врача больной находится на постельном режиме, то его организм получает дополнительную экономию энергии еще и за счет значительного уменьшения действия на организм силы земного тяготения как такового. Энергетические затраты у человека в постели на 20—35% ниже, чем при вертикальном положении. Это крайне важное обстоятельство, и им издавна эмпирически пользуется земная медицина.

Благотворное, а часто просто незаменимое или даже единственно возможное использование покоя и постельного режима для человека при самых различных болезнях не требует особых доказательств, так как оно очевидно. Вместе с тем, как и во всяком деле, необходимо рассмотрение этой проблемы более детально и многопланово и необходимо установление грани, после которой постельный режим может быть и не только благом. Возьмем конкретный случай заболевания, когда человеку необходимо очень строго соблюдать постельный режим после операции по поводу отслойки сетчатки глаза. В этом случае больным не разрешается отрывать от постели и подушки плечи и голову, а голову даже фиксируют с обеих сторон мешочками с песком. Все жизненные отправления у этих больных выполняются при строго горизонтальном положении тела. Эти меры выполняются в течение 3—4 нед. Они крайне необходимы для лечения основного процесса, связанного с восстановлением зрения. Вместе с тем известно, сколь тяжело переносится этот постельный режим и какие серьезные нарушения отдельных систем организма могут при этом возникнуть. Детально эти нарушения рассматриваются ниже. Или возьмем другой случай, когда после перелома костей или травм позвоночника человек вынужден длительный период времени находиться не только в постели, но и еще быть фиксирован наложенным гипсом. Таких примеров можно было бы привести множество, и сейчас нет необходимости доказывать как пользу постельного режима, так и целесообразность проведения в постели активных движений, раннего вставания после операций, применения различных лечебных упражнений, тренировок, специальной стимуляции мышц и т. д. Все это достаточно хорошо известно и многократно освещалось в литературе.

Значительно меньше известны неблагоприятные последствия, к которым приводит более или менее длительное ограничение активной мышечной деятельности здорового человека. Какова общая картина нарушений, вызванных длительной гипокинезией? И главное, каковы механизмы развивающихся при ней нарушений? По-видимому, это важно и для клиннки, чтобы дифференцировать при широком использовании постельного режима нарушения, вызванные основным заболеванием, главным патологическим процессом от того, что вызва-

но и добавлено гипоккинезией, имеющей место при строгом постельном режиме. Очевидно, что для решения этой проблемы необходима постановка специальных исследований влияния гипоккинезии прежде всего на практически здоровых людей. Понятно, что масштабное и многогранное изучение влияния длительной гипоккинезии на здорового человека весьма сложно сочетать с учетом важнейших интересов медицинской практики, так как главным вопросом здесь всегда является прежде всего больной человек и его лечение. Правда, иногда делались отдельные попытки изучения неблагоприятного влияния на организм ограничения движений и длительного постельного режима как такового. Однако по-настоящему эта проблема получила мощный импульс для решения многих ее аспектов с развитием космической медицины. Подавляющее большинство работ, посвященных гипоккинезии, выполнено именно при решении проблем медико-биологического обеспечения космических полетов и прежде всего при изучении действия длительной гипоккинезией на Земле.

Широкая клиническая практика нашего времени нуждается в четком ответе на вопрос, в какой мере длительный постельный режим и связанная с ним гипоккинезия может вызывать дополнительные патологические явления. Знания механизмов этих явлений будут способствовать разработке защитных мероприятий в тех случаях, когда сочетание гипоккинезии и основного заболевания неизбежно. Следовательно, не только обычная повседневная жизнь современного человека, но и клиническая медицина нуждается в получении ответов на вопрос о том, как влияет на человека ограничение движений и постельный режим.

В наш космический век человек столкнулся с необходимостью изучить проблему гипоккинезии также и при полетах в космос. Вначале это было вызвано сравнительно малыми размерами кабин первых космических кораблей и вследствие этого ограничением подвижности космонавтов. В последующем изучение гипоккинезии осталось важным потому, что в условиях космоса при невесомости мышечные усилия сохраняются только на преодолении сил инерции. Во время работы, проводимой человеком в космосе, не надо преодолевать сил гравитации и вследствие этого нагрузки на мышечную систему становятся значительно меньше. Кроме того, в условиях невесомости происходит перераспределение крови, что имеет место и на Земле, когда человек ложится в постель. Как теперь доказано, гипоккинезия, особенно в условиях длительного постельного режима, является одним из лучших способов имитации на Земле действия на организм длительной невесомости.

Таким образом, космическая медицина весьма заинтересована и уже много сделала в решении этой важной проблемы

современности. Более того, в условиях военной, авиационной и особенно морской медицины человек также вынужден длительное время находиться в небольшом замкнутом, а иногда и полностью герметичном помещении или в кабинах и при этом выполнять очень ответственные операции по слежению за показаниями приборов и производить крайне малые по объему мышечной деятельности операции на пультах управления. Все это показывает, что не только обычная медицина, но и специальные разделы ее крайне нуждаются в выяснении ряда сторон проблемы.

Необходимо обратить внимание еще на одну область, заинтересованную в изучении проблемы гипокинезии. В сельском хозяйстве и особенно в животноводстве и звероводстве возникает экономическая целесообразность содержания большого количества животных на максимально малых площадях. Появилась практическая необходимость содержания многих сельскохозяйственных животных в сравнительно тесных помещениях, как, например, стойловое содержание коров, свиней и т. д. Выгодно иметь большее число сравнительно малых клеток с разводимыми пушными зверьями, а также с птицей на птицефабрике и т. д. (Афанасьев В. Б., 1952, 1968; Бабак Б. Д., 1972). Однако при этом необходимо точно знать, до каких пределов можно уменьшить клетку и пространство, в котором обитание, размножение и развитие животных не будет существенно нарушено и оставаться высокопродуктивным (Платухин А. И., 1974; Балаш А. В., 1975; Волков А. Д., 1968). Таким образом, проблема гиподинамики имеет, кроме чисто медицинских аспектов, большое общебиологическое и народно-хозяйственное значение. Однако до настоящего времени имеется сравнительно мало работ, в которых сделана попытка обобщения большого и весьма разнообразного фактического материала с единых физиологических позиций. Более того, исходя из этих соображений, по-видимому, необходимо было бы сделать попытку рассмотрения общих и частных вопросов влияния гипокинезии на организм с позиций патологической физиологии как науки, занимающейся наиболее общими вопросами механизма возникновения и дальнейшего развития тех или иных видов патологии. Вместе с тем мы хорошо понимаем, что эта проблема настолько важна и охватывает столь широкий круг различных вопросов, что в данной работе могут быть освещены только отдельные, но, на наш взгляд, важные аспекты этой огромной проблемы.

В заключение следует остановиться на терминах и понятиях, наиболее часто употребляемых в литературе при изучении гипокинезии. Термин «гипокинезия» (от греческих слов *hupo* — уменьшение и *kinemato* — движение) обозначает длительное уменьшение объема движений с преимущественным снижением движений в крупных суставах. При этом имеет место

резкое уменьшение локомоторных актов и длительное снижение общей двигательной активности человека и животных. Термин «гиподинамия» (от греческого слова — *dinamis* — сила) используется для характеристики снижения силы мышечных сокращений, снижения их напряжения, тонуса и уменьшения всего комплекса длительного напряжения мышечной системы как во время работы, так и при стационарных актах, например при снятии тонуса позной мускулатуры при нахождении в постели или при невесомости.

Как правило, гипокинезия почти всегда сочетается с гиподинамией. Однако иногда может быть и преобладание того или иного вида снижения функции мышечной деятельности, на что мы в дальнейшем будем обращать внимание. В данной работе мы в основном пользуемся термином «гипокинезия», но всегда имеется в виду и определенная степень сопутствующей гиподинамии. В условиях длительного пребывания человека в постели используется термин «клиностатическая гипокинезия», характеризующая горизонтальным расположением тела и перпендикулярным направлением вектора земной гравитации к продольной оси тела. Здесь имеет место не только снижение объема мышечных актов, но и определенное снятие тонуса познотонической мускулатуры, т. е. сочетание и гипокинезии, и гиподинамии, а кроме того, имеет место и перераспределение жидких сред организма. В последние годы в исследованиях моделируется разновидность клиностатической гипокинезии с созданием небольшого наклона головного конца кровати, чем достигается антиортостатическое положение тела (**антиортостатическая гипокинезия**). Этот вид гипокинезии хорошо моделирует ряд сторон влияния на человека невесомости и часто используется в космической медицине.

**1. ОСНОВНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИЕМЫ СОЗДАНИЯ  
ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА ЖИВОТНЫХ**

У каждого биологического вида животных объем двигательной активности является в достаточной степени постоянной, генетически обусловленной величиной. Естественно, что различные условия конкретной жизни, особенности местности, характер питания, колебания климата и др. могут в значительной степени влиять на уровень двигательной активности данной популяции, группы животных или отдельно взятого животного. Однако при всех вариантах объема мышечной активности, как правило, у животных существует четкая тенденция к сохранению суммарного постоянства среднего уровня двигательной активности, присущего данному виду. В тех случаях, когда создается искусственное ограничение свободы движений животных, как правило, они стремятся восполнить недостаток возникшей двигательной активности. Особенно четко эти тенденции проявляются у диких животных, которые при содержании их в клетке ежедневно многие часы передвигаются в ней, пытаясь насколько возможно возместить недостаток двигательной активности. У домашних и лабораторных животных, как правило, отмечается значительно меньшая потребность в интенсивной и длительной мышечной деятельности. Однако у них также существует четкая потребность в определенном объеме систематической двигательной активности.

Таким образом, строго говоря, искусственное, экспериментальное воспроизведение гипокинезии и гиподинамики у данного вида животных начинается с того момента, когда ограничивается возможность удовлетворения его естественной потребности в движениях.

Следовательно, искусственное создание в эксперименте гипокинезии заключается в ограничении естественного объема движений данного животного. Методические приемы и степень создаваемой гипокинезии выбирают в зависимости от конкретного решения задачи исследования.

**Ограничение размеров клетки.** В вопросе об оптимальных размерах клеток при содержании лабораторных животных можно руководствоваться следующим.

При размещении лабораторных животных в вивариях обычно приняты следующие нормы минимальной площади клетки на одно животное.

Вид животного	Площадь клетки
Мыши	40 см <sup>2</sup>
Крысы	150 см <sup>2</sup>
Хомяки	100 см <sup>2</sup>
Морские свинки	300 см <sup>2</sup>
Кролики	2000 см <sup>2</sup>
Кошки	5000 см <sup>2</sup>
Собаки	1,5 м <sup>2</sup>

Эти нормы были разработаны Научно-исследовательской лабораторией экспериментально-биологических моделей АМН СССР под руководством В. А. Дуткина и определены «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) Министерства здравоохранения СССР» (1971).

Для определения площади, необходимой для нормального размещения лабораторных животных, исходят примерно из следующего расчета. На 1 см<sup>2</sup> площади клетки должен приходиться 1 г массы тела животного.

Таким образом, хотя и несколько условно, но можно считать, что уменьшение площади содержания животных менее указанных норм будет создавать определенную степень ограничения движений. Однако специальных экспериментов, основанных на экологических принципах и проведенных со строгим учетом движений и их ограничений, нам неизвестно. В основном указанные нормы определялись с точки зрения санитарно-гигиенических требований и сохранения воспроизводства достаточного количества потомства у животных.

При работе с обычными лабораторными животными пока что еще нет строго установленных норм размеров клеток, соответствующих той или иной степени гипокинезии. Экология лабораторных животных такова, что они меньше страдают от ограничения жизненного пространства, чем дикие животные.

Для количественного определения объема двигательной активности животных, находящихся в обычных условиях содержания в клетках вивария, можно воспользоваться следующим сравнительно простым приемом, разработанным В. Б. Малкиным и Е. А. Строгановой (1973). В единицу времени ведется учет количества полных пробегов животных по длине и ширине клетки. Если принять количество пробегов ( $n$ ), а величину пробега в ширину ( $l_{ш}$ ) и в длину клетки ( $l_{д}$ ), то общая величина пробега по клетке ( $l_{сум}$ ) за единицу времени может быть принята:

$$l_{сум} = n l_{д} + n l_{ш}.$$

Следовательно, если животное совершило 20 пробегов в длину, 10 в ширину, а размеры клетки составляют  $50 \times 40$  см, то общая длина пробегов составит 1400 см. Если учесть общее количество пробегов в течение суток, то нетрудно подсчитать и общую длину пробега животного в сутки.

Вполне понятно, что этот способ весьма трудоемкий и в наилучшем исполнении требует круглосуточного дежурства или замедленной киносъемки с последующим детальным анализом кинофильма. Кроме того, здесь возможно детально проследить объем движений не группы, а только одного животного, совершающего полные пробеги по клетке. Однако в ряде случаев при отсутствии каких-либо специальных технических приспособлений можно рекомендовать этот сравнительно простой прием изучения суммарной двигательной активности.

Возможно также регистрировать отдельные движения животных и даже записывать их на ленту, если пол в клетке установлен на различных датчиках, воспринимающих его колебания. Это могут быть пружины, пневмосистемы, пьезокристаллы, тензодатчики или емкостные датчики.

Существуют различные приборы для регистрации движений у животных. В последнее время на ВДНХ СССР был показан прибор РДАЧ-01, разработанный в лаборатории Ленинградского психоневрологического института им. Н. М. Бехтерева и предназначенный для цифровой регистрации количества локомоций мелких лабораторных животных в естественных для них условиях.

Принцип работы прибора заключается в преобразовании движений животных в поле открытого конденсатора в изменении электрической емкости. Полученный электрический сигнал анализируется логической схемой. Прибор имеет две шкалы цифровых индикаторов: шесть десятичных разрядов для регистрации общего количества локомоций и пять десятичных разрядов для регистрации больших локомоций (перемещений). Количество малых локомоций (дрожаний) определяется разностью показаний двух шкал. Этот прибор позволяет регистрировать как вертикальные, так и горизонтальные движения.

Данным методом можно определять сумму движений как у одного, так и у группы (до 6 мышей) животных. Оригинальный метод регистрации движений предложен В. В. Вернго, А. Д. Носкиным и соавт. (1975), который был использован в эксперименте с крысами на биоспутнике «Космос-605». Регистрация двигательной активности проводилась с помощью системы, принцип действия которой основан на эффекте модуляции частоты LC-генератора движениями животных. Каждое животное содержалось в индивидуальных клетках-датчиках, которая заключала в себе катушку индуктивности данного

272 372 СВУ

генератора. Информационный частотно-модулированный сигнал преобразовывался в уровень напряжения, пропорциональный количеству движений крысы за определенный интервал времени.

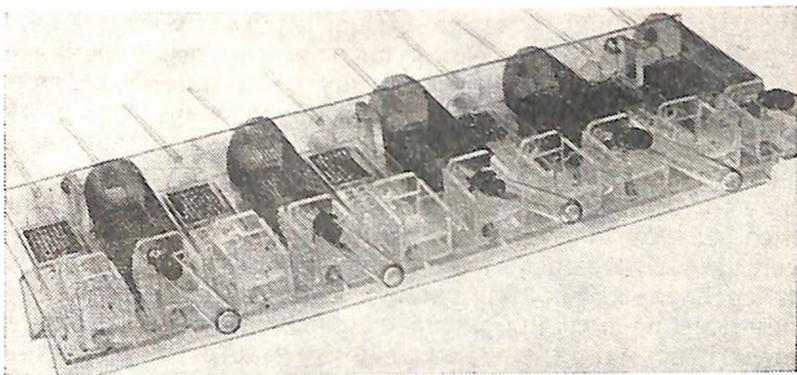
Шведской фирмой LKB предложен комплекс приборов «Анимекс» (1410, 1440, 1420). Приборы позволяют регистрировать как каждое отдельное движение, так и сумму движений у человека и животных с цифровой и графической записью этих движений на бумаге. Этот прибор позволяет регистрировать движение по всем трем осям ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ), а также записывать на графике расстояния, на которые перемещается животное на специальной карте. В приборе «Анимекс» используется в качестве датчика емкостный мостик. Электрическим выходом является постоянное напряжение. Прибор имеет анализатор, подсчитывающий сумму импульсов движений. Калибровка прибора занимает 15 мин. Кроме того, прибор позволяет регистрировать сумму движений как одного, так и целой группы мелких лабораторных животных. Прибор может быть использован и для изучения двигательной активности младенцев в практике педиатрии.

Таким образом, в настоящее время уже имеются достаточно совершенные способы точной регистрации объема двигательной активности. К сожалению, эти методы еще не нашли широкого экспериментального использования при изучении гипокинезии и гиподинамии, когда важно количественно учитывать, насколько снижен объем двигательной активности.

При создании гипокинезии в экспериментальной практике наиболее широко используется метод ограничения подвижности путем помещения лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки, кролики, собаки) в клетки заведомо уменьшенной площади и объема. Применяются самые различные способы такого ограничения, включая содержание нескольких животных (по 2—3 особи) в небольших, тесных клетках (Adams A., 1968; Hlander E. A., 1961), содержание в «клетках-домиках» (Rothberg S., 1958) или просто в клетках очень малого объема (Pfeiffer C., 1967).

Удобными в практической работе, по нашему мнению, являются круглые, выполненные в виде полусферы из мелкой сетки маленькие клетки для крыс, предложенные в Болгарии проф. Д. Матееффом и его сотрудниками (Mateeff D. et al., 1971). Эти клетки крепят на небольшой платформе из полимерного пластикового материала. Клетки удобно чистить и наблюдать через сетку за животными. Крысы в этих клетках могут совершать движения, но на весьма ограниченной площади в основном в двух плоскостях, но не могут принимать вертикальную позу, как это обычно бывает в клетках вивария.

Рядом исследователей в последнее время широко используется метод помещения мелких животных в крайне тесные



*Рис. 1.* Блок клеток из металлической сетки для фиксации группы крыс с полками (по В. И. Лобачику, 1970).

индивидуальные отсеки клетки, выполненные обычно из плексигласа. Иногда используются и другие приемы, как, например, обтягивание туловища животных сверху сеткой, фиксированной на основании клетки (Лобачик В. И., 1970; Барбашов З. И. и др., 1970, и др.).

Используются также клетки-пеналы. Одним из серьезных требований в этих случаях является обеспечение естественной вентиляции в течение всего периода эксперимента во избежание накопления влаги и мацерации кожи. Для этого применяются либо легкую эластичную густую металлическую сетку, или устройство в виде плексигласового полуцилиндра, которое прижимает животных к плотному основанию клетки. Удобным устройством такого типа являются гипокинетические клетки, предложенные Лобачиком В. И. (1970). Их монтируют в виде блоков из нескольких клеток (рис. 1).

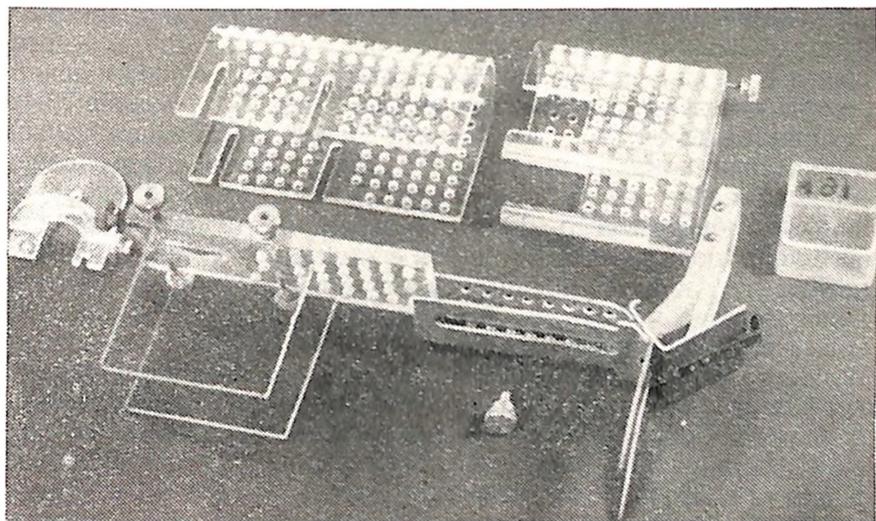
Во время длительных экспериментов по мере роста животного и увеличения его размеров сетку, охватывающую туловище животного в виде полуарки, можно несколько расслабить и этим увеличить ее объем в точном соответствии с изменением поверхности и объема тела животных. Однако при этом всегда необходимо удерживать сетку несколько прижатой к телу животного, но не сдавливая ею крыс.

Похожим типом фиксации являются клетки, изготовленные в виде проволочного каркаса, также плотно охватывающие тело животного (Тявокин В. В., 1975). В этих случаях обеспечивается легкость конструкции, естественная вентиляция тела животного и возможность профилирования каркаса по телу кролика или морской свинки. Проволочный каркас разборный, состоит из трех частей. В передней части находится дверца, через которую кролику подают корм и воду. Между средней и задней частью имеется окно, сквозь которое мож-

по вводить кролику зонд, делать инъекции и удерживать при этом животное. Чтобы не нарушать режим ограничения подвижности, кролика или крысу, выпущенные из клетки на период ее чистки или для записи ЭКГ или других параметров, помещают в специальный гамачок — «рубашку» и подвешивают в горизонтальном положении. Подвешивание животного может быть использовано и самостоятельно для создания гипокинезии со снятием нагрузки на конечности. При этом необходимо обеспечить возможность кормления животных, для чего служит специально приближаемая к голове кормушка. Этот прием еще не получил распространения, но он заслуживает большого внимания, так как весьма резко ограничивает движения, а главное снимает нагрузку на костный аппарат. Определенным недостатком фиксации животных при помощи металлических сеток является то, что металл обладает высокой теплопроводностью и при колебаниях температуры в виварии может увеличивать теплоотдачу с поверхности тела. Особенно это относится к белым крысам, которые, как известно, обладают несовершенной терморегуляцией и могут легко охлаждаться.

Необходимо напомнить, что при обычном групповом содержании крыс в клетках вивария в случае недостаточно оптимальной температуры у них часто наблюдается так называемая «коллективная терморегуляция», когда крысы тесно прижимаются друг к другу, образуя как бы единый «клубок» из живых тел, температура внутри которого существенно (на 4—5°C) выше температуры воздуха в клетке. Более того, отдельные животные периодически перемещаются с поверхности такого единого «тела» внутрь его, а те, которые достаточно прогрелись внутри, оказываются на время на поверхности. Это важная экологическая особенность в терморегуляции лабораторных крыс. В случае же изолированного содержания животных в гипокинетических клетках они не только ограничены в движениях, а следовательно, и в дополнительной теплопродукции, возникающей во время движений, но и лишены возможности обогреть друг друга. Поэтому при использовании указанных выше типов клеток необходимо поддерживать температуру в помещении не ниже 24—26°C, а для фиксации животных лучше применять сетку или крупнопористую ткань из полимерных материалов.

Предложены и другие конструкции гипокинетических клеток, например в виде цилиндрических пеналов, изготовленных из плексигласа с рядом круглых отверстий в стенках для нормальной вентиляции поверхности тела (Казарян В. А. и др., 1970; Коваленко Е. А. и др., 1970). На рис. 2 показаны отдельные детали этой клетки в разобранном виде. Эта клетка состоит из комбинированного плексигласового основания. В задней части основания имеется овальное отверстие для сбора



*Рис. 2.* Плексигласовая клетка-пенал в разобранном виде (по Казаряну и др., 1970; по Е. А. Коваленко и др., 1970).

отходов. К основанию крепят боковые стенки и верх клетки, выполненные из единого листа плексигласа в виде двух арочных блоков. Впереди клетка имеет металлическую стойку в виде раздвоенной вилки для закрепления ее на стеллажах. Передняя половинка клетки больше задней и может на нее надвигаться, что позволяет при необходимости изменять длину клетки. Высоту клетки регулируют степенью подъема или снижения боковых арочных стенок. Крепление указанных деталей производят винтами. Впереди клетки имеется передняя стенка, в которую вставляют пробирку с поилкой, а ниже ее — коробочку-кормушку. Сзади клетки крепят заднюю стенку с отверстием для хвоста крысы. Под днище клетки подставляют два сосуда для сбора жидких и твердых отходов. Проведение исследований с использованием этих клеток (более чем на 2000 крыс) в течение ряда многомесячных опытов показало удобство их эксплуатации (Казарян В. А. и др., 1970; Коваленко Е. А. и др., 1973, 1975; Потапов А. Н., 1974; Романов В. С., 1977). Эта конструкция позволяет менять размер клетки в соответствии с размерами разных животных и подгонять объем в ходе опыта по мере изменения размера крыс. В этих клетках удобно кормить и поить животных, собирать выделения, измерять температуру, брать пробы крови из хвоста и т. д. Удобно проводить и массовые эксперименты, размещая клетки на стеллажах. Температуру в экспериментальном помещении в этих случаях следует поддерживать в пределах 25—26° С.

Хорошо изученной клеткой для создания гипокинезии у кроликов является конструкция, предложенная В. П. Кротовым и Т. П. Савельевой (1970). Это клетка выполнена в основном из плексигласа. Постоянная гипокинезия кроликов обеспечивается здесь тем, что боковые стенки, потолочная панель и кормушки-поилки выполнены подвижными относительно основания. Они могут быть зафиксированы в нужном положении с помощью винтов-фиксаторов. Кроме того, для лучшей фиксации подопытных кроликов в клетке имеется укрепленный на потолочной панели регулируемый эластичный прижим для туловища животных. Для вентиляции тела животного боковые плексигласовые стенки клетки имеют ряд отверстий. В клетке спереди монтируют специальную комбинированную кормушку и поилку. В задней нижней части клетки имеется решетка и лоток для удаления экскрементов. Опыт показывает, что в этой клетке удобно проводить длительные эксперименты на крупных грызунах.

Таким образом, различные типы клеток создают разную степень фиксации, а следовательно, и подвижности животных. Естественно, что это создает необходимость строго количественного учета объема совершаемых животным движений. Однако именно в этом направлении, к сожалению, до настоящего времени сделано крайне мало. Для ориентировочной оценки степени ограничения С. J. Pfeiffer (1967) предложил использовать коэффициент, равный отношению объема животного к объему клетки, в которой оно находится. В отдельных случаях для приближенных расчетов движений в трех плоскостях особенно у активно двигающихся в клетках животных можно пользоваться сравнительно простой приведенной выше формулой, предложенной Е. А. Строгановой (1973). Естественно, что наиболее совершенным могли бы быть способы инструментальной автоматической регистрации всей суммы движений в течение суток при помощи различных актографических приборов, регистрирующих количество движений на указанном приборе «Анимекс» или при колебании плоскости пола клетки, как об этом сказано выше. К сожалению, эта проблема, несмотря на различные и иногда успешные попытки ее осуществления, еще требует своего окончательного решения (Сазанович Л. И., 1969).

Существуют и более простые способы создания гипокинезии, без клеток. В определенной степени интересен и достаточно удобен способ подвешивания животных в изготовленном из мягкого материала костюмчике или подбрюшнике, через отверстия в котором пропускаются конечности животных. В этом случае почти полностью снимается нагрузка на конечности, так как опора осуществляется на широкую площадь нижней половины туловища. Однако это эффективно для достаточно кратковременной гипокинезии.

Методы создания гипокинезии у более крупных животных, например у собак, в основном сводятся к помещению их в специальные станки с резко ограниченным пространством. Б. Р. Яременко (1970) предложил для этой цели оригинальный деревянный станок. В этом станке собаки могли только стоять, сидеть и лежать, что позволяло создавать сравнительно мягкую степень гипокинезии. Станок был использован при проведении большого комплекса исследований функции сердечно-сосудистой системы и особенностей течения травматического шока после гипокинезии у собак (Яременко Б. Р., 1970, 1971; Курдницкая Т. Е., Яременко Б. Р., 1970). Вместе с тем станок не обеспечивает полного устранения нагрузок на опорно-двигательный аппарат и позную мускулатуру.

Заслуживает внимания конструкция специальных клеток для собак, предложенная И. Г. Красных, Д. Н. Гаврилюк, В. Е. Поткинским (1974). В ней внутренний объем может меняться. Основа ее конструкции — металлический, сваренный из уголков ящик длиной 850 мм, шириной 260 мм, высотой 350 мм. Внизу к этому станку крепят ножки. В передней трети клетки имеется дополнительная передвижная стенка с круглым отверстием для головы животного; поперечный диаметр стенки 160 мм. Стенка делит клетку на две камеры: заднюю, где помещается само животное, и переднюю, куда ставится кормушка и поилка. Перемещая указанную стенку, можно менять передне-задний объем клетки. Днище клетки дюралюминиевое (толщина 3 мм) с отверстиями диаметром 10 мм. В задней части днища сделано овальное ассенизационное отверстие. Верхняя крышка изготовлена из дюралюминия толщиной 3 мм, длиной 500 мм, может быть установлена на разной высоте, что позволяет менять верхне-нижний объем клетки в зависимости от размеров собак. Боковые стенки сделаны из металлических прутьев толщиной 5 мм, расположенных на расстоянии 40 мм друг от друга. В этом фиксирующем станке, передвигая внутреннюю и верхнюю стенки, можно создать объем такой величины, который почти полностью исключает нагрузку на опорно-двигательный аппарат собаки, обеспечивает весьма значительную гипокинезию и создает возможность свободного доступа к животному. Авторы этого метода указывают, что в таких клетках в состоянии гипокинезии лежа собаки находились от 15 до 180 сут. При этом у них не возникало каких-либо непредвиденных осложнений. Для периодического снятия ряда физиологических показателей, а также на время уборки и чистки клетки собак вынимали из клетки и привязывали к станку в том же положении лежа. Во время уборки клеток можно также подвешивать собак в специальных фиксирующих брезентовых «гамачках-рубашках» так же, как это рекомендует В. В. Тявокин (1975) для кроликов. Существенным улучшением данной конструкции клетки является по-

крытие ее стенок теплоизолирующим материалом. Еще лучше, если изготовление деталей таких станков проводить из достаточно прочного, но мало теплопроводного материала (плексиглас или другой прочный полимерный материал).

Весьма интересными являются попытки экспериментального создания длительной гипокинезии у обезьян.

Оригинальным способом создания частичной гипокинезии у обезьян, в частности, явилось предложенное Н. А. Рокотовой и соавт. (1962) и разработанное в ее лаборатории Р. Л. Шейкинским специальное фиксирующее устройство. Оно представляет собой металлическую конструкцию, состоящую из основания и продольных пленок, к которым крепят четыре стойки. Фиксация в нем обезьян осуществляется поясом, ошейником, сиденьем и подножками. Расстояние между ошейником, сиденьем и поясом устанавливают в соответствии с размерами животного. Пояс и ошейник связаны со стойками при помощи составных стержней с переменнo регулируемой жесткостью. Указанный фиксатор имеет съемные боковые стенки из плексигласа для ограничения агрессивных движений животного. Перед животным располагается кюветообразный столик для еды, а под фиксатором — кювета для отбросов. Конструкция этого фиксатора позволяет устанавливать различные датчики и приборы для исследования физиологических функций животного. Авторы провели опыты с использованием этого фиксатора на 5 обезьянах с продолжительностью ограничения движений в течение 10 дней, а затем на 2 животных в течение 3 1/2 мес. Н. А. Рокотова и соавт. пришли к выводу, что указанный способ фиксации обезьян и вызванное им длительное ограничение двигательной активности не отражается существенным образом на жизнедеятельности обезьян, и они могут служить полноценным объектом для дальнейших исследований. Более того, Н. А. Рокотова и соавт. (1962) считают, что конструкция разработанного Р. Л. Шейкинским фиксатора для создания гипокинезии более экономна и портативна по сравнению с фиксаторами для обезьян, предложенными ранее другими исследователями и, в частности, С. F. Lilly (1968) и I. W. Mason (1958).

Таким образом, уже имеются способы моделирования состояния гипокинезии и у обезьян.

**Создание гипокинезии гипсованием.** Пожалуй, одним из наиболее жестких способов иммобилизации и создания частичной гипокинезии на достаточно длительный период времени является гипсование. Этот прием давно и широко используется в медицинской практике при травмах. Этим же способом уже пользовался ряд исследователей для создания полной или частичной гипокинезии и у животных (Асямолов Б. Ф., Воскресенский А. Д., 1968; Г. П. Быков, А. П. Смирнов, 1970; Красных И. Г., Гаврилюк Д. Н., Поткин В. Е., 1974; Ковален-



*Рис. 3.* Крыса, иммобилизованная путем наложения гипса на туловище и конечности.

ко Е. А. и др., 1975; Chor H., Dolkart R. E., 1936; Baurne G. H., Golarz de Baurm M. H., McClure M., Kesling M., 1973; Mann W. S., Salaski B., 1970; Booth F. W., Kelso I. P., 1973). В ряде случаев гипсование продолжалось достаточно долго. В частности, в одной из указанных работ Г. Н. Ваурне и соавт. (1973) проводили иммобилизацию обезьян (макаки резус) в течение 6 мес, причем животные фиксировались в горизонтальном положении.

В работе М. McCally, L. Kazarian, H. Von Gierke (1970) проводили исследование также на обезьянах, иммобилизация которых проводилась при помощи наложенных гипсовых лангет в течение от 60 до 120 сут. Как следует из этой работы, данный способ может быть использован даже на таких подвижных животных, как обезьяны.

Можно использовать гипсование и на мелких животных. На рис. 3 показана крыса, обездвиженная путем наложения на нее гипсом в одном из исследований, проведенных в нашей работе. Собственный опыт убедил нас в том, что такой способ создания гипрокинезии требует очень тщательного ухода за

животными и длительно тяжело переносится крысами. Наибольшие сроки, в течение которых крысы находились в гипсе, по нашим данным, составляли не более 20—25 сут. Несмотря на достаточно строгую и почти полную иммобилизацию, существенным недостатком указанного метода было следующее.

1. Появление через 15—20 дней у отдельных крыс пролежней на теле, приводящих к выраженному беспокойству.
2. Определенная трудность проведения наблюдений и обследования животных.

На аналогичные затруднения при гипсовании в опытах на собаках указывает также И. Г. Красных и соавт. (1974). По-видимому, этим приемом целесообразно пользоваться только тогда, когда необходимо создавать гипокинезию на сравнительно короткие периоды — до 7—15 дней. Иногда целесообразно использовать частичное гипсование, если цели исследования требуют изучения обездвиживания отдельных частей тела.

**Приемы частичной (парциальной) гипокинезии у животных.** В широкой экспериментальной практике на животных имеется весьма обширный материал с использованием частичного ограничения подвижности за счет выключения функций тех или иных мышц с помощью частичной или полной денервации (перерезка афферентного или эфферентного нерва, перерезка спинного мозга и его корешков), тендотомия, или, наконец, подшивание, сухожилия мышцы после его перерезки. При этом возможно раздельно моделировать снятие афферентного или эфферентного звена нервной регуляции и изучать функциональные или трофические изменения, возникающие в мышцах. Более того, возможно даже удаление отдельной кости с сохранением мышцы, ее сосудов и нервов. Последнее полностью лишает мышцу возможности совершения каких-либо движений, но сохраняет иннервацию и возможность определенных трофических нейрогенных влияний. Иногда для создания гипокинезии мышц бедра пользуются ампутацией голени у крыс (Казарьян В. А. и др., 1974). При этих условиях создается регионарная гипокинезия той или иной конечности или группы мышц. Однако эти способы сопряжены с травмой, нарушением анатомической целостности тканей и частично нервно-мышечного аппарата. Все это, как правило, сопровождается известными трофическими нарушениями, дегенеративными изменениями в мышцах или другими побочными явлениями, вызванными не только самой гипокинезией, но и операциями. Кроме того, эти методы далеки от естественных способов уменьшения мышечной активности по самой сути воздействия. Однако в ряде случаев можно использовать и их. В принципе возможны и другие способы создания той или иной степени обездвиживания, как, например, создание длительной миорелаксации мышц фармакологическими средства-

ми (Парин В. В., Федоров Б. М., 1971). Правда, в этих случаях хотя и создается почти полное выключение всей мышечной системы, но нельзя исключить дополнительного действия мио-релаксантов на некоторые функции организма, а также на определенный трофический фон регуляции метаболизма.

В экспериментах с животными при создании гипокинезии следует учитывать ряд общих положений, к которым относятся: необходимость особенно тщательного ухода за животными, проведение уборки мест расположения клеток с животными не менее 2 раз в день. Гипокинетические клетки необходимо содержать в абсолютной чистоте, периодически тщательно мыть их антисептическими растворами, протирать спиртом и эфиром. Особое внимание следует обращать на правильное размещение поилок, кормушек, сосудов и подставок для сбора жидких и твердых отходов, не допуская загрязнения ими шерсти и кожи животных. Обработку шерсти и кожи хорошо проводить теплой кипяченой водой с раствором индифферентного антисептика, а затем тщательно и насухо протирать пористой тканью, впитывающей влагу. На время уборки клетки и обработки животного целесообразно помещать его в небольшой подвешиваемый гамачок или фиксирующую рубашку с отверстиями для конечностей. В случае образования мацерации кожи или образования пролежней необходимо эти участки обработать антисептиками, а затем припудривать порошком талька с небольшим добавлением антибиотиков. В случае возникновения крупных пролежней или изъязвлений на теле больных животных необходимо исключать из дальнейшего опыта.

Серьезное внимание должно быть обращено на питание животных, которое необходимо проводить по нормам, разработанным для лабораторных животных Академией медицинских наук СССР. При питании животных необходимо тщательно следить за поедаемостью корма и его доступностью для еды. Особое внимание должно быть обращено также на достаточное и регулярное наполнение поилок и их удобную фиксацию впереди клетки. Водопотребление не должно ограничиваться, количество выпитой воды следует учитывать наряду с постоянным контролем за количеством выделяемой мочи. Вопросы кормления и водообеспечения животных, а также характера усвояемости пищи и воды при гипокинетических экспериментах описаны в работах Ю. И. Кондратьева и соавт. (1972, 1973, 1974).

Кроме того, во время опытов с гипокинезией у животных необходимо проводить постоянную термометрию. При этом желательно периодически измерять как ректальную, так и кожную температуру. Осмотры животных экспериментатор должен периодически проводить совместно с ветеринарным врачом. Температура в помещении, где ведется эксперимент с гипокинезией, должна быть постоянной и не ниже 24—26°C.

Вентиляция помещений должна быть усилена и иметь не менее чем однократный обмен воздуха в течение 2—3 ч.

Указанные способы создания гипоккинезии на животных не ограничиваются перечисленными приемами создания иммобилизации, а могут быть значительно расширены. В последнее время количество работ, посвященных этой проблеме, резко возрастает. Естественно, что экспериментаторы будут расширять и применять все новые способы обездвиживания животных. Для иллюстрации этого достаточно сказать, что имеются работы по созданию гипоккинезии и ее изучению даже на рыбах в крайне ограниченных ячейках, помещенных в воду аквариума (Строганова Е. А., 1973). Интересно, что даже в этом случае удалось четко наблюдать влияние уменьшения объема водного пространства на рост и размеры рыб.

#### **Особенности реакции животных при создании гипоккинезии.**

Постоянное наблюдение за поведением разных животных в опыте и особенно наблюдения за наиболее частым объектом исследований — белыми крысами, помещенными в тесные клеточки-пеналы, убедило нас в том, что в первые дни их двигательная активность, несмотря на резкие ограничения локомоции, может быть даже повышена. Естественно, что животные не могут в этих условиях совершать обычные движения, связанные с передвижением в пространстве, но они возбуждены и агрессивны, постоянно дергаются, вертятся вдоль оси тела, делают активные попытки освободиться из клетки, грызут стенки клетки и др. Только постепенно через 7—10 дней наступает период уменьшения активности, животное успокаивается и попытки освободиться резко снижаются. Строго говоря, именно в это время и наступает период, необходимый для исследований гипоккинезии. На это же обращают внимание В. А. Боер (1969), М. С. Гаевская и соавт. (1970), З. С. Долгун и соавт. (1971) и др.

Возможно, что период повышенной двигательной активности, а главное стремление к ней у животных соответствует начальному периоду ограничения подвижности и у человека, когда, по наблюдениям М. А. Герд и Н. Е. Панферовой (1966), у обследуемых в опытах с гипоккинезией резко проявляется «желание двигаться».

Специально проведенная регистрация двигательной активности у крыс (Сазанович Л. И., 1969) показала, что после 1 мес ограничения подвижности ее уровень был значительно снижен и продолжал дальше снижаться на 2-й и 3-й месяцы гипоккинезии, но в более замедленном темпе. Важна и такая деталь. У животных, находящихся в условиях ограниченного объема, активность передних и задних конечностей меняется по-разному. В этой связи З. И. Барбашова и соавт. (1970) отмечают, что подвижность «грудных» конечностей в отличие от «тазовых» остается на достаточно высоком уровне.

Необходимо обратить внимание на то, что создание гипокнезии у кроликов обычно не вызывает у них начального периода повышения двигательной активности и общего возбуждения. В этом смысле кролики более удобная модель для изучения гипокнезии без начальных резких стрессовых реакций.

Одной из важных особенностей моделирования гипокнезии на лабораторных животных является также следующее обстоятельство. У большинства лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки, кролики и собаки), за исключением обезьян, длинная ось тела расположена перпендикулярно к направлению вектора земной гравитации, а у человека, когда он находится в вертикальном положении, ось тела расположена вдоль вектора гравитации. Последнее весьма важно, так как у человека в положении стоя гидростатическое давление крови всегда оказывает влияние на состояние гемодинамики.

У животных, как правило, не надо учитывать при создании гипокнезии в клетке действие гидростатического давления крови. Это делает «горизонтальных» лабораторных животных удобным объектом исследования с точки зрения изучения «чистых» влияний гипокнезии как таковой без дополнительных влияний изменения гидростатики.

Правда, и это обстоятельство требует некоторой детализации. Систематическое и длительное наблюдение за некоторыми животными и, в частности, за белыми крысами, живущими в обычных свободных клетках вивария, показывает, что крысы очень часто принимают вертикальную позу вверх головой или даже вниз головой, ползая по вертикальной сетке клетки. Кроме того, крысы часто, стоя на задних лапах, пьют воду или находятся в вертикальных угрожающих друг другу позах и т. д. Специально проведенное наблюдение даже в течение дня, когда крысы менее активны, показывает, что они могут за день менять положение тела по отношению к вектору силы тяжести несколько десятков раз. Следовательно, крысы далеко не постоянно, а главное, не непрерывно находятся в строго горизонтальном положении, и при этом постоянно тренируются механизмы, обеспечивающие нормальное обеспечение мозга кровью при ортостатическом положении и при его изменениях (Ряжский А. В., 1972). Если же крысу поместить на длительный период в указанную выше клетку-пенал, т. е. создать, кроме гипокнезии, и постоянно строго горизонтальное положение, то у нее детренируются механизмы, обеспечивающие нормальный гемодинамический гомеостаз мозга в ортостатическом положении тела. Это четко было показано в опытах с длительной гипокнезией на большом количестве крыс (Ряжский А. В., 1972; Коваленко Е. А. и др., 1975).

Следовательно, некоторые из лабораторных животных не всегда столь строго, а главное, не постоянно удерживают «го-

ризонгальную» позу. Это в значительной степени относится также к кошкам и в меньшей степени к собакам. Обезьяна, как известно, вообще постоянно меняет положение тела по отношению к вектору земной гравитации и не является «горизонтальным» животным. Важен и еще один момент. У человека, когда он принимает горизонтальное положение, лежа в постель, снимается тонус всех групп мышц, обеспечивающих поддержание вертикальной позы. Следовательно, кроме снятия гидростатического давления в сосудах, имеет место ослабление тонуса большой группы позно-тонических мышц, а это очень важно.

У животных же в горизонтальном положении в клетке обычно этого нет. Однако в целом и здесь силовая нагрузка на опорно-мышечный аппарат конечностей все же снижается. На это указывают данные о состоянии костей конечностей у крыс (Прохончуков А. А., Коваленко Е. А., 1970; Быкова Г. П., Смирнова В. П., 1970, 1975, и др.), а также изменения функции мышц и мышечной массы конечностей (Коваленко Е. А. и др., 1972; Потапов А. Н., 1974, и др.) после длительного ограничения подвижности.

Имеет очень большое значение у животных и еще один момент. Наряду с изменением уровня и характера мышечной активности пребывание животных в индивидуальных тесных камерах сопровождается искусственной изоляцией и «сдерживанием» их свободного поведения. В настоящее время уже доказано, что сама изоляция как таковая может вызывать у ряда животных стрессовую реакцию (Кравчук Л. Ф., Овечкин В. Г., 1968; Казарьян В. А. и др., 1970; Weltman A. S., 1966). Так предварительная изоляция крыс (без гипоккинезии) в значительной мере снижала реакцию выброса с мочой 5-оксинидолуксусной кислоты при последующем их помещении в тесные клетки-пеналы для создания гипоккинезии (Долгун З. С., Новикова С. П., 1969; Казарьян В. А. и др., 1970, и др.). Сама фиксация животных также вызывает стрессовую реакцию. Это теперь хорошо доказано в ряде работ. При иммобилизации увеличивается уровень кортикостероидов и катехоламина в моче (Kvetnansky R., Mikula L., 1970). Аналогичные данные получены также I. W. Masoh (1958), когда при фиксации в кресле обезьян в течение первых 5 дней у них возрастал выброс 17-гидрокортикостерона в моче. Более того, могут происходить и еще более резкие проявления стресса. Так, в ряде случаев у крыс при иммобилизации даже в течение нескольких часов могут возникать язвы желудка, вызванные стрессовой ситуацией (Brodie D. A., Hanson N. N., 1960; Reges G. et al., 1965). Вопрос об особенностях стрессовой реакции и ее морфологическими проявлениями при экспериментальной гипоккинезии у крыс был довольно подробно изучен В. В. Португаловым и соавт. (1961, 1972).

В. А. Казарьян и соавт. (1970) нашли, что в первые 10—20 дней длительной (многомесячной) гипокинезии у крыс усиливается синтез и секреция кортикостерона и значительно увеличивается выброс в кровь АКТГ, а также увеличивается содержание адреналина в крови и норадреналина в надпочечниках (Тигранян Р. А., 1975, 1976; Калита Н. Ф., 1977). В течение же второго месяца гипокинезии большинство изучаемых показателей возвращается к норме. Интересно, что после 60—70 дней такой гипокинезии наблюдалось постепенное истощение функциональных возможностей системы гипофиз — кора надпочечников. Сотрудниками Р. А. Тиграняна, Н. А. Давыдовой (1976) и др. было установлено, что у крыс при гипокинезии в течение 60 сут наблюдается понижение активности медиаторного отдела симпатико-адреналовой системы, а активность гормонального отдела была повышена на протяжении всего эксперимента. Аналогичные данные, но в меньшей мере были получены и у кроликов. При гипокинезии в первый месяц содержание кортикостерона в крови и в надпочечниках росло, а на втором месяце возвращалось к норме и затем снижалось значительно ниже нормы (Невструева В. С., Федоров Б. М., 1969). В. В. Португалов и Т. В. Артюхина (1967) установили, что гипокинезия у мышей также сопровождается увеличением массы надпочечников и снижением массы вилочковой железы, связанное с гиперплазией коркового вещества на 45-е и 60-е сутки опыта. Эти изменения, а также изменения в других органах (мышцы, селезенка, щитовидная железа) трактуются авторами как манифестация различных сторон стрессовой реакции.

Непосредственное изучение состояния надпочечников у крыс в первые полгода ограничения подвижности показали наличие стимуляции клеток коркового и мозгового слоя надпочечников (Reklewska B. et al., 1972). В последующие сроки активность надпочечников у этих животных снижалась. О наличии стресса при искусственном ограничении подвижности говорят и еще два обстоятельства. Во-первых, это резкая инволюция вилочковой железы при гипокинезии (Серова Л. В., 1970) и, во-вторых, четко установленная весьма существенная задержка роста животных в процессе длительного ограничения мышечной деятельности (Федоров И. В., Гришанина Л. А., 1967; Коваленко Е. А. и др., 1970, 1971, 1975; Потапов А. Н., 1974; Pfeiffer, 1967, и др.). В соответствии с классическими представлениями о стрессе задержка роста наряду с другими типичными проявлениями также подтверждает наличие стрессорной реакции (Selye H., 1950). Правда, и сама гипокинезия вызывает четкую задержку роста животных. Интересно, что у крыс при 60-суточной гипокинезии постепенно происходило четкое снижение в крови и моче содержания норадреналина при некотором повышении адреналина, что, по-видимому, бы-

до связано со снижением медиаторной функции при гипоккинезии у животных (Давыдова Н. А., 1976).

В итоге можно сказать, что искусственное ограничение мышечной активности у животных при помещении их в тесные клетки или при использовании других способов фиксации на первых этапах вначале могут вызвать некоторое усиление двигательной активности и выраженную стрессовую реакцию (Тигранян Р. А., 1974, 1975, 1978). Кроме того, при таком моделировании в отличие от моделирования гипоккинезии у человека в постели в основном нет эффектов, вызванных сжатием действия гидростатического фактора на гемодинамику. Вместе с тем сравнительная простота методов создания гипоккинезии у животных, возможность весьма длительного проведения этих опытов и сходство с тем, что наблюдается у человека по целому ряду показателей, делают модели фиксации животных в тесных клетках вполне приемлемыми для экспериментального изучения гипоккинезии.

## 2. ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ СОЗДАНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОККИНЕЗИИ У ЧЕЛОВЕКА

Любой здоровый человек всегда испытывает определенную потребность в движениях. Огромный опыт наблюдения за людьми физического труда или физического воспитания спортсменов показывает, что резкое снижение мышечной активности лицами, интенсивно работавшими, или внезапное прекращение тренировки спортсменами переживается ими весьма тяжело. Вместе с тем лица, никогда не занимавшиеся тяжелой мышечной работой или спортом, испытывают значительно меньшую внутреннюю потребность в мышечной деятельности. Но даже люди «сидячего» образа жизни испытывают потребность встать, размяться, походить или активно подвигаться, хотя объем этой потребности у них значительно меньше, чем у лиц, ведущих подвижный образ жизни. Иными словами, двигательная активность человека и потребность организма в ней может различаться весьма существенно в зависимости от уровня физического воспитания и от условий быта, образа жизни и работы данного индивидуума. В этой связи, по мнению ряда авторов, целесообразно специально учитывать объем «обычной» или «повседневной» конкретной двигательной активности человека (Смирнов К. М., 1970, 1972; Wirer I. S., Lougie I. A., 1969). Диапазон этой «обычной» двигательной активности может быть весьма различен.

Имеются указания и на то, что уровень потребности в двигательной активности в определенной мере определяется наследственными и генетическими признаками. Например, у группы однояйцовых близнецов была установлена весьма тесная корреляция их активных движений и ходьбы, а между

разнойцовыми близнецами эта корреляция хотя и была выражена, но меньше (Ледовская Н. М., 1972). Известно, что многие племена негров, живущих в Африке, индейцев Америки и жителей Азии, особенно в горных районах, систематически совершают весьма большие переходы и ведут активный образ жизни с интенсивной, напряженной мышечной деятельностью, которая постоянно совершается ими из поколения в поколение в течение всей жизни (Блюменфельд А., 1966).

Вместе с тем в настоящее время еще трудно говорить о том, что уровень двигательной активности целиком определяется наследственными признаками, а не условиями жизни и тренировки. В одних и тех же условиях, как показывает опыт, двигательная активность оказалась более или менее одинаковой у детей русских и у детей чукчей (Аникина Е. К., 1972). Для каждого индивидуального организма возможен определенный диапазон уровня мышечной активности. Середина этого уровня является нормальной для развития и здоровья. Тенденция постепенного, но строго в определенных пределах, повышения естественной потребности в движениях является весьма благотворной для организма, особенно в процессе роста и развития. Однако стремление резко увеличить мышечную активность, которая может быть выше его оптимума в данный период и чрезмерной для организма, приведет к перетренировке и срыву функциональных возможностей. Это положение хорошо известно в спортивной медицине (Чикин С. Я., 1966).

Другой весьма актуальной стороной этой проблемы является тенденция к снижению мышечной активности ниже естественной, нормальной потребности в движениях для данного индивидуума в данный период времени. Здесь возможны определенные градации снижения оптимального на данный момент объема двигательной активности человека. Например, весьма неблагоприятно сказывается переход человека от обычного для него режима активной мышечной работы в процессе трудового дня, длительной ходьбы на работу, интенсивной физической деятельности дома в быту к весьма распространенным в наше время «сидячему» образу жизни на работе, транспортным переездам и длительному и, главное, систематическому отдыху у экрана телевизора. В данном случае речь идет об общем ограничении движений в процессе жизнедеятельности при изменении режима работы и проведении свободного времени дома без здоровой мышечной нагрузки.

Важнейшей стороной проблемы может быть также переход на такие виды труда, при которых имеет место использование небольших групп мышц, особенно мышц предплечья, кисти и пальцев рук или речевой мускулатуры. Иными словами, имеет место резкое уменьшение числа вариантов выполняемых движений. Хорошо известно, что человек может выполнять весьма разнообразные двигательные акты, но обычно

использует лишь крайне небольшую долю своих потенциально возможных движений (Бернштейн Н. А., 1966). В целом в процессе развития современного промышленного производства каждый человек использует тем меньшее число разнообразных движений, чем более специализирован и автоматизирован его труд и чем более высока его производительность труда. Это же в значительной мере относится к облегчению и механизации быта.

По-видимому, эту степень весьма широко распространенной частичной гипокинезии, вызванной самими условиями жизни и развитием общества, можно было бы охарактеризовать как обычную постепенно возникающую детренированность организма. Она действует на организм постепенно, и последствия ее сказываются далеко не сразу. Эта наиболее распространенная естественная форма детренированности изучена достаточно подробно и хорошо представлена в ряде отечественных и зарубежных работ (Мясников А. Л., 1960; Парин В. В. и др., 1970; Зимкин Н. В., Коробков А. В. и др., 1955; Коробков А. В., 1961; Коробков А. В. и др., 1962; Чазов Е. И., 1966, 1973, 1975; Косицкий Г. И., 1971; Смирнов К. М., 1972; Рааб В., 1963; Kraus H., Raab W., 1961; Brawse N., 1963; Hollmann W., 1965, и др.).

Специальный интерес к проблеме частичной естественной гипокинезии современной жизни представляет детальное изучение влияний на организм использования человеком работы только малых групп мышц. Огромное число людей, владеющих современными профессиями, например операторы, наладчики, контролеры, машинистки, телеграфистки, укладчики, сортировщики, работники швейной промышленности, шоферы, машинисты, служащие многих учреждений и т. д., фактически в течение всего рабочего дня используют только небольшую группу мышц. Важно, что изучение этих вопросов уже начато и успешно проводится (Смирнов К. М., 1972, и др.). Следовательно, прежде чем рассматривать различные целенаправленные способы искусственного создания гипокинезии в эксперименте, необходимо отметить, что та или иная степень гипокинезии очень часто реально уже существует в условиях современной жизни. Однако степень такой детренированности или даже какого-то более или менее низкого уровня мышечной активности не позволяет всегда четко, а главное, быстро и определенно выявить разнообразную феноменологию этого вида бытовой гипокинезии. Поэтому для углубленного и более быстрого изучения проблемы гипокинезии необходимо искусственное и весьма существенное ограничение оптимального объема мышечной активности человека.

**Ограничение пространства обитания.** Та или иная степень искусственного ограничения двигательной активности человека может быть достигнута самыми различными способами.

Прежде всего возможно существенно ограничить объем движений, поместив человека в помещенне малого объема или в специальные камеры, макеты кабин и т. д., в которых он может совершать почти все виды движений, но в уменьшенном объеме, передвигаясь в ограниченном пространстве. Обычно такой вид ограничения движений, как правило, комплексируется с действием фактора изоляции от внешнего мира и резко уменьшения объема афферентных раздражителей, свойственных обычному образу жизни человека при широком контакте его с внешним миром. В частности, Л. И. Какурин (1968) указывает на проведение нескольких серий исследований в сурдокамере продолжительностью от 8 ч до 22 сут. Интересно, что среди обследуемых было 5 женщин, которые прибыли в сурдокамере 7 сут.

Существенным условием этих опытов являлось то, что обследуемые большую часть суток находились в сурдокамере сидя в кресле. В одной из серий этих опытов в распорядок дня входила утренняя гимнастика, но она так же, как и другие движения в камере малого объема, не компенсировала полностью интенсивную мышечную нагрузку, которую обычно повседневно выполняли обследуемые лица до опыта. В этих исследованиях были выявлены определенные изменения, характерные для гипокинезии.

Аналогичный прием создания гиподинамики в замкнутых камерах малого объема в продолжение от 3 до 72 сут на 42 обследуемых использовала Н. Е. Панферова (1973). В этих опытах режим ограничения мышечной деятельности не был особенно строгим. Обследуемые периодически выполняли физические упражнения, были заняты операторской рабочей деятельностью, но, естественно, они не могли выходить из камеры. Естественно, что в таких условиях влияет не только гипокинезия, но и определенные воздействия психофизиологического и эмоционального характера, связанные с самой изоляцией (Какурин Л. И., 1968; Исеев Л. Р., 1968; Нефедов Ю. Г., 1968; Душков П. А., Коробков А. В. и др., 1971, и др.). Необходимо отметить, что создание гипокинезии в помещениях малого объема дает возможность дозирования степени ограничения подвижности, что определяется величиной помещения или камеры, а также режимом движений, установленным для такого эксперимента.

**Длительное пребывание в кресле.** Следующим способом создания гипокинезии является длительное нахождение обследуемых сидя в кресле (Какурин Л. И., 1968; Таранов Н. И., Панферова Н. Е., 1965; Lamb L. E., 1965, и др.), причем в этих случаях не разрешается вставать из кресла в течение всего эксперимента. Таким приемом, в частности, пользовалась также Ю. В. Ванюшина (1963), изучая изменения сердечно-сосудистой системы при гиподинамии, созданной пре-

быванием в кресле в течение 5 и 10 сут. Особенностью этого способа является отсутствие эффекта полного снятия действия гидростатического столба крови в магистральных сосудах, как это имеет место при клиностатической гиподинамии во время горизонтального расположения человека в постели. Однако интересно, что в организме в основном наступают такие же изменения, как и после постельного режима или даже после погружения в водную среду: снижение общего обмена, потеря организмом ионов кальция и калия, атрофия мышц и самое главное существенное ухудшение ортостатической устойчивости в вертикальном положении. Последнее очень важно, так как в этой модели доказывается, что ортостатическая устойчивость может снижаться за счет не только снятия гидростатического давления, но и самой гипокинезии как таковой.

Возможно также, что в случае длительного нахождения сидя в кресле в значительной мере снимается напряжение больших мышечных групп, обеспечивающих обычно вертикальную позу при стоянии и хождении человека. Вследствие этого существенно детренируются механизмы, обеспечивающие при ортостазе спазмирование больших участков сосудистого русла нижней половины тела и особенно ног. Это в свою очередь приводит к ухудшению показателей гемодинамики при вставании человека и принятии им обычного ортостатического положения тела.

Наличие или частичное снятие гидростатического компонента в механизме влияния гипокинезии является важнейшим звеном в цепи всех изменений, вызываемых длительной клиностатической гиподинамией. Обычно приемом «вертикальной гиподинамии», т. е. сидя или полулежа используются довольно часто для получения эффектов гиподинамии, но с сохранением влияния гидростатического фактора (Какурин Л. И., 1968; Ванюшина Ю. В., 1963; Панферова Н. Е., 1973, 1977; Lamb L. E., Stevens P. M. et al., 1964, 1965, и др.).

Заслуживает внимания методика создания гипокинезии в положении «сидя» в специально сконструированном и частично горизонтальном кресле по В. И. Слесареву (Панферова Н. Е., 1977). Это кресло сделано со специально спрофилированными углами наклона для шейного изгиба, тазо-бедренных и коленных суставов ( $120-130^\circ$ ), а также голено-стопных суставов ( $90^\circ$ ). Поза при пребывании человека в кресле очень близка к позе «среднефизиологического покоя».

По мнению Lehman (1940), в такой позе создается почти максимальное расслабление большинства мышц тела, что не достигается даже при обычном строго горизонтальном положении в постели, когда мышцы-сгибатели несколько растянуты. Естественно, что в этой позе создается не только гипокинезия, но и значительная степень гиподинамии, хотя гидростатический компонент давления крови в магистральных сосудах

сохраняется и составляет около 30—50 мм рт. ст. за счет приподнятого туловища, головы и колен, а при строго горизонтальном положении в постели он снимается почти полностью.

Исследования, проведенные с использованием такого кресла в течение 11—20 сут соответственно на 14 и 17 обследуемых, детально описаны в работе Н. Е. Панферовой (1973, 1977). Как показывают эти исследования, наблюдаются четкие изменения функционального состояния сердечно-сосудистой и ряда других систем, вызванных гипоккинезией. Необходимо отметить, что такой способ создания гиподинамии в резко усиленном виде моделирует и ту ситуацию, которая столь часто имеет место в условиях современной жизни при выполнении различных длительных работ сидя, когда фактически работает небольшая группа мышц руки, но при интенсивной умственной работе. Это относится и к тем случаям, когда приходится длительно (многие часы), не отрываясь от пульта управления, вести ответственную работу по управлению той или иной сложной системой современного производства или транспорта.

Во всех этих случаях имеет место весьма существенная степень не только гипоккинезии, но и гиподинамии, сочетающаяся с высокой степенью нервного напряжения. Более того, часто здесь может возникнуть и определенная стрессовая ситуация; достаточно для этого вспомнить работу шофера. Создание в экспериментальных целях подобного рода гиподинамии (пребывание в кресле) позволяет в значительной степени вычлнить изменения, вызванные самой гиподинамией мышц, и сопоставлять их с изменениями, которые возникают за счет действия других факторов, особенно при сравнении ее с клино-статической, «горизонтальной» гипоккинезией (Какурин Л. И., 1968; Генин А. М. и др., 1969; Парин В. В. и др., 1970; Крупина Т. Н. и др., 1970; Иоффе Л. А., 1971; Панферова Н. Е., 1973; Millot P. V. et al., 1964, и др.).

**Длительный постельный режим.** Наиболее распространенным способом создания гипоккинезии и гиподинамии в длительных экспериментах является горизонтальное положение обследуемого в постели с существенным ограничением его двигательной активности. Прежде всего необходимо отметить, что это сравнительно простой и наиболее удобный способ создания состояния длительной гипоккинезии. Он имеет ряд совершенно очевидных преимуществ. Во-первых, в принципе каждый человек привык находиться в постели ежедневно в течение 6—8 ч. Около трети нашей жизни проходит именно в таком состоянии и, следовательно, нет необычности ситуации.

Главное неудобство здесь возникает именно в непрерывности и длительности пребывания в постели. Непрерывное пребывание в постели, особенно в течение первых суток, может стать тягостным и требует весьма существенных волевых уси-

лий по преодолению желаний встать и начать двигаться, т. е. восполнения естественного, присущего человеку стремления сохранить нужный ему объем движения. Однако эти препятствия в принципе, как показывает опыт, вполне преодолимы (Парин В. В. и др., 1970; Генин А. М. и др., 1969, и др.).

Особенности длительной гипокинезии во время постельного режима состоят в том, что здесь в значительной степени уменьшен объем движений по сравнению с тем, что имеет место в обычных условиях жизни. Ограничение движений здесь значительно больше, чем в случаях, когда человек находится в замкнутом пространстве. Кроме того, здесь почти полностью выключается напряжение всех мышц, обеспечивающих поддержание вертикальной позы человека, т. е. длительных статических усилий больших мышечных групп.

Важно еще одно обстоятельство: само горизонтальное положение тела меняет отношение продольной оси тела к вектору земной гравитации. Происходит частичное снятие и резкое уменьшение действия силы тяжести вышележащих отделов тела на нижележащие, которые имеют место при вертикальной позе тела и создает определенные деформации во всех тканях и органах тела. Эти деформации, кроме чисто механического эффекта, имеют важное физиологическое значение, так как создают мощный поток афферентной импульсации, который в значительной мере слабеет при горизонтальном положении тела (Коваленко Е. А., 1974). Кроме того, при горизонтальном положении происходит перераспределение жидких сред организма и особенно крови в сосудах, снимается действие на сосуды гидростатического давления крови, снижается нагрузка на кости и опорные **поверхности тела**. Важно также еще раз подчеркнуть, что в горизонтальном положении распределение площади опоры тела происходит на значительно большие площади кожи; афферентные потоки импульсов преимущественно с проприоцептивных меняются на более слабые тактильные раздражения с больших участков кожи. Все это создает целый комплекс влияний на центральную нервную систему, на мышечную систему, на костный аппарат, на функцию гемодинамики, на водно-солевой обмен, на особенности энергетического и структурного обмена в организме. Однако самым главным является то обстоятельство, что весьма существенная степень гипокинезии достигается без особых дополнительных изменений в условиях в принципе привычной для человека ситуации (пребывания в постели).

Сам метод создания гиподинамии в постели может быть подразделен на несколько типов. Во-первых, пребывание в постели с допустимостью некоторого объема движений и даже разрешения вставания для отправления естественных актов или кратковременных движений по комнате. По сути дела это обычный (не строгий) постельный режим в клиниках и боль-

ницах, предписываемый для нетяжело больных или выздоравливающих лиц). Во-вторых, более жесткий постельный режим без права вставания с постели, но с допустимостью подъемов головы, движениями конечности, поворачивания вдоль продольной оси тела, движения и сгибания ног в коленях и т. д. В этих случаях все естественные отправления могут осуществляться только с помощью подкладного судна и мочеприемника.

Наконец, абсолютно строгий постельный режим с максимально ограниченным объемом движений с длительным пребыванием на спине или на боку. Это режим резкого ограничения движений для здорового человека, его весьма трудно соблюдать полностью длительный период времени. В клинике же он имеет место у некоторых тяжелобольных. Такой режим в ряде случаев предписывается после некоторых глазных операций или после очень тяжелых травм, а также и при некоторых других заболеваниях. Обычно же в экспериментальной практике с целью изучения действия гипокинезии у человека чаще всего пользуются вторым типом постельного режима (Какурин Л. И., 1968; Генин А. М., Сорокин П. А., 1969; Парин В. В., Крупина Т. Н., Михайловский Т. П., Тизул А. Я., 1970; Иоффе Л. А., 1971; Панферова Н. Е., 1977).

Существенным условием таких экспериментов является необходимость проведения их в хорошо оснащенных клинических стационарах. Это создает возможность прежде всего непрерывно строго контролировать само соблюдение режима гиподинамии. Во-вторых, вести постоянное клиническое наблюдение за исследуемыми лицами и проводить весь комплекс намеченного обследования (Сорокин П. А., Генин А. М. и др., 1969; Крупина Т. Н. и др., 1968, 1970, и др.). Перед началом таких экспериментов, как правило, необходим предварительный подготовительный период.

Обследуемые лица проходят поликлиническое или даже стационарное обследование, причем это обследование должно быть проведено всеми специалистами, участвующими впоследствии в самом эксперименте. Затем они поступают в стационар, где в течение 1—2 нед проводится тщательное фоновое исследование всех изучаемых затем показателей. Однако в этом периоде обследуемые еще не находятся на постельном режиме, а могут совершать свой обычный объем движений.

Следует обратить внимание на то, что необходимо получить не только развернутое представление об индивидуальных особенностях функционального состояния основных систем организма, но и изучить особенности суточной периодики температуры тела, частоты пульса, артериального давления и других показателей. Естественно, что даже в этом фоновом периоде объем общей двигательной активности уже может быть ниже, чем в условиях обычной жизни вне стационара.

Поэтому желательно иметь достаточно полное и длительное наблюдение за динамикой всех показателей в самом стационаре еще до создания строгой гипокинезии в постели.

Кроме того, необходимо также учесть, что переход на тот же режим питания, который предполагается вести во время гипокинезии, также желательно начать до самого опыта с тем, чтобы обследуемые привыкли к новому рациону питания (Серегин М. С., Попов И. Г. и др., 1969). В процессе самой длительной гипокинезии также будет иметь место периодичность изменения ряда функций, которая должна быть отнесена к естественным периодическим колебаниям, возможно, и независимым от самой гипокинезии и гиподинамии. Вместе с тем возможно, что длительное ограничение движений внесет определенные изменения и в комплекс различных биоритмов, свойственных организму.

Во время проведения самого эксперимента с длительным постельным режимом заслуживает особого внимания тщательность ухода за обследуемыми. Определенные трудности обычно вызывает проведение элементарных гигиенических процедур, питание в постели, обеспечение естественных отклонений организма, создание непринужденной естественной психологической атмосферы и др. Особенно это относится к первому периоду опыта.

В данном разделе мы не касаемся различных специальных методических приемов исследования, о них будет сказано в дальнейшем в том объеме, в котором это **важно при изучении** тех или иных систем и **динамики физиологических функций**.

Специального внимания при длительной гипокинезии, естественно, заслуживает создание максимально удобной, но очень мягкой постели, частая смена белья (желательна его стерилизация или применение бактерицидного белья). Специальная конструкция кровати и постели с удобным устройством для подставления судна и мочеприемника. Поддержание постоянства температуры в экспериментальной комнате и хорошая ее вентиляция. Необходимо тщательно вести наблюдение за кожными покровами и обеспечить профилактику различных гнойничковых заболеваний (Чехловин Б. А. и др., 1969; Крупина Т. Н. и др., 1972, и др.). В экспериментах, проводимых под руководством Л. И. Какурина (1968), обследуемые почти ежедневно обтирались влажным полотенцем и не реже 1 раза в 7—10 дней принимали ванну. Возможно также протирание тела и лица специальными дезинфицирующими салфетками и лосьонами. обстоятельное описание организации и методики комплексного проведения длительной гиподинамии в постели приведено в работах, проводимых под руководством А. М. Генина и соавт. (1969), П. А. Сорокина, А. М. Генина и соавт. (1969), Т. Н. Крупиной и соавт. (1970). Исследования в этих случаях были хорошо организованы. Продолжитель-

ность опыта составила 70—120 дней. В этих комплексных экспериментах создавался строгий постельный режим. Обследуемые не имели права вставать и садиться. В течение всего опыта они не отрывали голову от подушки и не поворачивались на животе. Все движения были резко ограничены. Разрешалось только движение руками и поворот на бок несколько раз в сутки, также не отрывая головы от подушки. Но при этом по мере возможности создавалась непринужденная психологическая атмосфера. Обследуемые могли читать, писать, пользуясь специальными пюпитрами, разговаривать друг с другом, слушать лекции, беседы, радио, а также смотреть телевизионные передачи.

Кстати сказать, создание нормального психологического фона при проведении таких исследований имеет большое значение, его надо специально продумывать.

Прием пищи осуществляется вначале с помощью медицинского персонала, но вскоре обследуемые научились есть сами, не отрывая головы от подушки. Отправление естественных надобностей осуществлялось при помощи подкладного судна и мочеприемников. Распорядок дня был обычным. До завтрака забиралась пробы анализов, определялся основной обмен, а исследования, не требовавшие условий основного обмена, проводились после завтрака. Программа дня хотя и была насыщена, но у обследуемых оставалось свободное время. Такой характер и режим проведения эксперимента может быть рекомендован при проведении длительных исследований с целью изучения влияния гипокинезии и гиподинамии на организм человека.

Необходимо еще раз специально обратить внимание исследователей на особую тщательность проведения постельного режима. Необходим строгий контроль за постоянным горизонтальным положением обследуемых лиц. Обычно в таких опытах запрещается поднимать голову выше подушки, приподниматься в постели, производить резкие движения корпусом и конечностями, пользоваться судном и мочеприемником только лежа. Обычно в палате или в соседней комнате круглосуточно должен дежурить персонал. Обследуемые могут разговаривать друг с другом и с персоналом, смотреть телевизор, слушать радио и беседы, читать книги, журналы и газеты. Необходимо в принципе резко ограничить число посетителей или посторонних лиц, так как это может принести дополнительные эмоциональные возбуждения, переживания и т. д. Но вместе с тем обстановка не должна быть подавленной, тоскливой и походить на пребывание в палате тяжелобольных. Здоровый оптимизм и спокойный ровный психологический настрой обследуемых создает наилучший фон и атмосферу для проведения этих сложных и кропотливых экспериментов.

Нередко при воспроизведении длительной гипокинезии в

постели телу обследуемого придают положение с некоторым наклоном к горизонтальной плоскости. Здесь возможно два основных варианта: либо на несколько градусов ( $2-8^\circ$ ) приподнят головной конец постели, либо он опущен на  $2-6^\circ$  ниже горизонтали (антиортостаз). Целью таких экспериментов является усиление некоторых звеньев механизма изменения гемодинамики, водно-солевого обмена и других функций. Так, например, при антиортостазе в большей мере может быть усилен эффект перемещения крови и жидких сред организма к голове. Естественно, что создание и длительное поддержание такого положения, особенно с наклоном головной части тела вниз, вызывает ряд дополнительных трудностей при проведении этих исследований. Однако именно такие опыты в последнее время стали проводиться значительно чаще, так как позволяют более детально изучить особенности изменения гемодинамики и водно-солевого обмена при гипокинезии (Катковский Б. С., Мачинский Г. В., 1975; Какурин Л. И., 1975, 1977; Коваленко Е. А., Кротов В. П. и др., 1975; Панферова Н. Е., 1977; Кротов В. П., 1977, и др.). В этих случаях конструкция кровати должна предусматривать возможность создания различного угла наклона (ножной или головной части); должна быть обеспечена хорошая фиксация постельных принадлежностей — матраца, простыни и небольшой (чаще плоской) подушки.

Когда нет возможности провести специальные исследования на здоровых людях, влияние гипокинезии на человека изучают в обычных клиниках на различных контингентах больных. Следует отметить, что само по себе изучение влияния длительного постельного режима на больного человека имеет важное значение для медицины, так как позволяет определить, что вносит длительное пребывание в постели как таковое в характер течения той или иной болезни. К сожалению, таких исследований проведено крайне мало.

С древнейших времен была установлена очевидная истина, что серьезно больной человек должен лечь в постель и провести почти весь период тяжелого заболевания лежа. В этой аксиоме медицины отразился опыт врачей всех народов с древнейших времен. Совершенно ясно, что когда организму необходимо направить все свои регуляторные и энергетические возможности и весь пластический потенциал сохранения структуры на ликвидацию основного патологического процесса, то это лучше всего делать при резком ограничении двигательной активности и более того при минимальной затрате сил на борьбу с силой земного тяготения, т. е. лежа в постели. Эта же инстинктивная тенденция наблюдается, как правило, и у животных, когда во время заболевания они вялы, резко уменьшают объем своих движений или вынуждены лежать и почти не двигаться. Следовательно, активность — признак здоровья,

вялость — симптом недуга. Но вместе с тем снижение активности — это и мощная защитная реакция организма. Следовательно, ограничение движений и физический покой при заболевании является неотъемлемой эволюционно обусловленной общепатологической закономерностью почти для всех живых организмов.

Но вместе с тем всегда ли клиницисты точно знают, на какой срок и в каком объеме необходимо использовать благотворное влияние ограничения движений или длительного пребывания в постели. Что сама по себе может добавить гипокинезия и в каких количествах она отражается на функциональном состоянии организма? В этом вопросе еще далеко нет полной ясности и точных строго научно обоснованных критериев. Обычно здесь хорошо помогает огромный эмпирический опыт и интуиция врачей-клиницистов. Большинство виднейших специалистов клинической медицины и опытных практических врачей знают, а в последние годы еще больше убеждаются в том, что постельный режим надо по возможности значительно сокращать или делать не столь строгим, а в ряде случаев необходимо даже во время пребывания в постели и даже у тяжело больных людей проводить определенные комплексы упражнений. Во всех этих случаях огромный клинический опыт показывает, что результаты лечения могут быть более эффективными и выздоровление наступает значительно быстрее. В этом направлении существует много весьма ценных и обстоятельных исследований. Мы же отметим одну из последних работ в этом плане, заслуживающую внимания, так как в ней и на клиническом, и на экспериментальном материале показана важнейшая роль длительной гипокинезии для больных сердечно-сосудистой системы и при развитии экспериментальных процессов атеросклероза у животных (Тявкин В. В., 1975).

Естественно, что проведение исследований гипокинезии в клинике имеет свои особенности и трудности. Различные болезни сами по себе дают ряд серьезных изменений во многих системах организма и, кроме того, обычно в этих условиях нельзя проводить различные функциональные пробы, особенно с максимальной или даже средней физической нагрузкой или другими существенными воздействиями на организм. Однако в ряде случаев при подостром течении патологического процесса или при различных длительных патологических состояниях при поражениях центральной нервной системы, различных параличах, инсультах, после инфарктов миокарда, в послеоперационных периодах, при заболеваниях туберкулезом костей и т. д. опытные клиницисты совместно с врачами, хорошо знающими клинические проявления длительной гипокинезии у здорового человека, смогут получить весьма ценные и крайне важные данные. Здесь возможно будет дифферен-

цировать, что дает течение самого заболевания и что привносит при этом гипокинезия. Это важное и, к сожалению, еще мало разработанное направление комплексных исследований в клинике могло бы быть весьма плодотворным и для изучения течения болезни, и для изучения действия на организм гипокинезии. Клиника обладает огромным количеством случаев, когда вследствие самого основного заболевания гипокинезия и гиподинамия у больных продолжались не только в течение месяцев, но и ряда лет или даже десятилетий. Тщательное изучение всего этого материала могло бы быть крайне полезным и даже незаменимым по своим уникальным результатам.

В работе, проведенной Л. А. Иоффе (1971) на 204 больных с различными видами патологии, как, например, опухоли и травмы головного и спинного мозга, мнестической (генерализованная форма в стадии субкомпенсации), у больных с инфарктами миокарда, исследовался ряд показателей гемодинамики, которые сопоставлялись с изменениями гемодинамики у здоровых людей при длительной гиподинамии. В этих случаях был выявлен ряд весьма интересных общих нарушений со стороны функции сердечно-сосудистой системы. Детальное изучение влияния гиподинамии, вызванной длительным пребыванием в постели, на патогенез атеросклероза, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у больных этими заболеваниями приведено также недавно в работе В. В. Тявкина (1975). Эти и ряд других работ четко показывают, что изучение и соответствующий анализ влияния гемодинамики у больных может дать много ценных и новых фактов для раскрытия феноменологии и механизмов регуляции при длительной гипокинезии, а также о влиянии ее на ряд заболеваний.

**Гипсование.** Следующим способом создания частичного ограничения движений у человека является наложение гипсовой повязки на отдельные части тела. Этот прием давно используется в хирургической практике при лечении перелома костей или при длительных периодах лечения туберкулеза костей, а также в ряде других случаев. Применение этого приема у здоровых людей для изучения гипокинезии используется значительно реже, так как иммобилизация гипсованием создает весьма трудные условия для нормальной жизни человека. Однако отдельные исследования с использованием этого метода все же проведены. Среди них необходимо упомянуть одну из первых работ с гипсованием почти всего туловища и конечностей, выполненную Дейтриком и соавт. (Deitrick J. K. et al., 1948). Естественно, что таким способом чаще пользуются в экспериментах на животных и, в частности, полное гипсование (масаса mulata). Гипс при этом накладывали от подмышек до лодыжек (Baurne G. H. et al., 1973).

Понятно, что полное гипсование всего туловища и конечностей создает достаточно высокую степень гиподинамии, но вместе с тем здесь может возникнуть и ряд нежелательных осложнений, вызванных определенной степенью нарушения кровоснабжения, температурного режима тела, кожного дыхания, а также затруднениями в проведении гигиенического ухода за кожей и, наконец, просто затруднениями в возможности выполнения обычных процедур (принятие ванны и др.). Иными словами, это трудный, сложный и чреватый рядом нежелательных последствий путь, но создающий достаточно жесткие ограничения двигательной активности.

Заслуживает упоминания более легкий способ создания частичной иммобилизации при наложении гипсовой повязки на те или иные участки тела или конечности. В интересной работе А. Б. Ганделесмана (1972) была проведена гипсовая иммобилизация левой руки и левого плечевого сустава. В эксперименте на самом себе автор находился с наложенным гипсом в течение 3 нед при полном покое конечности, а затем еще 3 нед с одновременным проведением упражнений лечебной гимнастики. Проведенные исследования показали ряд отклонений в состоянии организма и особенно в функциях руки, свойственный картине гипокинезии, вызванной другими способами.

Своеобразным способом создания гипокинезии оказался и комбинированный прием, предложенный И. В. Муравовым и соавт. (1974). В этом случае создавалась 10- и 30-суточная гипокинезия обычным пребыванием в постели, но одновременно проводилось гипсование ног. Авторы при этом изучали эффект электростимуляции как один из способов предупреждения неблагоприятных последствий гипокинезии.

Ясно, что тщательный анализ огромного материала, собранного за многие годы в клиниках при длительной иммобилизации гипсованием, мог бы дать очень ценные результаты и по проблеме изучения гиподинамии. Эта работа, проведенная в большом масштабе, еще ждет своего решения.

**Погружение в иммерсионную среду.** В последние годы в космической медицине широко используется способ моделирования длительной гиподинамии у человека погружением его в воду или какие-либо другие жидкие — иммерсионные среды. Предполагается, что этот способ хорошо моделирует различные стороны действия на организм длительной невесомости (Шульженко Е. Б., 1975; Шульженко Е. Б., Виль-Вильямс И. Ф., 1976; Пестов И. Д., Гератеволь З., 1975; Герд М. А., Панферова Н. Е., 1966; Иоффе Л. А., 1971; Graveline D. E. et al., 1961; Hood W. B., 1968; McCally M., 1968, и др.).

При длительном пребывании в воде без движения происходят почти идеальные распределения силы тяжести тела по поверхности жидкости, окружающей тело. Создается идеаль-

ная, лабильная и повсеместная опора для тела, точно профилирующая все его неровности и мгновенно изменяющая свой поверхностный слой, соприкасающийся с телом при движении. Кроме того, организм находится как бы во взвешенном состоянии при идеальной повсеместной площади опоры. Естественно, что при этом существенно снижается напряжение даже тех мышц, которые частично напряжены, когда человек лежит в постели.

В обычных условиях на ступни ног действует сила давления плоскости опоры (пол, земля), и все участки тела испытывают напряжение и деформацию, воспринимаемую как действие силы массы. Эти деформации и напряжения при вертикальном положении тела будут постепенно усиливаться в направлении от верхних частей тела к нижним и достигать максимума в стопах. Когда же организм погружен в жидкость и особенно в жидкость с удельным весом, близким к среднему удельному весу тела (что часто применяется при исследовании гипокинезии), то действию силы тяжести на организм противостоит сила, выталкивающая тело из жидкости. В таком состоянии уменьшается или почти полностью снимается действие давления опоры тела на ноги. Происходит более равномерное распределение сил и снятие обычных деформаций, напряжений и нагрузок и, естественно, ослабление напряжения мышц.

Вместе с тем надо помнить, что внутренние органы и внутренние участки тела продолжают, как и ранее, испытывать действие земной силы тяжести. Отолитовый аппарат среднего уха по-прежнему информирует организм о направлении вектора земной гравитации. Рецепторы внутренних органов и внутренних участков тела также посылают сигналы о действии силы гравитации внутри организма. Правда, в этих условиях деформация и растяжение наружных, а частично и внутренних участков тела в значительной мере снижены за счет больших поверхностей опоры и за счет равномерного давления жидкости.

Данному методу создания гипокинезии присущи и отрицательные моменты. Прежде всего это дополнительные психологические и сенсорные раздражения неестественной для человека среды водного обитания в течение длительного времени. Само длительное действие воды на поверхность кожи, если нет одежды или специальной гидроизоляции тела, может вызывать раздражение кожи, поэтому иногда пользуются специальными жидкостями, например силиконовой жидкостью, которая близка к удельному весу тела и мало раздражает кожу.

Обычно опыты с погружением в воду должны проводиться в специальных небольших бассейнах или крупных ваннах. Примерные размеры объема бассейна на одно лицо могут составлять 2—2,5 м длины, 1—1,3 м ширины, 0,5—1 м глубины.

При этом необходимо учитывать такое расположение человека в воде, чтобы было удобно производить те или иные манипуляции и чтобы он мог в случае необходимости касаться стенок бассейна. Для подстраховки чрезмерного погружения тела в воду иногда применяются специальные ложементы. Уровень воды должен только прикрывать верхние участки тела. Особое внимание необходимо обращать на создание оптимального температурного режима жидкости в бассейне (в пределах  $34-35 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ). Вода в бассейне должна периодически полностью заменяться. Для создания большей плавучести и большого соответствия удельного веса воды в бассейне удельному весу тела иногда используют раствор натрия хлорида 0,9 г/л. Примерно в таких условиях в водной среде (с раствором 0,9 г/л натрия хлорида) были проведены 5-суточные исследования на 11 обследуемых и 10-суточные на 13 обследуемых (Июффе Л. А., 1971).

Одним из серьезных недостатков метода иммерсионной гипоксизии является длительный контакт кожи с жидкостью, что может вызвать мацерацию кожи. Поэтому в последние годы используется так называемое «сухое» погружение в бассейн. Метод «сухого» погружения человека в иммерсионную среду был плодотворно использован Е. Б. Шульженко (1975). Обследуемых помещали на тонкий слой специальной гидроизоляционной высокоэластичной ткани, которая полностью изолирует их тело от контакта с водой и вследствие своей высокой эластичности хорошо погружается в воду, окружая тело человека в бассейне со всех сторон, и смыкается сверху (рис. 4). При этом на тело человека можно легко надевать различные датчики и электроды без риска, что в этот момент, на них попадает вода. Е. Б. Шульженко (1975) провел также эксперименты длительностью от 13 до 56 сут на 16 обследуемых. В этих опытах, как обычно, медицинский контроль за обследуемыми проводился непрерывно в течение всего опыта с периодической регистрацией ряда физиологических показателей (ЭКГ, фонокардиограмма, сфигмограмма сонной артерии, реограмма разных участков тела, чистота дыхания и др.).

Гигиенический режим опытов предусматривал ежедневное извлечение обследуемых из водной среды на 20—30 мин на посылках с сохранением горизонтального положения тела. Проводились общий туалет кожных покровов, смена белья и санитарно-гигиенические мероприятия. Пищу подавали во время опытов на пластниковых подносах; для приема жидкой пищи (чай, кофе, сок) пользовались стандартными поилками. Мочу собирали в клинические мочеприемники («утка») без извлечения обследуемых из иммерсионной ванны. Распорядок дня включал 8-часовой сон, трехразовое питание, программу обследования физиологических функций организма и взятие крови для биохимических исследований, медицинский конт-

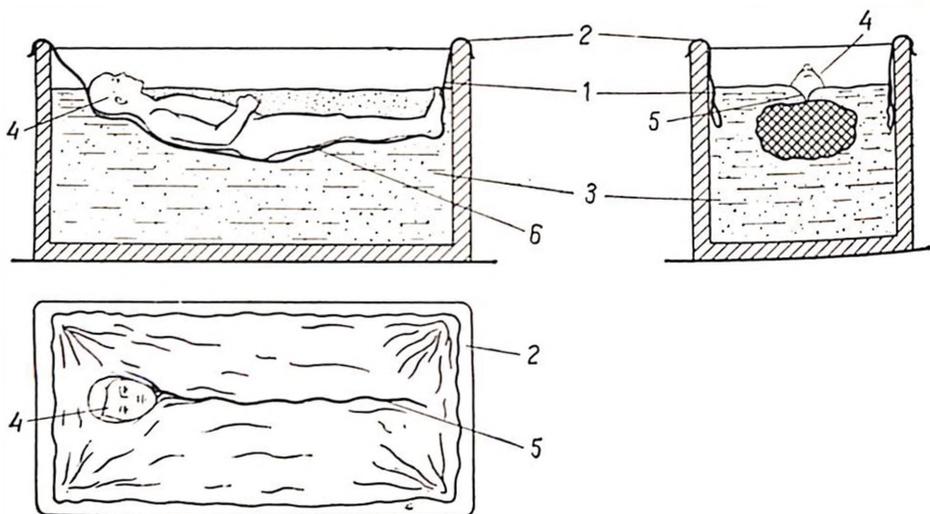


Рис. 4. Погружение человека в иммерсионную среду с использованием гидронизолирующей ткани (схема).

1 — водонепроницаемая высокоэластичная ткань; 2 — вмонтированный в стенку ванны металлический ободок для закрепления ткани; 3 — вода в ванне; 4 — человек, погруженный в ванну до уровня шеи на водонепроницаемую ткань, покрытую простыней; 5 — складка замыкания ткани над поверхностью тела человека по средней линии; 6 — гидронизолирующая ткань, облегающая тело со всех сторон (по Е. Б. Шульженко, 1975).

роль и часы досуга. В часы досуга обследуемые могли читать, смотреть телевизор, вести дневник собственных наблюдений.

По мнению Е. Б. Шульженко (1976), такие эксперименты с использованием «сухого» погружения в иммерсионную среду проводить удобно, и они проходят без осложнений.

Необходимо отметить, что при погружении человека в иммерсионные среды создаются наиболее оптимальные условия максимального достижения гипокинезии и гиподинамии не только за счет резкого ограничения объема обычных движений (что можно достигнуть и в условиях постели), но и за счет максимального ослабления напряжения мышц и их тонуса, который все же в определенной степени сохраняется даже во время длительного пребывания в постели.

К недостаткам иммерсионного метода можно отнести следующее: глубокое погружение тела в жидкость создает определенное давление ее на поверхность тела, брюшную полость и грудную клетку. Это обстоятельство важно, так как возникает хотя и небольшая, но дополнительная нагрузка на функцию аппарата внешнего дыхания. Нахождение человека в воде, так сказать «на плаву», может, особенно вначале, вызывать у них состояние эмоциональной напряженности, определенные ассоциации опасности, страха захлебнуться, утонуть

и др. Правда, обследуемые обычно быстро привыкают к пребыванию в воде.

Совершенно также очевидно, что использование этого метода требует особенно строгого и непрерывного контроля, как в дневное, так и особенно в ночное время, когда человек засыпает, будучи погруженным в воду. И, наконец, проведение таких опытов требует наличия хорошо оборудованного бассейна, строгого контроля за поддержанием заданной температуры воды, постоянного технического контроля за всем комплексом сооружения бассейна и здания и достаточных навыков и опыта работы. Иными словами, проведение этих исследований значительно дороже и сложнее, чем исследований с длительным созданием гипокинезии в клинике или стационаре с использованием обычного постельного режима.

Таковы в общих чертах основные способы создания длительной гипокинезии и гиподинамии у человека и животных.

Прежде чем перейти к рассмотрению различных влияний на организм гипокинезии, уместно определить первичное и главное звено в цепи наблюдаемых при ней изменений. Очевидно, что главной причиной их развития является длительное уменьшение объема мышечной деятельности. К чему это поведет и где именно нужно в первую очередь искать изменения? Движение всегда связано с затратой энергии. Следовательно, возможные изменения необходимо искать прежде всего в сфере энергетического обмена организма и общего газообмена.

### **1. ОБЩИЙ ГАЗООБМЕН У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ**

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что при пребывании человека в замкнутом пространстве малого объема в условиях ограничения движений происходит снижение газообмена. Причина этого состоит, по-видимому, в уменьшении двигательной активности и снижении потока афферентных раздражителей, свойственных обычным условиям жизни без изоляции и ограничения объема движений.

Степень снижения газообмена и энерготрат в условиях ограниченного пространства обычно невелика. Газообмен и энерготраты могут приближаться к нижней границе основного обмена (Welch В. Е., Morgan Т. Е., Ulvedal F., Henderson W., 1961). Однако в этих условиях и сам основной обмен также может снижаться. Интересные данные были получены при изучении 30-суточного пребывания двух людей в гермокамере с полезным объемом в 5 м<sup>3</sup>. Здесь имело место снижение основного обмена на 15—20% по сравнению с исходными данными. Обмен все более уменьшался по мере удлинения срока пребывания человека в гермокамере. Причиной этого авторы считают значительное снижение общей активности обследуемых, а также относительную изоляцию их от повседневной обстановки (Иванов Д. И., Малкин В. Б. и др., 1963; Кузнецов А. Г. и др., 1963). Следовательно, даже небольшая степень длительного снижения двигательной деятельности и

уменьшение объема раздражителей, свойственных обычным условиям жизни, понижает средний газообмен покоя и снижает основной обмен, измеряемый в условиях классического его определения.

В условиях длительного постельного режима, т. е. при более выраженной гипоккинезии, многими исследователями также найдено отчетливое снижение именно основного обмена. В частности, в работе Taylor H. L. и соавт. (1949) во время длительного пребывания молодых людей в постели отмечалось снижение основного обмена в среднем на 9%. Аналогичные данные отметили и другие авторы (Lawton R., 1962; Pierson W. B., Rich G. O., 1965). При еще более резком ограничении движений, создаваемом гипсованием, в одной из самых ранних работ по гипоккинезии (Deitrick G. E. et al., 1948) также было отмечено явное снижение основного обмена на 7%.

Более детальное изучение этого вопроса было сделано отечественными исследователями (Какурин Л. И. и др., 1963; Ванюшина Ю. В. и др., 1966; Катковский Б. С., 1966, 1967; Михасев М. И. и др., 1969, и др.).

Б. С. Катковским (1967) во время 20-суточной гипоккинезии у 4 обследуемых установлено прогрессирующее снижение основного обмена на 7—22% (в среднем на 10%).

Наряду со снижением потребления  $O_2$  возникало небольшое урежение дыхания и снижение легочной вентиляции. Кроме того, уменьшался и коэффициент использования кислорода из воздуха, вентилирующего легкие. Аналогичные данные получены и при гипоккинезии продолжительностью в 62 сут. Здесь также имело место снижение потребления  $O_2$  с 262 до 243 мл/мин, отмечалось урежение дыхания с 8 до 6 циклов в минуту и уменьшение легочной вентиляции с 5,75 до 5,2 л/мин.

В исследованиях М. И. Михасева и соавт. (1969), проведенных на 16 обследованных в течение 70 сут постельного режима, регулярно изучался уровень основного обмена, а также спирографические и пневмотахометрические показатели внешнего дыхания, а также степень насыщения крови кислородом. С целью нивелирования различий в величинах основного обмена, связанных с индивидуальными антропометрическими данными, расчет потребления  $O_2$  авторы проводили на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела. Эта важная деталь позволила более точно сравнить динамику процесса в разных группах обследуемых. Оказалось, что и здесь при расчете на единицу поверхности тела происходит снижение основного обмена на 5—21%, т. е. почти такое же, как и в указанных выше исследованиях. Интересно, что наибольшее снижение газообмена происходит в течение первого месяца пребывания в постели. Во время второго месяца гипоккинезии газообмен снижается значительно медленнее.

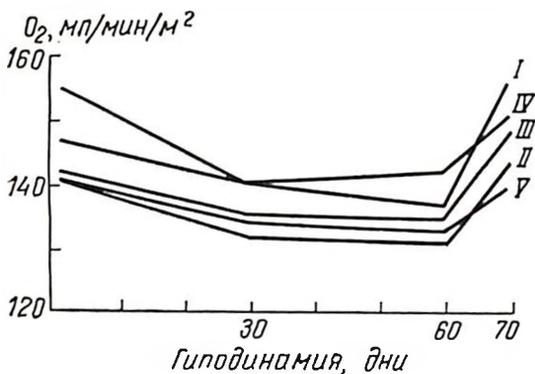


Рис. 5. Изменение потребления кислорода в условиях основного обмена при гипокинезии в течение 70 сут (мл/мин·м<sup>2</sup>). На абсциссе — дни опыта, на ординате — количество потребленного O<sub>2</sub>.

Серии опытов: I — гипокинезия, II — гипокинезия и фармакологическая стимуляция, III — гипокинезия и физическая тренировка лежа, IV — гипокинезия и физическая тренировка в горизонтальном положении на велоэргометре, V — гипокинезия и тренировка на тредбане лежа (по М. И. Михасеву, В. И. Соколову, М. А. Тихонову, 1969).

Характерно, что различные активные мероприятия в виде физических упражнений и фармакологических стимуляторов существенно не изменили общей направленности снижения основного обмена во время постельного режима (рис. 5). В то же время перед окончанием этого длительного эксперимента у всех обследуемых наступало повышение основного обмена. Последнее хорошо объясняется эмоциональным напряжением в связи с ожиданием окончания эксперимента.

В опыте М. И. Михасева и соавт. наблюдалось также снижение легочной вентиляции за счет как урежения дыхания, так и уменьшения глубины дыхания. Легочная вентиляция снижалась с 6,1 до 4,9 л/мин. Снижалась и жизненная емкость легких на 130 см<sup>3</sup>. Максимальная объемная скорость потока вдоха и выдоха практически не изменилась. Это говорило о сохранении тонуса дыхательной мускулатуры и об отсутствии нарушения бронхиальной проводимости, хотя, по мнению М. Р. Могендовича (1969), эти показатели могут также меняться при гипокинезии. Максимально возможная вентиляция легких к концу гипокинезии, по данным М. И. Михасева, в среднем снизилась с 85 до 78 л/мин.

Энергетический обмен у обследуемых оценивался по калорийности съеданной пищи. Оказалось, что если в исходном периоде они потребляли около 55—50 ккал/кг·сут, то через 10 дней гипокинезии только 40 ккал. Примерно на этом пониженном уровне потребление энергии сохранялось почти весь период в течение 70 сут гипокинезии, но на последней декаде энергообмен снизился еще более резко — до 25—27 ккал/кг·сут (Сергеев Н. С. и др., 1969).

На снижение потребления пищи при длительной гиподинамии указывают также и другие авторы (Graveline D. E., Bergard G. W., 1961; Graveline D. E., Balke V., Mckenzie R. E., Hartmar V., 1961, и др.). При этом в последней работе созданные гиподинамии приводилось не в постели, а в иммерсионной

среде. Аналогичные данные во время пребывания в течение 56 сут в иммерсионной среде приводит также Е. Б. Шульженко (1975). Такую же направленность динамики газообмена при гипоккинезии в течение 11 сут установил И. И. Касьян и Г. Ф. Макаров (1974). При этом снижение потребления  $O_2$  и основного обмена было более выражено у обследуемых, находившихся в условиях полной гиподинамии в иммерсионной среде и значительно меньше у лиц, выполнявших ежедневно в этих же условиях комплекс физических упражнений. Так, без физических упражнений обмен снижался на 30—40%, а при выполнении физических упражнений только на 5—10% от исходных величин (рис. 6). Таким образом, у человека при гипоккинезии, вызванной длительным постельным режимом, погружением в иммерсионные среды или даже во время длительного пребывания в ограниченном пространстве, происходит снижение основного обмена и возникает уменьшение интенсивности внешнего дыхания.

При анализе динамики основного обмена человека при гипоккинезии важно выяснить не только влияние резкого уменьшения объема и интенсивности локомоторных актов, но и снижения тонуса антигравитационных мышц по преодолению силы гравитации, что при гипоккинезии и особенно в горизонтальном положении может иметь место. В недавно опубликованной работе А. Г. Смитта (1975), посвященной проблемам гравитационной биологии, приводятся следующие интересные данные. У животных с массой тела 75 кг на преодоление силы гравитации требуется около 1200 ккал в день. При суммарном объеме энерготрат 2500—3000 ккал в день антигравитационная компонента энерготрат составит около 40—50%. М. Kleiber (1969) в сравнительно-физиологическом плане определил влияние гравитации на энергетические потребности различных животных. Он пришел к выводу, что 40% обмена энергии человека или животного с массой тела 70 кг в естественных условиях жизни определяется земной гравитацией.

В этой связи интересно отметить, что во время полета американских астронавтов на корабле «Джемени» потребление пищи было снижено и колебалось от 1000 до 2500 ккал/сут, а при полетах на кораблях «Апполон 7-11» оно составило в среднем 1680 ккал/сут. Следовательно, в невесомости, т. е. при отсутствии действия земной гравитации, отмечалось весьма существенное снижение энерготрат. Аналогично этому при имитации уменьшенного действия гравитации на Земле (при гипоккинезии в постели пребывание в иммерсионной среде) также наблюдается определенное снижение энерготрат (Серегин Н. С. и др., 1969; Михасев М. И. и др., 1969; Касьян И. И. и др., 1974; Graveline D. E. et al., 1961), вызванное гипоккинезией не только уменьшения движений, но и за счет снижения энергии, затрачиваемой на преодоление силы тяжести. К со-

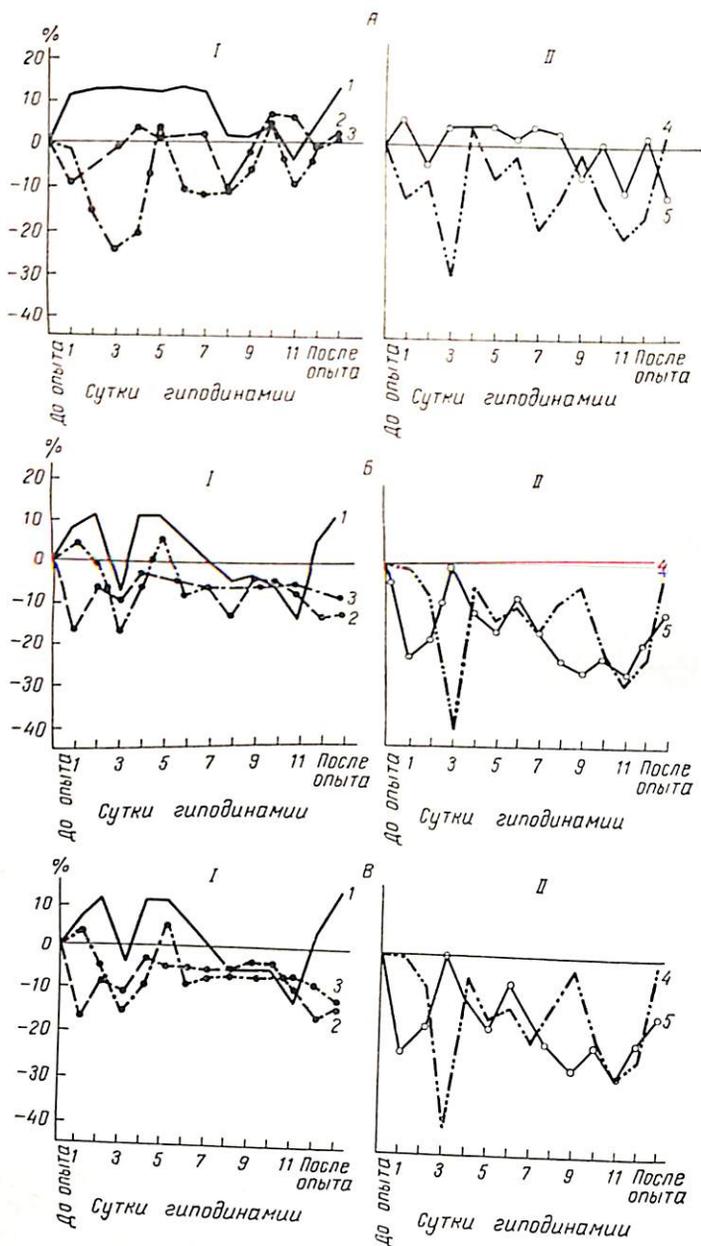


Рис. 6. Изменение газообмена и внешнего дыхания при 11-суточной гипокинезии у человека. А — легочная вентиляция в процентах к исходной; Б — потребление  $O_2$  в процентах к исходному; В — основной обмен в процентах к исходному; I (слева) — при выполнении комплекса физических упражнений, II (справа) — при гипокинезии без упражнений, 1 и 4 — кривые обследуемых, находящихся в иммерсионной среде, 2, 3 и 5 — кривые обследуемых, при создании гипокинезии сидя в кресле (по И. И. Касыану и Г. Ф. Макарову, 1974).

жалению, еще нет данных и расчетов, достаточно точно показывающих, какой вклад в энергетическом выражении вносит компонента гравитации в те или иные, даже элементарные движения человека на Земле.

## 2. ГАЗООБМЕН И ДИНАМИКА ГАЗОВ В ТКАНЯХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ

Для того чтобы глубже вскрыть механизмы, определяющие изменения газообмена, проведены специальные комплексные исследования на животных, в которых подробно изучалось состояние газового гомеостаза, динамики кислорода в тканях и тканевого дыхания при гипокинезии.

Прежде всего на 29 собаках определялся газообмен по классическому методу Дугласа—Холдена. Гиподинамия вызывалась помещением животных в специальные фиксирующие устройства, позволяющие собаке только вставать и садиться, но полностью лишали их возможности двигаться в стороны, вперед или назад. Предварительно животные проходили тщательную тренировку к выбранному виду фиксации, а также длительно приучались к дыханию в маске и всей процедуре определения газообмена. Исследование продолжалось 60 сут. Определение газообмена велось во время гиподинамии утром натощак 1 раз в 7 дней, а также после ее окончания.

В исходном периоде потребление  $O_2$  составляло в среднем  $8,6 \pm 0,44$  мл/кг·мин, выделение  $CO_2$ — $6,2 \pm 0,41$  мл/кг·мин. Во время гиподинамии у собак происходило достоверное снижение потребления  $O_2$  и уменьшение выделения  $CO_2$ . Так, через 28 дней, т. е. к концу первого месяца гиподинамии, потребление  $O_2$  составило  $5,8 \pm 0,68$  мл/кг·мин, т. е. снизилось почти на 33% от исходного. Выделение  $CO_2$  составило  $4,3 \pm 0,27$  мл/кг·мин. На 42-й день опыта потребление  $O_2$  составило  $6,3 \pm 0,91$  мл/кг·мин, т. е. несколько повысилось, но оставалось достоверно ниже, чем до опыта. Следовательно, и у собак при гиподинамии отчетливо наблюдается снижение газообмена, более выраженное к концу первого месяца и с некоторым выравниванием к концу второго месяца. Освобождение собак из клетки и помещение их в обычные условия жизни в первый же день после опыта приводило к четкому повышению потребления  $O_2$  — до  $9,5 \pm 0,64$  мл/кг·мин, а на 3-й и 7-й день оно составляло  $8,8 \pm 0,94$  и  $9,4 \pm 1,03$  мл/кг·мин, т. е. было практически таким же, как до опыта.

Полученные на собаках данные показывали, что газообмен при гиподинамии изменяется принципиально так же, как и у людей (Иванов Д. И. и др., 1963; Кузнецов А. Г. и др., 1963; Катковский Б. С., 1967; Панферова Н. И. и др., 1968; М. И. Михасев и др., 1969).

Для более детального вскрытия механизмов изменения обмена при гипокинезии и выяснения общебиологических закономерностей этого процесса необходимо было выбрать такой вид животных, который в соответствии с законом Рубнера обладал бы более интенсивным и напряженным газоэнергo-обменом, т. е. относительно большой поверхностью тела на единицу веса и вместе с тем достаточно активной мышечной деятельностью. Этот вопрос особенно важен потому, что в последние годы И. А. Аршавским (1967) выдвигается и доказыва-ется концепция об особой значимости в процессе онтогенеза и всей жизни животных не только влияний на энергетику ор-ганизма известного «правила поверхности тела», но и особой значимости «энергетического правила двигательной активнос-ти» животных, т. е. стимуляции энергообмена систематиче-ской мышечной деятельностью.

Кроме того, представлялось важным значительно удлин-нить относительные сроки гиподинамии, чтобы более отчетли-во вызывать и проследить возможные изменения функций. Здесь уместно обратить внимание на то, что сроки экспери-ментов в течение 3 и 4 мес гипокинезии для таких животных, как, например, крыса, которая живет всего 2—2½ года, с точ-ки зрения ее онтогенеза являются весьма существенными и значительно более длительными, чем для человека. Поэтому было решено провести исследования именно на крысах. Этот раздел работы был выполнен как часть большого комплекс-ного опыта, поставленного более чем на 2000 белых лаборатор-ных крысах (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975).

Животные находились в клетках-пеналах из плексигласа в течение 30, 60, 100 и 170 сут. Опыт состоял из различных се-рий. Все подопытные и контрольные животные находились в одном помещении, на одном рационе питания. Калорийность рациона составляла 91 ккал/сут. Учитывалась поедаемость корма, количество выпитой воды, а также усвояемость пищи. Температура в помещении поддерживалась в пределах 22—25° С.

Было установлено, что потребление  $O_2$  в течение пер-вых 60—70 сут гипокинезии остается весьма близким к исходному или несколько повышается, не имея, однако достоверных различий с контрольными величинами. Од-нако к 100-м суткам гипокинезии потребление  $O_2$  у по-допытных животных становилось достоверно выше ( $2,24 \pm \pm 0,08$  мл 100 г/мин), чем у контрольных крыс ( $1,83 \pm \pm 0,26$  мл, 100 г/мин;  $P < 0,02$ ). Повторные многократные исследования, проведенные в аналогичных условиях, но в раз-ное время года (зимой, летом, весной и осенью), а также на крысах различных возрастов и массы тела, полностью под-твердили эту общую закономерность. Всегда происходило постепенное, но неуклонное повышение газообмена у крыс, на-

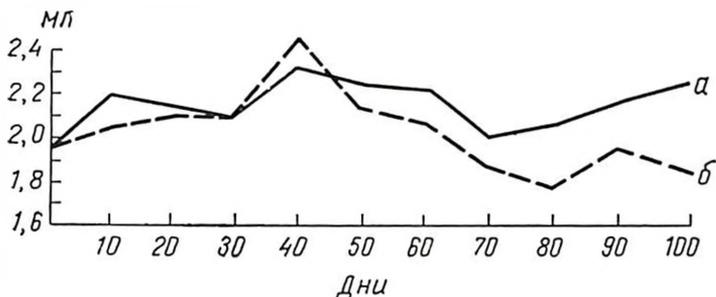


Рис. 7. Изменение средних величин потребления кислорода у гипокинетических (а) и контрольных (б) крыс. На абсциссе — дни опыта, на ординате — потребление  $O_2$  (мл/100 г·мин).

ходящихся в условиях длительной гипокинезии, причем это повышение начиналось с 50—60-х суток опыта и становилось статистически достоверным к 90—100 сут (рис. 7). Обнаруженный факт вначале был непонятен, но представлял большой интерес и требовал объяснения.

Прежде всего необходимо было выяснить, не происходят ли изменения в системах доставки кислорода, т. е. не изменяется ли  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$  непосредственно в тканях, т. е. на конечном звене кислородного каскада поступления  $O_2$  в организм и на первых этапах обратного каскада выведения  $CO_2$  из организма (Е. А. Коваленко, И. Н. Черняков, 1972). Для этого было проведено специальное изучение напряжения газов в подкожной клетчатке, т. е. в области, широко прилегающей к мышечной ткани. Методика этих исследований была разработана В. Л. Попковым и соавт. (1970) и состояла в следующем. В подкожную клетчатку крыс вводили воздух, который через 2—3 ч в соответствии с законом Генри—Дальтона приходил в полное газовое равновесие с окружающей тканью непосредственно прилегающих мышц. Затем определялось  $P_{O_2}$ ,  $P_{CO_2}$  и  $P_{N_2}$  в микропробах газа, взятых из этого пузыря. Оказалось, что газовый состав тканей в процессе длительной гипокинезии не подвергается достоверным изменениям. В исходном периоде  $P_{O_2}$  составило  $31 \pm 0,4$ , а  $P_{CO_2}$   $47 \pm 0,4$  мм рт. ст.; на 100-й день гипокинезии —  $30 \pm 1,5$  и  $46 \pm 2,1$  мм рт. ст., как видно, достоверных различий здесь не было.

Для более детального изучения динамики газов в тканях не только у крыс, но и у других видов животных были проведены исследования уровня и динамики  $P_{O_2}$  непосредственно в мышечной ткани бедра у кроликов полярографическим методом В. Н. Семеновым (1977). При гипокинезии в течение 30 сут. было установлено снижение  $P_{O_2}$  в мышце бедра с  $34 \pm 2,4$  до  $19 \pm 4,2$  мм рт. ст. Таким образом, у кроликов, кото-

рые, как известно, менее активны в начале создания гипоксии и не дают часто наблюдаемой у крыс стрессовой реакции при фиксации, происходит существенное снижение  $P_{O_2}$  в мышечной ткани; возникает определенная гипоксия. Этот факт заслуживает внимания, так как он свидетельствует о возможной роли гипоксического звена в цепи изменений, наблюдаемых в мышцах при длительной гипоккинезии. В этой связи необходимы были дальнейшие исследования динамики непосредственно  $P_{O_2}$  в самой мышечной ткани, составляющей основную массу тела и, по-видимому, наиболее уязвимую при гипоккинезии. Особенно важным было изучить не просто уровень  $P_{O_2}$  в тканях мышцы у крыс, а и интенсивность потребления  $O_2$  в этой ткани.

Прижизненное изучение скорости потребления  $O_2$  в отдельных строго локализованных точках мышцы бедра у крыс полярографическим методом (Коваленко Е. А., Березовский В. А., Эпштейн И. М., 1975) показало, что на 90—100-й день гипоккинезии скорость потребления  $O_2$  не снижается, а увеличивается. У подопытных крыс константа скорости потребления  $O_2$  в мышце бедра составила  $0,11 \pm 0,018$  единицы в 1 с, а в контроле —  $0,069 \pm 0,001$  ( $P < 0,005$ ). Интересно, что впоследствии даже на 60-е сутки восстановительного периода у крыс, перенесших гипоккинезию, константа скорости потребления  $O_2$  мышцей также остается существенно (на 20%) повышенной (Галушко Ю. С., 1972; Галушко Ю. С. и др., 1975).

Данные о повышении скорости потребления  $O_2$  в мышцах при гипоккинезии совпадают с имеющимися в литературе указаниями о повышении потребления  $O_2$  в атрофирующихся мышцах (Северин С. Е., 1962), в том числе при атрофии, вызванной денервацией и тендотомией (Чепинога О. П., 1938; Северин С. Е., 1962, 1963; Гудлицка О. и др., 1969).

Кроме изучения динамики газов и потребления  $O_2$  в мышцах и для того, чтобы сделать окончательное заключение о возможной гипоксии в организме при гипоккинезии, необходимо было изучить напряжение  $P_{O_2}$  при гипоккинезии и в наиболее чувствительной к изменению  $P_{O_2}$  ткани мозга. Эти исследования были проведены А. В. Ряжским (1972) на крысах, рольных и 150 подопытных животных гипоккинезии. У 200 контрольных были установлены величины  $P_{O_2}$  полярографическим методом в среднем  $32 \pm 1,2$  и  $31 \pm 1,3$  мм рт. ст. соответственно в опыте и контроле. Статистически значимых различий между этими величинами не было. Детальное изучение характера динамики  $P_{O_2}$  в тканях мозга у гипоккинетических и контрольных крыс при различных функциональных нагрузках (гипоксия, гиперкапния, действие перегрузок, ортостатические пробы и др.) показало существенное снижение возможностей

сохранения кислородного гомеостаза в тканях мозга после длительной гипоккинезии. Динамика  $P_{O_2}$  в этих случаях была более вялой, снижение уровня  $P_{O_2}$  более выраженным, а восстановление более замедленным. Однако в состоянии покоя после длительной гипоккинезии существенных изменений  $P_{O_2}$  в тканях мозга не происходило.

Представляло также интерес изучить, как меняется непосредственно тканевое дыхание в важнейших органах при длительной гипоккинезии. Естественно, что при рассмотрении результатов этих опытов надо учитывать, что определение тканевого дыхания по классической методике Варбурга ведется на выделенных и изолированных из организма тканях, поэтому данные могут и не всегда совпадать с результатами прижизненного изучения тканевого дыхания. Как показали исследования Э. С. Маилян и соавт. (1968), в мышечной ткани в исходном периоде интенсивность тканевого дыхания составляет  $19 \pm 3,6$  мм<sup>3</sup> на 100 мг ткани в час, а на 45-й день гипоккинезии в упомянутом комплексном опыте оно повышается до  $25 \pm 6,2$  и в конце второго месяца обездвиживания вновь снижается до  $17 \pm 4,3$  мм<sup>3</sup> O<sub>2</sub>. Как видно, имеется определенная волнообразность колебания этого показателя; однако снижение его в конце опыта не достоверно.

Дыхание ткани миокарда составляло в исходном периоде  $62 \pm 4,7$ , затем на 45-е сутки  $56 \pm 7,9$  и к концу этой серии опыта на 60-е сутки достоверно снизилось до  $38 \pm 6,2$  мм<sup>3</sup> O<sub>2</sub> на 100 мг влажной ткани в 1 час. В тканях мозга динамика потребления O<sub>2</sub> была следующей:  $78 \pm 4,2$  в исходном периоде, затем  $85 \pm 7,2$  и  $65 \pm 5,7$  на 45-й и 60-й день опыта, т. е. отмечалось как и в мышце, вначале некоторое увеличение, а затем снижение этого показателя. Наиболее рельефно эта же закономерность проявилась в ткани печени. В исходном периоде оно составило  $85 \pm 5,9$ , затем к 45-му дню гипоккинезии резко поднялось до  $131 \pm 9,9$  мм<sup>3</sup> O<sub>2</sub>/100 мг в час и на 60-е сутки вновь снизилось до  $108 \pm 11,1$  мм<sup>3</sup> O<sub>2</sub>/100 мг ткани в час, причем этот подъем интенсивности дыхания к 45-му дню опыта имел высокую степень достоверности ( $P < 0,0001$ ).

Следовательно, можно отметить, что почти во всех тканях, кроме сердца, после месяца гипоккинезии отмечалась некоторая интенсификация тканевого дыхания, а затем снижение его в конце второго месяца обездвиживания. Кроме того, видно, что интенсивность потребления O<sub>2</sub> в различных тканях отличается весьма существенно. Важно подчеркнуть, что наблюдаемые изменения тканевого дыхания сохраняли свою направленность не только при использовании эндогенных субстратов окисления самой ткани, но и при использовании разных субстратов окисления. Следовательно, эта закономерность в значительной степени зависит от самого процесса биологического окисления, а не от его субстратной регуляции.

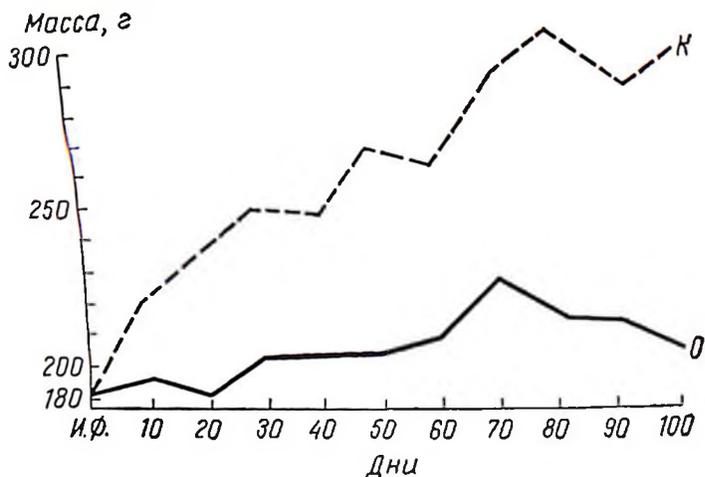


Рис. 8. Изменение средней массы тела подопытных (О) и контрольных (К) животных в течение 100-дневной гипокинезии.

При выяснении причин отмеченных изменений было обращено внимание на то, что у гипокинетических животных происходило резкое отставание в их развитии и увеличении массы тела. Как известно, молодые крысы с массой тела 150—200 г в обычных условиях жизни продолжают хорошо расти и существенно прибавляют в массе тела. Эта закономерность подробно рассмотрена в работах И. А. Аршавского (1967) и его сотрудников. В наших опытах оказалось, что если контрольные животные увеличивают свою массу тела за 100 дней в среднем от 183 до 315 г, то обездвиженные крысы — от 183 до 215 г, т. е. у контрольных происходило увеличение массы тела на 132 г, а у подопытных всего на 32 г (рис. 8). Вместе с тем проведение дополнительной серии опытов на 40 крысах старшего возраста и соответственно значительно большей массы тела (300—350 г) показало, что у этих крыс в течение 100 сут гипокинезии не происходило даже того небольшого увеличения массы тела, которое мы наблюдали у молодых гипокинетических животных. Более того, в этой серии опытов во время гипокинезии наблюдалось даже снижение массы тела по сравнению с исходным уровнем на 30—35 г. В этой связи, естественно, возникал вопрос о влиянии размеров и массы тела животных на газообмен. Специально проведенный анализ и расчеты этой зависимости с учетом закона Рубнера показали, что причина повышения газообмена у крыс при гипокинезии не ко Ю. С., 1972). Кроме того, проведение опытов на упомянутых крупных, уже полностью выросших животных (масса тела

300—350 г) показало, что и у них также происходит повышенные газообмена при гипокинезии, хотя масса тела их существенно не отличалась от таковой контрольных крыс. Следовательно, причина повышения газообмена при иммобилизации заключалась не только в относительно большей поверхности тела.

В связи с этим необходимо было выяснить не только количественную, но и качественную сторону изменений газового и энергетического обмена. По мнению С. П. Маслова и И. Н. Ивашкиной (1964), о характере соотношения свободного и фосфорилирующего окисления можно в определенной степени судить при сопоставлении амиталочувствительного и амиталорезистентного дыхания, т. е. по степени снижения потребления  $O_2$  после введения животному амитала.

Т. А. Аллик и Л. И. Карпова (1966) при гипокинезии у крыс этим методом нашли снижение доли фосфорилирующего окисления. Специально проведенное Ю. С. Галушко (1972) проверочное исследование на 100-й день гипокинезии у крыс показало, что у обездвиженных животных амиталорезистентное дыхание составляло  $50 \pm 1,4\%$ , а у контрольных —  $47 \pm 2,4\%$ . Статистически достоверных различий здесь не было. Следовательно, в рассматриваемом комплексном опыте не выявлено изменений в соотношении свободного и фосфорилирующего окисления в организме. В связи с этими разноречивыми данными возникла необходимость более детального и углубленного изучения процессов окислительного фосфорилирования. Исследование, проведенное в этом же комплексном опыте на выделенных тканях (по методу Варбурга), показали существенные изменения в процессах окислительного фосфорилирования. Наиболее общей закономерностью для скелетной мышцы, миокарда и печени было угнетение фосфорилирующей активности, которое нередко приводило к нарушению сопряженности окислительного фосфорилирования.

В миокарде усвоение неорганического фосфора на 45-е и 60-е сутки воздействия снижалось на 41% ( $P < 0,05$ ). При этом поглощение кислорода к концу 2-го месяца было также достоверно меньше, чем в контроле (на 17%). В результате коэффициент  $P/O$  на 45-е сутки снижался с  $1,24 \pm 0,10$ , до  $0,77 \pm 0,17$  ( $P < 0,05$ ). К 60-м суткам гипокинезии у крыс снижение коэффициента фосфорилирования становилось менее выраженным, а через 100 сут изменения исчезли совсем. Таким образом, в ткани сердечной мышцы в течение 2-го месяца гипокинезии было обнаружено снижение уровня фосфорилирования, ослабление интенсивности дыхания и разобщение окислительного фосфорилирования. В скелетной мышце характер изменений был такой же, как в миокарде. На 45-е сутки гипокинезии величина убыли неорганического фосфора уменьшилась на 35% ( $P < 0,05$ ), на 60-е сутки — на 34%. Потребление  $O_2$  мышечной

тканью в течение всего эксперимента не изменилось. Коэффициент Р/О через 45 и 60 дней уменьшился соответственно с  $2,16 \pm 0,21$  до  $1,59 \pm 0,27$  и с  $2,54 \pm 0,33$  до  $1,75 \pm 0,38$  ( $P < 0,05$ ). Следовательно, в ткани скелетной мышцы в течение 2-го месяца гипокинезии наступает значительное угнетение фосфорилирующей активности (Майлян Э. С. и др., 1970).

Обнаруженные изменения в сердце и мышечной ткани свидетельствуют о том, что длительное ограничение подвижности действительно приводит к торможению процесса фосфорилирования, которым определяется величина энергетического потенциала клеток. Нарушение скорости генерирования макроэргов является, очевидно, одной из причин функциональной недостаточности сердечно-сосудистой системы и нарушений физической работоспособности мышц, которые вообще характерны для гипокинезии (Таранов Н. И. и др., 1965; Панферова Н. Е., 1973; Какурин Л. И., 1968, и др.).

В печени также обнаружили нарушения, связанные с гипокинезией. В ней окислительная и фосфорилирующая активность менялась волнообразно: периоды повышения интенсивности дыхания и фосфорилирования (45-е и 100-е сутки) чередовались с периодами снижения уровня фосфорилирования (30-е и 60-е сутки). Среди этих изменений статистически достоверным было усиление дыхания через 45 дней и уменьшение в 4 раза коэффициента Р/О через 60 дней (субстрат окисления сукцинат). Такая цикличность связана, очевидно, с характером изменений метаболизма целого организма, вызываемых гипокинезией. Интересно, что определенная цикличность наблюдалась и со стороны газообмена и тканевого дыхания.

### 3. ИЗМЕНЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

С целью изучения внутриклеточных механизмов тканевого дыхания при гипокинезии были проведены эксперименты с изучением дыхания изолированных митохондрий по В. Чапсу и соавт. (1956), которые предложили метод полярографической регистрации потребления  $O_2$  для измерения дыхания митохондрий, изолированных из ткани мягким способом (Hogewoom et al., 1948) и инкубируемых в физиологических условиях *in vivo*. Оказалось, что митохондрии обладают способностью удерживать так называемые метаболические состояния, для каждого из которых характерна определенная скорость дыхания и способ его регуляции.

На рис. 9 кривая в верхней левой части показывает типичную полярограмму, получаемую при инкубации митохондрий в среде, содержащей сахарозу (0,235 М),  $MgCl_2$  (5 мМ), глюкозу (10 мМ) и  $KH_2PO_4$  (10 мМ); рН реакционной смеси 7,5. Добавка в ячейку взвеси митохондрий (Мх) (3—5 мг белка на

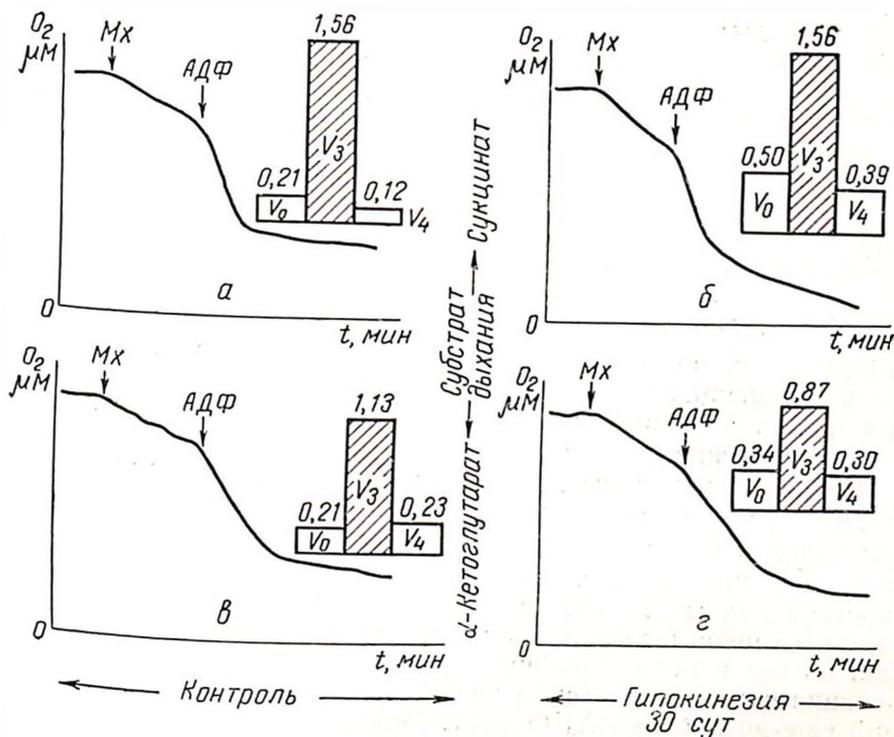


Рис. 9. Типичная запись, полученная при дыхании митохондрий печени крыс.

По оси абсцисс — время, по оси ординат — концентрация кислорода в ячейке. Добавки самих митохондрий (Mx) и АДФ в ячейку показаны стрелками. Числа над столбиками — величины соответствующих скоростей дыхания митохондрий (MkM O<sub>2</sub>/c); а, в — контрольные, б, г — гипокинетические животные.

пробу) вызывает падение измеряемого тока, указывающее на уменьшение концентрации кислорода в системе. Это так называемое первое или исходное состояние митохондрии; скорость дыхания здесь идет за счет субстратов и сравнительно низка. Добавки к митохондриям аденозиндифосфата (АДФ) приводят к резкому усилению потребления O<sub>2</sub> митохондриями (3-е, активное, или фосфорилирующее состояние по Чансу). В определенной мере это как бы моделирование на митохондриальном уровне того, что происходит при активной работе, т. е. стимуляция, возникающая при работе АДФ нового ресинтеза ее в АТФ. Затем скорость дыхания спонтанно падает в связи с превращением добавленной АДФ в АТФ. Наступает так называемое четвертое метаболическое состояние или «отрегулированное» состояние митохондрий, т. е. то, что наступает после работы в тканях мышц при полном восстановлении энергетических ресурсов. Кроме скоростей дыхания митохондрий (V<sub>0</sub>, V<sub>1</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub>), принято вычислять значение так на-

зываемого дыхательного контроля (ДК): по Чансу ( $V_3/V_4$ ) и по Н. Lardi ( $V_3/V_0$ ). Эти величины показывают эффективность регуляции дыхания митохондрий акцепторами (ДКл) по Lardi Н. (1964) или аналогичную по смыслу степень энергетической регуляции дыхания (ДКч) по Чансу.

Результаты опытов Л. Н. Гринберга (1972) по полярографическому определению дыхания митохондрий крыс в этом же комплексном эксперименте показали прежде всего, что дыхательный контроль, т. е. эффективность энергетической и субстратной регуляции дыхания митохондрий по Ларди (ДКл) и по Чансу (ДКч) в наибольшей степени снижается на 30—35-й день гипокинезии. В соответствии с этим основное внимание в следующих исследованиях и более подробное изучение дыхания митохондрий и его регуляции было проведено после 30-суточной гипокинезии.

На рис. 9 показаны полярограммы, полученные при регистрации дыхания митохондриальных препаратов крыс из контрольной («а» и «в») и опытной («б» и «г») групп. Скорости поглощения  $O_2$ , т. е. тангенсы углов наклона различных участков кривых по отношению к горизонтали, приведены в виде столбиков и выражены в  $мкМ O_2/с$ . Субстрат окисления был внесен в полярографическую ячейку заранее, поэтому реакция начиналась весьма интенсивным дыханием митохондрий еще до добавки АДФ ( $V_0$ ). Можно видеть, что в случае месячной гипокинезии значение  $V_0$  превышает контрольные величины и особенно на фоне добавления такого субстрата, как сукцинат («а» и «б»). Добавка АДФ вызывает резкую стимуляцию дыхания, однако не в равной степени по отношению к начальной скорости дыхания митохондрий. Следует обратить внимание на сходные по величине скорости дыхания митохондрий в третьем состоянии ( $V_3$ ) на фоне сукцината («а» и «б»), но не  $\alpha$ -кетоглутарата («в» и «г»). В последнем случае дыхание митохондрий подопытных крыс несколько ослаблено. Момент спонтанного замедления дыхания митохондрий (переход в «отрегулированное» состояние) при гипокинезии более затянут по времени («г»), и скорость дыхания в этом состоянии ( $V_4$ ) весьма велика («б»).

Таким образом, выявляются причины, вызвавшие снижение величин дыхательного контроля в митохондриях крыс, подвергшихся 30-суточной гипокинезии. При использовании экзогенного субстрата—сукцината это резкое усиление дыхания митохондрий в четвертом состоянии ( $V_0$  и  $V_4$ ), что привело при неизменном  $V_3$  к уменьшению величин  $V_3/V_0$  и  $V_3/V_4$ , пред- и ДКч) соответственно. При использовании НАД-зависимого субстрата ( $\alpha$ -кетоглутарат) наблюдалось как некоторое повышение  $V_0$  и  $V_4$ , так и снижение  $V_3$ , что также приводило к уменьшению дыхательного контроля.

Итак, было отмечено ослабление энергетической регуляции дыхания митохондрий (снижение ДК) печени крыс после 30-суточной гипоккинезии. Подобный эффект предполагает установление иного механизма регуляции скорости терминального окисления взамен контроля над дыханием со стороны сопрягающих реакций (Krebs H., 1959; Von Korff R. W., 1967; Klingenberg M., 1968). Одним из часто наблюдаемых явлений такого рода является конкурентное ингибирование сукцинатдегидрогеназы (СДГ) щавелевоуксусной кислотой (ЩУК), накапливающейся в митохондриях при определенных воздействиях (Кондрашова М. Н., 1969; Lardy H. et al., 1964; Ernster L., Lufti R., 1964).

В этой связи была проведена специальная серия опытов для того, чтобы выявить наличие ЩУК ингибирования в митохондриях печени крыс после 30-суточной гипоккинезии. Методический прием состоял в использовании глутамата (в концентрации 1 мМ), который вступает в реакцию переаминирования со ЩУК и тем самым снижает стационарную концентрацию ингибитора у фермента. Если реакция дегидрирования сукцината и, следовательно, дыхание митохондрий находится под тормозящим влиянием ЩУК, то добавка глутамата должна вызвать увеличение скорости дыхания, причем это можно зарегистрировать на фоне третьего метаболического состояния, когда заметно снижена энергетическая регуляция и скорость терминального окисления в большей степени определяется дегидрогеназной реакцией (Von Korff R. N., 1967).

В этой серии опытов удалось наблюдать именно такое стимулирующее влияние глутамата на скорость дыхания митохондрий печени подопытных животных. Для количественной оценки величины ингибирующего эффекта ЩУК был использован предложенный М. Н. Кондрашовой дыхательный контроль по глутамату (ДКгл): отношение скоростей дыхания митохондрий ( $V_3$ ) в среде, содержащей и не содержащей глутамат. В среднем по серии ДКгл был равен  $0,90 \pm 0,21$  в контроле и  $1,31 \pm 0,30$  в опыте ( $P < 0,05$ ). Увеличенные (больше 1,0) значения ДКгл вскрывают наличие ЩУК эффекта в митохондриях печени крыс, подвергшихся ограничению подвижности в течение 30 сут.

Известно, что выбранная модель метаболических состояний митохондрий адекватно отражает уровни функциональной активности данной ткани (Кондрашова М. Н., 1971). Согласно этому положению, цикл активности ткани покой — работа — отдых обеспечивается быстрой сменой метаболического состояния митохондрий и вида окисляемого субстрата: пируват (состояние 4,  $V_0$ ) — жирные кислоты (состояние 3,  $V_3$ ) — сукцинат (состояние 4,  $V_4$ ).

В этой связи целесообразно привести данные М. С. Гаевской (1970), которая наблюдала сильнейшее истощение гли-

когена в клетках печени крыс на 30-е сутки гипокинезии. Как известно, гликолиз и гликогенолиз являются основным источником пирувата, поступающего в цикл Кребса. Поэтому активация гликогенолиза в опытах М. С. Гаевской указывает на те же метаболические сдвиги, что и отмеченное выше усиление дыхания митохондрий печени в 4-м метаболическом состоянии.

Наблюдавшаяся в приведенных опытах повышенная скорость окисления сукцината митохондриями в отрегулированном состоянии ( $V_4$ ) подтверждает данные о возрастании роли этого субстрата в тканях при гипокинезии (Angebova-Gatena, 1969). Об этом же говорит и активация СДГ в сердечной и скелетной мышцах крыс после 3- и 5-недельной гипокинезии. Кроме того, в некоторых опытах было обнаружено увеличение доли амиталрезистентного дыхания крыс после 7-недельной гипокинезии (Аллик Т. А., Карпова Л. И., 1966). В последнем случае следует учесть, что окисление именно сукцината устойчиво к действию амитала.

Как указывалось выше, нами было выявлено торможение активности СДГ щавелевоуксусной кислотой, накопившейся в митохондриях печени к 30-м суткам гипокинезии. Появление избытка ЩУК можно объяснить активацией окисления жирных кислот (Кондрашова М. Н., 1971). Этот процесс может иметь место на 30-е сутки гипокинезии, когда наиболее ярко выражены катаболические реакции в организме (Федоров И. В. и др., 1969, 1967; Коваленко Е. А., и др., 1970, 1975, 1977). Распад липидов в организме, по-видимому, стимулируется повышенной гормональной секрецией, отмеченной при некоторых сроках гипокинезии (Казарьян В. А., Пищик В. Б., Шитов Г. Д., 1970).

Есть основания полагать, что печень при гипокинезии, когда резко снижен обмен в мышцах, играет весьма существенную роль в поддержании энергетических и пластических резервов в организме (Могендович М. Ф., 1961). Известно, что вклад печени в теплопродукцию при основном обмене составляет и в норме около 50% (Schmidt C., 1914, 1964). Кроме того, в печени активно протекают процессы биосинтеза соединений, необходимых для обеспечения функций не только клеточной, но и других систем организма. К 30-м суткам гипокинезии в организме явно преобладают катаболические реакции (Бирюков Е. Н., Какурин Д. И. и др., 1967; Коваленко Е. А., Федоров И. В. и др., 1967, 1969; Воложин А. И., 1971; Калита Н. Ф., 1977). При этом масса тела животных в наших экспериментах почти не менялась в течение первых 15—40-х суток гипокинезии, оставалась в пределах 200—220 г, в то время как в контроле крысы достигали массы тела 280—300 г. Следовательно, можно допустить, что в тканях, в частности в печени, особен-

но активировался биосинтез белков в ответ на усилившийся распад клеточных структур мышечной ткани (Федоров И. В., 1969, 1975).

Если принять это положение, то становится понятной активация работы дыхательной цепи митохондрий в связи с возросшими тратами АТФ для непрерывного синтеза новых белков с целью поддержания жизненно важных функций клетки. При этом, очевидно, отношение АТФ/АДФ и НАДН/НАД в цитоплазме будет находиться на постоянно низком уровне, что в конечном итоге приведет к ослаблению энергетической регуляции дыхания. Последнее обстоятельство и было зафиксировано в приведенных опытах в виде снижения величины дыхательного контроля.

Было так же обнаружено значительное усиление дыхания (в четвертом так называемом «отрегулированном состоянии») митохондрий гипокинетических крыс при использовании экзогенного сукцината в качестве субстрата окисления (см. рис. 9). По-видимому, этот путь переноса водорода и электронов в дыхательной цепи обеспечивает адекватную постановку богатых энергией соединений в тех случаях, когда их использование в клетке идет очень интенсивно. М. Н. Кондрашова (1969) высказала предположение, что ограничение окисления сукцината ЩУК может служить приспособительной реакцией при адаптации организма к внешним воздействиям. По ее мнению, такое «охранительное торможение» дыхания необходимо для того, чтобы предотвратить слишком быстрое истощение субстрата при патогенном разобщении и создать предпосылки для последующей нормализации баланса метаболических состояний.

При удлинении срока гипокинезии до 60—70 сут мы наблюдали постепенный возврат всех изучавшихся параметров к исходному уровню. Подобная динамика была отмечена в параллельно проводимых опытах по изучению тканевого дыхания препаратов печени в аппарате Варбурга (Маилян Э. С., 1962), содержания гликогена в печени (Гаевская М. С., 1970), экскреции электролитов (Кондратьев Ю. И., 1970).

В соответствии с задачами этих исследований было сделано сопоставление показателей дыхания митохондрий с интегральным параметром функционального состояния животных — массой тела. Оказалось возможным распределить значения скоростей дыхания в зависимости от массы тела данной особи: в контроле — в виде прямой, а в опыте — в виде обратной зависимости. В результате получалось, что крысы с массой тела 172 г (гипокинезия) и 300 г (контроль) имели почти равные скорости потребления кислорода митохондриями. В этом случае отчетливые коррективы вносила величина дыхательного контроля по Чансу: она была достоверно ниже в группе гипокинетических крыс.

Таким образом, поддержание жизнедеятельности организма крыс в условиях длительной (до 70—100 сут) гипокинезии связано с циклическими перестройками окислительного метаболизма в тканях. В частности, для 30—35 сут гипокинезии характерно ослабление роли акцепторов и усиление роли субстратов в регуляции терминального окисления в дыхательной цепи. Однако интенсивное окисление сукцината, сдерживаемое накопившейся к этому времени ЩУК, постепенно заменяется более равномерным расходом субстратов цикла Кребса. Так, к 60—70-м суткам опыта отмечен возврат к исходным соотношениям скоростей дыхания митохондрий. По-видимому, к этому сроку гипокинезии заканчиваются в основном перестройки энергообмена и вновь пополняются фонды субстратов и богатых энергией соединений, обеспечивающие физиологический резерв энерготрат клетки.

На основании полученных в этом разделе исследований можно считать, что наиболее существенные изменения кинетических параметров дыхания митохондрий печени наблюдались у крыс на 30—35-е сутки гипокинезии; к 60—70-м суткам изучавшиеся показатели приближались к исходному уровню, но не достигали его. На 30-е сутки гипокинезии отмечено резкое усиление дыхания митохондрий в четвертом и ослабление дыхания в третьем метаболическом состоянии митохондрий, что приводило к достоверному снижению дыхательного контроля. В основе обнаруженных изменений лежит ослабление энергетической регуляции и связанное с ним ингибирование СДГ митохондрий ЩУК, накапливающейся в клетках печени к 30-м суткам гипокинезии.

Мы специально подробно рассмотрели вопрос о дыхании митохондрий и механизмах его изменений, так как эти процессы, лежащие в основе процессов биологического окисления, могут явиться одной из первопричин всего комплекса изменений газового и энергетического обмена при длительной гипокинезии.

А. С. Ушаков и соавт. (1975), кроме отмеченных нами изменений, обнаружили, что после гипокинезии происходит некоторое, но недостоверное ( $P < 0,1$ ) увеличение прироста молочной кислоты в скелетной мышце, что указывает на интенсификацию процесса гликолиза. Несколько иные данные были получены Э. И. Хасиной и И. В. Дардымовым (1975), которые обнаружили, что при иммобилизации крыс на ранних ее сроках имеет место снижение поглощения глюкозы *in vitro* мышцей. Активность гексокиназы мышц также была снижена на всех этапах иммобилизации (на 20—50%). При этом причиной подавления гексокиназы в мышцах было повышение  $\beta$ -липодавления (фракция Шо-Кона) в плазме крови, которые потенцины интактных животных не влияли на активность дрожже-

вой гексокиназы *in vitro*, а взятые из крови гипокинетических животных угнетали ее активность на 20—50%. Следовательно, по мнению этих авторов, происходит угнетение захвата и утилизации глюкозы тканями в первом, так сказать «узком» звене ее метаболизма, т. е. в гексокиназной системе гликолиза. При этом повышалось содержание сахара в крови, но не происходило существенного повышения лактата в крови. Следовательно, есть основание думать, что не только аэробное дыхание, но и гликолиз может страдать при гипокинезии.

Убедительные данные об изменении процессов гликогенолиза и гликолиза при длительном обездвиживании животных были получены З. И. Барбашовой и соавт. (1970). Ими установлено, что в икроножной мышце к 30-му дню гипокинезии, хотя и происходит небольшая стимуляция гликолиза, но главное происходит резкое снижение гликогенолиза. В этом случае скорость накопления молочной кислоты снижается со 102,9 до 67,7 мкг/мг·ч, т. е. составляет 65% нормы. Эти данные совпадают с результатами И. В. Федорова и соавт. (1969, 1970) и А. В. Черного (1974). Интересно, что в тканях головного мозга в опытах З. И. Барбашевой и соавт. (1970), напротив, скорость гликолиза к 30-му дню гипокинезии снизилась с 84,4 до 44,9 мкг/мг·ч, т. е. на 53%, а гликогенолиз в этой ткани к 14-му дню гипокинезии несколько усилился с  $26,0 \pm 2,3$  до  $37,7 \pm 4,4$ , а затем к 30-му дню обездвиживания возвратился к исходным величинам —  $25,9 \pm 1,34$  мкг/мг·ч. Проведенное изучение только гликолиза в эритроцитах не показало его изменений. Таким образом, можно видеть, что удастся обнаружить определенные изменения на путях гликолитического превращения углеводов.

Л. Ф. Панченко (1970) проведено изучение ферментативной активности эндоплазматического ретикулума (микросом), митохондрий и лизосом после 30- и 100-суточной гипокинезии крыс. Было установлено, что через 100 дней обездвиживания возникает падение общей активности НАД·Н-оксидазного комплекса (почти на 25%); наблюдается также полное отсутствие НАДФ·Н — окисляющей активности в микросомах сердца. В микросомах печени эта активность, напротив, была повышена. Кроме того, зависимость от НАД·Н и НАДФ·Н цитохром-С-редуктаза микросом печени почти не менялась при гиподинамии, а цитохром-С-оксидаза гомогената сердца на 25-й день гиподинамии увеличивалась в  $1\frac{1}{2}$  раза. Содержание же цитохромов  $B_5$  и  $P_{450}$  снижалось к концу первого месяца до 85%. Скорость процесса перекисления ненасыщенных жирных кислот в гомогенатах печени увеличилась на 60%, а в сердце снизилась на 30%. Следовательно, ферменты сердца и печени претерпевают определенные изменения.

Естественно, что особый интерес при поисках возможных нарушений активности ферментов, обеспечивающих процессы

биологического окисления, представляют прежде всего ферменты, способствующие акцептированию водорода, так как на этом участке можно прежде всего ожидать определенных нарушений в цепи дыхательных переносчиков. В этом направлении заслуживают внимания работы, в которых наиболее резко проведено обездвиживание путем денервации мышц на кроликах (Замосковской Г. А., 1974). При этом найдено резкое снижение активности НАД- и НАДФ-зависимых малатдегидрогеназы (МДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), изменение отношения МДГ/ЛДГ, нарушалось распределение этих ферментов между цитоструктурами и менялся изоферментный спектр ЛДГ с утратой их специфичности для мышц в направлении приближения к малодифференцированному эмбриональному уровню и типу. Наблюдалась и еще одна интересная особенность — происходило увеличение отношения НАДФ/НАДФ·Н, а это, как известно, обуславливало возможность ускорения реакций пентозофосфатного пути. Эти данные заслуживают внимания, так как они получены в условиях полного обездвиживания и снятия нервной трофической регуляции и показывают важные тенденции изменения биохимических процессов энергообмена в мышцах при гипокинезии.

Н. П. Михалев и соавт. (1968) отмечали определенные изменения активности ферментов в сыворотке крови у крыс при гипокинезии, в том числе изменение изоферментного спектра ЛДГ в сторону снижения ЛДГ<sub>5</sub> и повышения ЛДГ<sub>1</sub>, что, по-видимому, связано с увеличением выхода из миокарда характерной для него фракции ЛДГ<sub>1</sub>, которая возрастает в крови с  $25,3 \pm 1\%$  до  $40,8 \pm 4\%$ , а фракция ЛДГ<sub>5</sub> снижается с  $43,5 \pm 1,1$  до  $19,9 \pm 3,6\%$ . Характерно, что одновременно в крови повышается содержание и ряда других ферментов, таких как альдолазы (АЛД), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), крестининкиназы (НК), щелочной фосфатазы (ЩФ) и в то же время происходит снижение некоторых из этих ферментов в скелетной мышце: альдолазы (АЛД), холинэстеразы (Михалев Н. П. и др., 1963). Эти данные, по мнению авторов, могут быть обусловлены выходом ферментов из тканей мышц и сердца, что указывает на нарушение проницаемости клеточных мембран и связанное с ним изменение процессов биоэнергетики в тканях.

Изменение проницаемости клеточных мембран и оболочек митохондрий, микросом и особенно лизосом может происходить при гипокинезии за счет накопления в организме токсических пероксидов. Это О-хиноны и липидные перикисные продукты (эпоксиды, альдегиды, кетоны, оксикислоты и др.); они выделены из печени гипокинетических животных, обладают большой активностью. При этом интересно, что вначале уже через сутки гипокинезии концентрация О-хинонов (полярнографическое измерение) составила 180% от контроля, а за-

тем через 3 сут несколько снизилась. В то же время концентрация липидных перекисей постепенно нарастала (Глотин В. Г. и др., 1975). Это обстоятельство, показывающее один из путей усиления деструкции мембран в тканях и усиления выхода ферментов из клеток и вообще усиления катаболизма. В то же время при длительной до 120 сут гипокинезии в мышцах у крыс четко установлено наряду с выходом ферментов и со снижением гликогена (в 2—3 раза) и повышением лактата существенное снижение общей активности ЛДГ и АЛД (Блиндер Л. В. и др., 1970).

Имеются также данные, полученные цитохимическими методами, об активности ферментов и их распределении в клетках (Португалова В. В. и др., 1968—1975), мышц задних конечностей (кабаловидной, икроножной и четырехглавой) мышей и крыс, находившихся разные сроки (от 1 дня до 60 сут) в условиях гипокинезии, создаваемой в клетках пена-лах. Оказалось, что наибольшие изменения наблюдаются в камбаловидной мышце, состоящей из красных мышечных волокон. Особенно резко происходило изменение активности  $\beta$ -оксибутиратдегидрогеназы, т. е. фермента, обратимо катализирующего превращения  $\beta$ -оксимасляной кислоты в ацетилуксусную. Вначале гипокинезии (5-й день) активность этого фермента возрастала на 33%, далее к концу месяца она нормализовалась, а затем постепенно нарастала, превышая к концу 2-го месяца активность фермента в мышцах контрольных крыс на 167%. Некоторое сходство с изменением этого фермента имела динамика активности  $\alpha$ -глицерофосфат-дегидрогеназы ( $\alpha$ -ГФДГ), которая повышалась к 20-м суткам эксперимента на 50%, затем снижалась на 20% ниже нормы и к концу опыта на 60-е сутки снова возрастала на 85% выше контроля. Оба эти фермента связаны с жировым обменом. В это же время в мышечных волокнах имело место снижение содержания жира, т. е. можно думать, что происходило повышение интенсивности жирового обмена и дегидрирования субстратов его превращения. Активность ЛДГ в этих опытах неуклонно нарастала, превысив к концу опыта контроль на 83%.

Интересные изменения происходили со стороны ферментов цикла Кребса. В. В. Португалов и соавт. (1968, 1969, 1975) отметили, что СДГ, т. е. флавиновый фермент после кратковременного незначительного повышения (на 10%) в самом начале гипокинезии неизменно снижался и к 45-м суткам обездвиживания был ниже контроля на 41% и только к концу опыта возвращался к уровню контроля. Активность МДГ и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы ( $\alpha$ -КГЛДГ) часто была выше, чем у контрольных крыс; активность изоцитратдегидрогеназы менялась мало, хотя несколько и снижалась в период между 20-ми и 45-ми сутками опыта. В конце опыта к 60-м суткам все

эти три фермента по сравнению с контролем возростали: МДГ на 66%, ИзДГ на 50% и  $\alpha$ -КГЛДГ на 86%.

Как видно, происходят сложные изменения активности ферментов в разных участках цикла трикарбоновых кислот. Одни из дегидрогеназ (МДГ,  $\alpha$ -КГЛДГ, ИзДГ) возрастают, а такой важный фермент, как СДГ, теряет свою активность. Высказывается предположение, что снижение активности СДГ при гипокинезии нельзя связать только со структурными перестройками митохондрий, отмечаемыми при электронномикроскопических исследованиях мышц, так как другие ферменты повышают свою активность. Возможно, что в митохондриях мышц нарушается перенос электронов через мембрану митохондрий (Португалов В. В. и др., 1969, 1971, 1972).

Мы сделали попытку систематизировать характер изменений активности различных дыхательных ферментов, определяемых при гипокинезии у мышей и крыс в различных по типу скелетных мышцах (камбаловидной, икроножной и четырехглавой), которые были проведены В. В. Португаловым и его сотрудниками (1968—1975). Оказалось, что наиболее значительным изменениям подвергаются следующие важнейшие ферменты: снижается активность фосфоорилазы АиБ, падает активность НАДН<sub>2</sub>-дегидрогеназы, СДГ и резко падает ферментативная сила АТФ-азы (миофибрилл).

Из рис. 10 отчетливо видно, как меняется активность указанных ферментов, в частности происходят существенные нарушения активности ферментативных процессов, ответственных за интенсивность и характер биоэнергетических процессов в ткани. Обращает внимание тот факт, что наряду со снижением активности одних ферментов наблюдается и повышение активности других ферментов. Это может быть признаком, характерным для определенной интенсификации обмена в атрофирующихся мышцах (Григорьева В. А., Щукина Л. В., 1966; Гудлицка О., Гник П., Кучера И., 1968; Португалов В. В. и др., 1969, 1971, 1972, и др.).

Вместе с тем нам хотелось бы высказать некоторые соображения по поводу первичных путей синтеза энергии при гипокинезии. Обратимся к фактам. Выше было отмечено снижение гликогенолиза до 65% от исходного уровня в процессе гипокинезии (Барбашова З. И. и др., 1970). В то же время мышцах у крыс при 30-суточной гипокинезии происходит увеличение активности УДФГ-гликогенсинтетазы и увеличение ределенная реципрокность ферментативных реакций. С одной его синтеза. В этой связи обратим внимание на некоторые особенности течения гликолиза и гликогенолиза. Как известно, реакция первичного фосфорилирования глюкозы, катали-

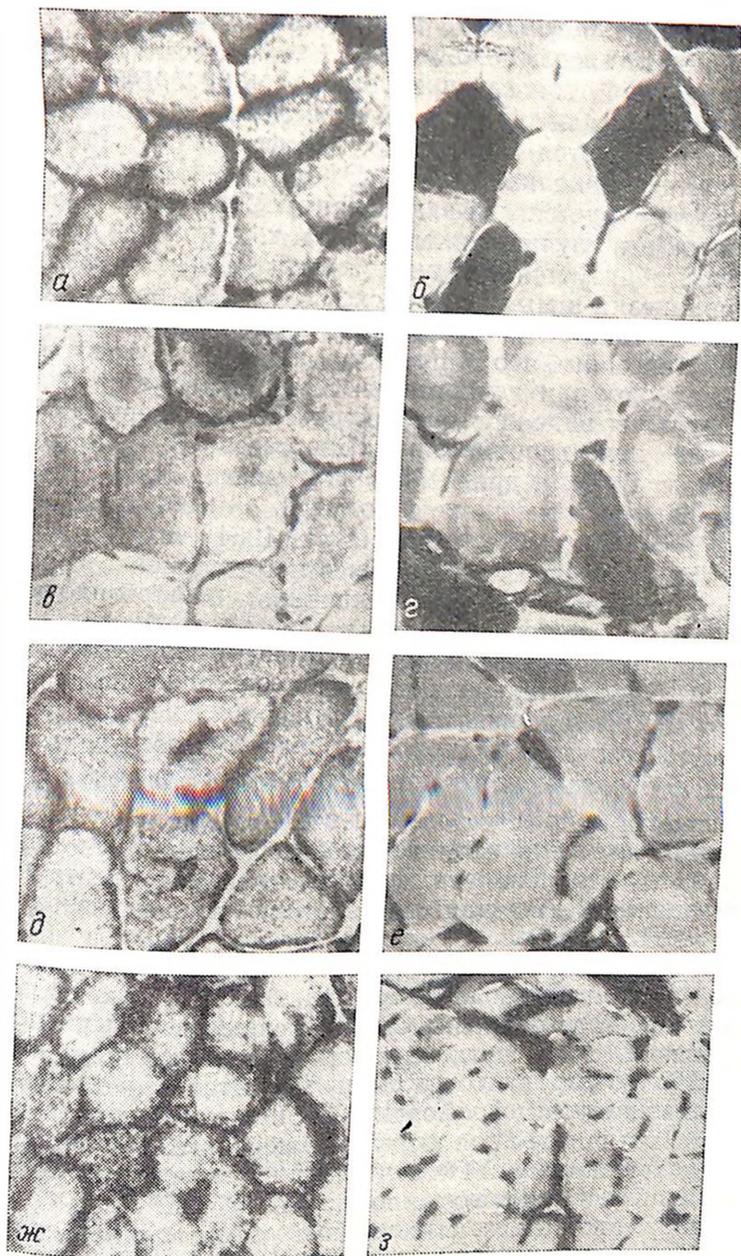


Рис. 10. Камбаловидная мышца. Формирование «волокон мишеней» в различные сроки гипокинезии. Распределение активности  $\text{NADH}_2$  — дегидрогеназы (а, в, д, ж) и миофибриллярной АТФ-азы (б, г, е, з) в мышечных волокнах контрольных крыс (а, б) и животных, находившихся в условиях гиподинамии в течение 15 (в, г), 30 (д, е) и 60 (ж, з) сут. Ув. а, б, в, г, д, е, ж — об. 20 гомаль VI, з — об. 10 гомаль IV (по В. В. Португалову и др., 1971).

зируемая гексокиназой при гликогенолизе, тормозится вследствие накопления глюкозо-6-фосфат и тем самым экономится эквивалент АТФ, так как при разрыве макроэргической межгексозной связи гликогена первичное фосфорилирование глюкозы обеспечивается неорганическим фосфатом. Иными словами, в ходе гликолиза (цикла Эмбдена — Меергофа — Парнаса) регенерируется два эквивалента АТФ, если используется глюкоза, а в случае гликогенолиза, т. е. при использовании гликогена, образуется три эквивалента АТФ. Следовательно, при гипокинезии в мышце происходит как бы «отказ» от этой более выгодной в энергетическом отношении реакции. Но этого мало. Напомним, что эта реакция первичного фосфорилирования глюкозы при гликогенолизе катализируется фосфорифилазой. Как мы видели выше, активность фосфорифилазы у крыс снижается при гипокинезии (Барбашова З. И. и др., 1970; Португалов В. В., и др., 1971). Интересно, что активность фосфорифилазы и в мышцах у голубей, иммобилизованных гипсовым корсетом (Vallgthan et al., 1964) также четко снижается. Вместе с тем хорошо известно, что именно через фосфорифилазу осуществляется важнейший нейроэндокринный контроль над гликогенолизом в системе катехоламины — аденилатциклаза — 3,5 цАМФ — фосфорифилаза-Б — фосфорифилаза-А. Следовательно, обнаруженное снижение гликогенолиза может быть показателем нарушения первичного звена энергетического обмена и ослабления с самого начала энергетически более выгодного направления его протекания, регулируемого гормонами через синтез циклической формы АМФ. Кроме того, известно, что и в обычных условиях гликолиза непрерывность окисления глюкозы обеспечивается частичным использованием АТФ для фосфорилирования гексоз и кругооборотом НАД.

Общая скорость процесса гликолиза в реальных условиях контролируется путем изменения активности ключевого фермента фосфофруктокиназы. Она же в свою очередь ингибируется АДФ,  $\text{CO}_2$ , продуктом реакции (фруктозо-1-6-дифосфатом) и неорганическим фосфором. При длительной гипокинезии в мышцах не происходит интенсивного, а главное систематического распада АТФ на АДФ и неорганический фосфор и образования  $\text{CO}_2$ , поэтому протекание этой реакции будет как бы притормаживаться. Это важный момент, и его следовало бы детально изучить при гипокинезии. Вместе с тем имеются данные и о снижении активности АЛД у животных (Михаилев Н. П. и др., 1968), а также у человека при 70-суточной гипокинезии (Иванов И. И. и др., 1969). Это будет способствовать меньшему катализируванию процесса перехода фруктофруктозо-1-6-дифосфат и 2-глицеральдегид-фосфат. Накопление же фруктофруктозо-1-6-дифосфата усилит катализ реакции, обеспечивае-

мой фосфофруктокиназой, т. е. в наиболее трудном в энергетическом отношении звене гликолиза. Таковы могут быть пути регуляции начальных этапов гликолиза при гипокнезии. Эти соображения интересно было бы проверить прямыми экспериментами в опытах на животных.

Выше были приведены факты о повышении активности изоцитратдегидрогеназы на 50%,  $\alpha$ -КГлДГ — на 86% и МДГ на 66% к концу 60-суточной гипокнезии (Португалов В. В. и др., 1968, 1969, 1973). В этой связи необходимо отметить, что реакция (в цикле Кребса) превращения цитрата в изоцитрат (через цисаконнат) является энергетически затруднительной, так как энергия активации этой реакции довольно высока (+2,04 ккал/мол) по сравнению с другими реакциями цикла Кребса (Малер Г., Кордес Ю., 1970). Поэтому в данной области создается первый перепад субстратов, необходимый для прямого течения процесса: концентрация цитрата в клетке в 5—15 раз превосходит содержание изоцитрата. Окисление же последнего представляет собой первую энергодающую реакцию цикла трикарбоновых кислот. Эта реакция тормозится НАДН (его избыток при интенсивной работе) и активируется АДФ и АМФ, т. е. теми продуктами, которые интенсивно и систематически не возникают при гипокнезии, так как нет распада АТФ.

Следовательно, при гипокнезии имеется предпосылка к еще меньшему образованию изоцитрата и, следовательно, для усиления возможности протекания дегидрирования должна постепенно нарастать активность изоцитратдегидрогеназы. Далее, нет необходимости доказывать особую значимость такого субстрата, как  $\alpha$ -кетоглутарат ( $\alpha$ -КГл), который является предпочтительным субстратом при реакциях окисления во время интенсивной работы, так как окисление его дает четыре эквивалента АТФ вместо обычных трех. При гипокнезии этого не происходит, и возникает избыток  $\alpha$ -КГл, что способствует усилению дегидрирования и повышению активности  $\alpha$ -КГлД. Возможно также и затруднение реакции дегидрирования (из-за недоступности НАД или коэнзима А) сопровождается «сбросом» накапливающегося  $\alpha$ -кетоглутарата в систему глутаминовой кислоты с фиксацией аммиака. Возможно, именно таким путем обусловлено детоксицирующее действие  $\alpha$ -КГл в процессах катаболизма и диссимиляции, усиливающихся при гипокнезии в мышечной ткани.

Последняя реакция цикла Кребса, подобна второй, имеет высокий энергетический барьер. Энергия активации этой реакции +6,69 ккал/моль (Малер Г., Кордес Ю., 1970). Вследствие этого равновесие реакции сдвинуто резко влево. Концентрация малата в клетке в 50—100 раз больше, чем содержание оксалоацетата. Правда, это предотвращает накопление оксалоацетата и ингибирование им СДГ, что обеспечивает

поступательный ход реакций во всем цикле и создает фонд малата, который может реализоваться в экстремальных условиях. В случае же гипокинезии стимуляции всего цикла трикарбоновых кислот не происходит, а возможно накопление малата в этом наиболее трудно проходимом месте реакций происходит еще в большей степени. Отсюда определенное повышение активности МДГ для дегидрирования этого субстрата на текущие нужды в организме. Но возможно, что все же определенная часть малата переходит этот энергетический барьер, превращаясь в ЩУК, а та в свою очередь ингибирует СДГ. Это своеобразное «ЩУК-овое торможение» вообще характерно в состояниях перехода клеток к режиму экономии энергетических ресурсов, когда нет оперативных систематических потребностей. По-видимому, этот процесс также имеет место, о чем мы уже говорили при изучении дыхания митохондрий.

Особого внимания заслуживает отмеченное при гипокинезии существенное снижение в мышцах у крыс активности СДГ (Португалов В. В. и др., 1969, 1970, 1971). Как известно, окисление сукцината в фумарат — это единственная в цикле трикарбоновых кислот реакция, осуществляемая дегидрогеназой с ФАД в качестве активного центра. Эта реакция не зависит от конкуренции других субстратов за НАД. Поэтому сукцинат может монополизировать дыхательную цепь и окисляться в цикле Кребса с наибольшей скоростью (Ленинжер А., 1966). В ходе превращения сукцината образуются два эквивалента АТФ вместо трех, как это имеет место при окислении других субстратов. Поэтому в условиях некоторого снижения конечного акцептора электронов кислорода (при интенсивной работе мышц), когда именно этот фактор может лимитировать общую скорость превращений в цикле Кребса, использование сукцината клеткой становится не экономным и, следовательно, невыгодным. Если же кислорода достаточно, то вследствие высокой скорости процесса окисления сукцината получается большой выход АТФ за единицу времени, чем при окислении других субстратов НАД-зависимых дегидрогеназ (Chance В. et al., 1956; Chance В., 1957). Отсюда можно полагать, что при интенсивной аэробной работе использование сукцината позволит клетке поднять мощность процесса в ущерб КПД. Наконец, в восстановительном периоде после очень интенсивной работы и нехватке кислорода в мышцах из-за его интенсивного потребления предпочтительное окисление сукцината позволит быстрее пополнить фонд недостающей АТФ и снабдить энергией реакции синтеза. При гипокинезии же этого периодически не происходит. Очень важной особенностью этой реакции окисления сукцината в фумарат является то, что в ней отсутствует перепад свободной энергии. Энергия ее активации равна нулю (Малер Г., Кордес Ю., 1970). Благодаря

этому реакция одинаково легко протекает в прямом и обратном направлениях. Хорошо обратима и следующая реакция превращения фумарата в малат, особенно если учесть тенденцию к накоплению малата в клетке.

Все сказанное показывает, что окисление сукцината, т. е. его дегидрирование СДГ — это быстрая реакция срочной мобилизации энергии при сравнительно небольших, но систематических потребностях в энергии, которая может быть выдана в течение коротких периодов отдыха во время обычной мышечной деятельности в течение дня, проводимой, как правило, периодически. Понятно, что когда такие систематические запросы на ресинтез АТФ отсутствуют или резко снижены, то нет необходимости в поддержании достаточной активности СДГ, и она инактивируется. Последнее мы действительно и наблюдаем при длительной гипокинезии в мышцах у животных.

Таковы в самых общих чертах изменения ферментативной активности биоэнергетических процессов при длительной гипокинезии. В свете сказанного представляют интерес данные, характеризующие эти процессы с точки зрения микроструктурных изменений в тканях.

#### **4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ**

В этом разделе работы мы приведем результаты комплексного эксперимента на одной и той же модели гипокинезии (Коваленко Е. А. и др., 1975), а также проанализируем ряд интересных литературных данных об особенностях микроструктурных изменений в тканях и клетках у животных при гипокинезии (Португалов В. В. и др., 1971, 1973, 1975; Старостин В. И. и др., 1970; Рохленко К. Д., 1975, 1977; Романов В. С., 1975, 1977, и др.). В комплексном эксперименте, проведенном на 2000 белых крысах и состоящем из многих серий опытов, изучалось влияние гипокинезии продолжительностью до 100—120 сут. На единой модели создания гипокинезии в строго одинаковых условиях содержания животных в течение всего опыта (кормления, ухода, уборки помещения и др.) различными специалистами проводились многоплановые исследования физиологических, биохимических и морфологических показателей (Коваленко Е. А., Маилян Э. С., Пополов В. Л., Галушко Ю. С., Прохончуков А. А., Кондратьев Ю. И., Колесник А. Г., Казарьян В. А., Морозова Р. С., Севрова Л. В., Ряжский А. В., Потапов А. Н., Романов В. С., Пищик В. Б., Гринберг Л. Н., Тихонова Г. П., Долгун З. С., 1975). На части этих и ряде других экспериментальных животных были изучены и ультраструктурные изменения в тканях скелетной мышцы бедра, в миокарде и печени и прежде всего

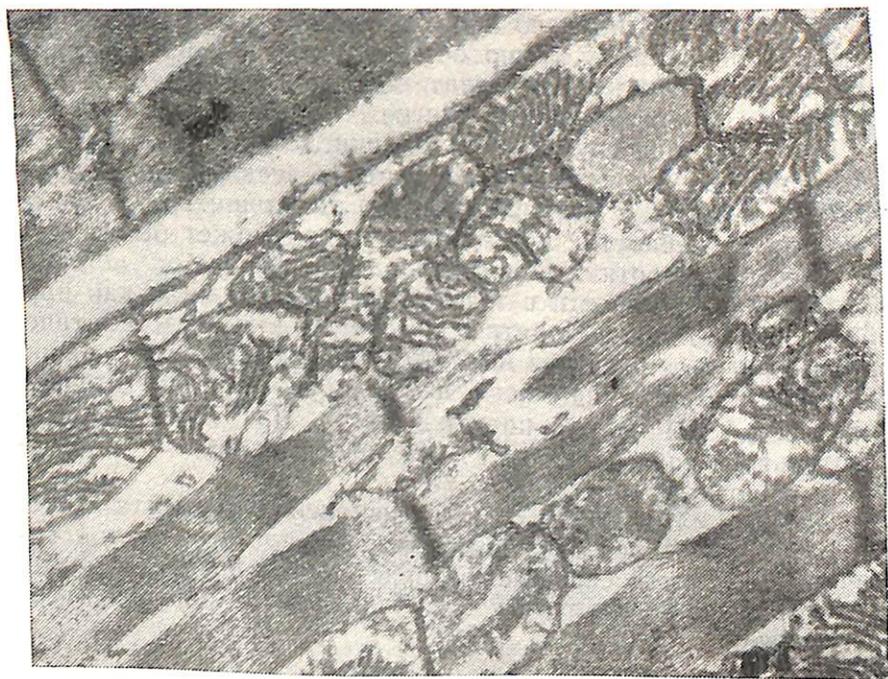


Рис. 11. Опыт на крысе.

Гипокинезия 14 сут. Часть поперечно-полосатого мышечного волокна. Митохондрии с неправильным расположением крист и с многочисленными участками просветления. Очаги просветления вокруг саркоплазмы (по К. Д. Рохленко, 1977).

в органеллах клеток, ответственных за энергетический обмен, т. е. в митохондриях.

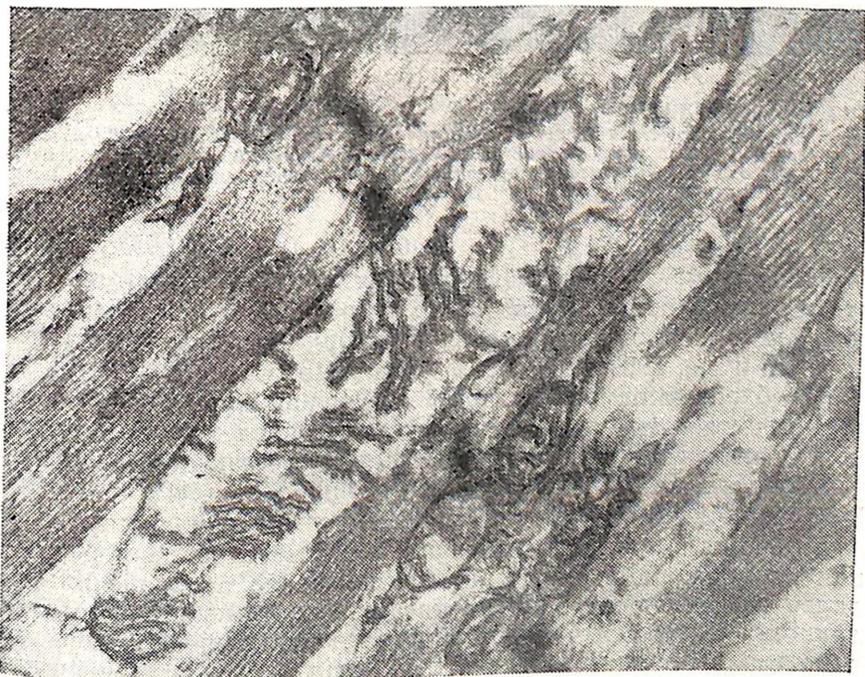
Электронно-микроскопические исследования, проведенные В. В. Португаловым, К. А. Рохленко, Р. С. Морозовой и В. С. Романовым, выявили существенные изменения.

На рис. 11 и 12 показаны участки поперечно-полосатого мышечного волокна из мышцы бедра крысы на 14-й день гипокинезии (Рохленко К. А., 1977). Видно, что даже в эти начальные сроки **гипокинезии матрикс** ряда митохондрий просветлен. Количество крист снижено, рисунок их часто смазан. Наблюдается набухание митохондрий с разрывом не только внутренней, более хрупкой мембраны, но и нарушение наружной, плотной мембраны митохондрий.

На 30-е сутки опыта (рис. 13) наблюдается резкий полиморфизм в динамике структуры митохондрий. Наряду с остальными нормальными митохондриями часто встречаются митохондрии с усилением плотности упаковки крист и осмиофильным матриксом с нарушением правильности расположения крист. Во многих митохондриях, напротив, отмечается дальнейшее просветление матрикса, остаточные фрагменты

крист неправильной формы или даже полное разрушение внутренней и наружной мембран. Явно видна массовая деструкция митохондриального аппарата в мышцах с отдельными явлениями регенераторных тенденций в митохондриях, стремящихся компенсировать структуры, на которых должны протекать основные биоэнергетические процессы в клетках.

В более поздние сроки (через 90—100 сут) гипокинезии наряду с регенераторными процессами отмечалось и дальнейшее прогрессирование тех же явлений. Митохондрии часто становятся более крупными, овальной формы. Внутри отмечается явное просветление, вызванное набуханием. Кристы без четкой ориентации расположены редко, между ними большие участки просветления. Контуры оболочек мембран митохондрий часто выражены не четко, имеются разрывы наружных оболочек, пустоты. Общая картина явно свидетельствует о выраженных изменениях в структурах, обеспечивающих энергообмен ткани. Происходит постепенная деструкция этих структур, ослабление их четкой компоновки и, что особенно важно, уменьшение объема и целостности внутренних мембран (крист).



*Рис. 12.* Спыт на крысе. Гипокинезия 14 сут. Часть поперечно-полосатого мышечного волокна. Митохондрия овальной вытянутой формы, набухшая с сильно просветленным матриксом и множественными пустотами; разрыв оболочки митохондрии. Ув. 100 000 (по К. Д. Рохленко, 1977).



*Рис. 13.* Опыт на крысе.

Гипокинезия 30 сут. Часть мышечного волокна. Полиморфные митохондрии с различным расположением крист неправильной формы. Очаги просветления матрикса вплоть до полного просветления митохондрий и разрушение их оболочек. Ув. 70 000 (по К. Д. Рохленко, 1977).

Напомним, что в аналогичном эксперименте и примерно в эти же сроки происходило наиболее резкое нарушение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (Коваленко Е. А. и др., 1969, 1970, 1975; Маилян Э. С. и др., 1970).

Необходимо отметить, что на изменения митохондриального аппарата в тканях при гипокинезии определенное влияние может оказывать реакция животных, возникающая в первый период гипокинезии, примерно в течение первых 10—14 дней. В это время животные возбуждены, интенсивно стараются высвободиться из клетки-пенала. Имеет место явная стрессорная реакция, наиболее выраженная именно в начале опыта, далее она снижается, что подтверждается имевшим место в данном эксперименте повышением в крови кортикостероидов и катехоламинов (Казарьян В. А. и др., 1970); изменениями в структурах гипоталамуса и надпочечников (Португальских В. В. и др., 1971, 1975), а также аналогичными данными других авторов (Колпаков М. Г., 1970; Калита Н. Ф., 1977). Естественно, что в этот период, а иногда и в более поздние сроки наблюдается интенсификация газообмена и энергети-



Рис. 14. Участки миокардиальных клеток крысы после 30-суточной гипокинезии (видно неравномерное набухание митохондрий — М и дезорганизация крист в осmioфильном матриксе). Ув. 15 000.

ческого обмена. Кроме того, мы уже говорили о том, что в соответствии с законом Рубнера у отстающих в росте и массе тела крыс при гипокинезии газообмен выше, чем в контроле. Это явление находит подтверждение и в увеличении количества митохондрий в разных тканях, в том числе и в скелетных мышцах и миокарде при гипокинезии (Португалов В. В., 1969; Романов В. С., 1975, 1977; Рохленко К. Д., 1975, 1977).

Детальное исследование ультрамикроструктуры миокарда на более поздних сроках гипокинезии выявило четкие деструктивные изменения в митохондриях. Происходило их набухание, частичный лизис крист и изменения плотности митохондриального матрикса. Эти изменения были одинаково выражены в стенке левого и правого желудочков сердца. Особенно отчетливо они наблюдались на более поздних сроках гипокинезии (на 30-й и 120-й день) (рис. 14 и 15). Локализация этих нарушений в матриксе и на кристах митохондрий указывала на возможность некоторых изменений, происходящих в энергетическом обмене сердечной мышцы (Португалов В. В., 1969а, 1973; Митин К. С., 1965), так как именно в этих образованиях находятся дыхательные ферменты. Кроме того, на-

хондрий уже не встречались. В четырехглавой мышце было обнаружено большое число митохондрий с резко деформированным строением. Некоторые из них полностью потеряли кристы и представлены одной наружной мембраной и прозрачным внутренним содержимым. Между мифибриллами располагались митохондрии длиной в два и более саркамера. Однако наряду с измененными часть митохондрий полностью сохраняла свое нормальное строение. Через 30—45 дней иммобилизации количество митохондрий в мышцах становилось значительно меньше. Многие из них имели обычное строение и лишь в отдельных участках были вакуоли и содержались пустоты. Примечательно, что в эти периоды встречалось много лизосом, которые, как известно, могут способствовать разрушению клеточных элементов, в том числе митохондрий. Это очень важное обстоятельство и на него следует обратить особое внимание. Есть основания думать, что процессы аутолиза, связанные с ферментами лизосом, здесь активируются, что может вести и к нарушению структуры, и к уменьшению числа митохондрий. В конце 2 мес гипокинезии митохондрии, которых было явно меньше, чем ранее, были крайне полиморфны, часть их вакуолизирована, во многих из них отмечалось наличие округлых плотных гранул. Под сарколеммой регулярно встречались лизосомы и большое количество разной величины и формы цистерн.

Авторы этих исследований подчеркивают, что изменения в мышцах, как красных (камбаловидная), так и в смешанных (икриночная и четырехглавая) наступают весьма рано, буквально с первых дней гипокинезии. Одной из наиболее уязвимых органелл клетки является митохондрия и, кроме того, примерно через месяц иммобилизации происходит четкое нарастание числа лизосом (Португалов В. В., Рохленко К. Д., 1977). Из сказанного следует, что в митохондриальном аппарате и особенно в кристах митохондрий в процессе длительной гипокинезии происходят существенные изменения, обусловленные, по-видимому, нарушениями наиболее фундаментальных сторон биоэнергетики.

Патогенез биоэнергетических сдвигов при гипокинезии в самых общих чертах можно представить в следующей последовательности. При длительной гипокинезии, когда животное постепенно привыкает к фиксации, значительно снижены активные мышечные сокращения. При этом систематически не образуются необходимые количества АДФ и не происходит стимуляции потребления  $O_2$  в должном объеме. Возникает как бы детренированность этого биоэнергетического процесса в мышцах. Поэтому у гипокинетических животных при добавлении к их митохондриям АДФ дыхание уже не идет столь интенсивно, а при замедленном ресинтезе АТФ уже не происходит и столь четкого, как в контроле, замедления дыхания.

Дыхательный контроль протекает более вяло и слабо. Мы действительно наблюдали это явление на полярограммах потребления  $O_2$  митохондриями в 3-м и 4-м метаболическом состоянии.

Необходимо обратить внимание еще на одну из возможных причин нарушения дыхания и фосфорилирования в митохондриях. Энергия переноса электронов по цепи дыхательных переносчиков может использоваться митохондрией либо на фосфорилирование АДФ и превращение ее в АТФ, либо для накопления ионов  $Ca^{2+}$  и фосфата внутри митохондрий, причем в том же количестве, в котором ионы  $Ca^{2+}$  и фосфор содержатся в гидроксилатаптите, т. е. в основном минеральном веществе костей и других обызвествленных тканей в организме. Особенно важно то, что если в митохондриях идет накопление  $Ca^{2+}$  и фосфора, то это тормозит процесс фосфорилирования АДФ и синтез АТФ. Энергия переноса электронов может тратиться только на перенос  $Ca^{2+}$  или на синтез АТФ. Это важнейший постулат современной биоэнергетики (Ленинжер, А., 1974). Он постулирует, что если добавить в среду с митохондриями, содержащую фосфат, ионы  $Ca^{2+}$  в растворе, то фосфорилирование их резко ингибируется. В то же время хорошо известно, что во время гипокинезии идет выход кальция из костей, несущих значительно меньшую нагрузку. Возрастает содержание кальция в крови, а следовательно, и в ряде тканевых сред. Повышение ионов  $Ca^{2+}$ , по-видимому, также может определенным образом способствовать разобщению окислительного фосфорилирования при гипокинезии. Это тем более вероятно, что количество кальция и фосфора, проникающих в митохондрии в этих случаях, такое же, как и в кристаллах гидроксилатаптита в костях. Очень важно также, что состав гранул, возникающих при этом в митохондриях, очень близок по составу к гидроксилатаптиту. На это обстоятельство еще мало обращено внимания при изучении взаимосвязей между процессами биоэнергетики и нарушениями кальциевого обмена, имеющими место при гипокинезии в организме. Очевидно, что это также может быть одной из существенных причин, нарушающих процессы тканевой биоэнергетики.

### **5. ГАЗООБМЕН ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ ВО ВРЕМЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАГРУЗОК**

У человека при гипокинезии происходит снижение основного обмена и, как установлено на животных, нарушается качество процессов биологического окисления в тканях. Естественно, возникал вопрос как изменится газообмен при различных функциональных нагрузках, позволяющих оценивать резервные возможности энергетического обмена при гипокинезии. Имеется ряд сведений, говорящих о некотором измене-

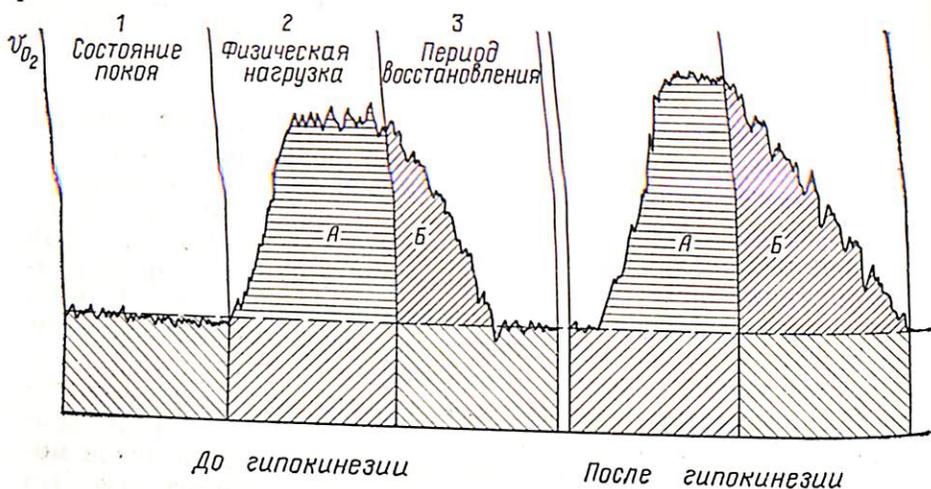


Рис. 17. Изменение потребления кислорода при физической нагрузке до и после гипокинезии.  $V_{O_2}$  — величина потребления кислорода; А — прирост работы (кислородный долг); Б — избыточное потребление  $O_2$  после работы.

нии газообмена при нагрузочных пробах во время гипокинезии, вызванной пребыванием в ограниченном пространстве (Иванов Д. И. и др., 1963; Кузнецов А. Г. и др., 1963; Катковский Б. С., 1966; Какурин Л. И., 1968; Панферова Н. Е., 1973, и др.).

Косвенным доказательством ухудшения кислородного режима и детренированности сердечно-сосудистой системы после пребывания в камере малого объема является значительное учащение пульса и повышение артериального давления в ответ на физическую нагрузку по сравнению с исходными показателями (Иванов Д. И. и др., 1963; Кузнецов А. Г., 1963; Панферова Н. Е., 1973). Однако эти данные не могут полностью вскрыть характер изменений газообмена, так как между количеством потребляемого  $O_2$  и частотой пульса далеко не всегда существует строгая корреляция и особенно когда имеет место влияние на гемодинамику клиностатической позы человека.

На рис. 17 показана типичная кривая изменения записи потребления  $O_2$  в случае регистрации этого показателя в динамике при физических нагрузках. Видно, что сразу же в начале работы потребление  $O_2$  повышается, а затем стабилизируется на каком-то новом уровне. После прекращения работы эта кривая вновь опускается до исходного уровня. Характер кривой и площадь, ею очерчиваемая, позволяют получить ценную информацию, в которой надо различать следующие составляющие:

— прирост потребления  $O_2$  (сверх уровня покоя) непосредственно во время самой работы (площадь А на рис. 17);

— избыточное потребление  $O_2$  в период восстановления после окончания работы — это кислородный долг (площадь В);

— кислородный запрос, т. е. сумма двух первых величин (А + В);

— «коэффициент восстановления» (КВ), т. е. отношение прироста  $O_2$  непосредственно во время работы к кислородному долгу (А : В);

— используют еще и показатель расхода  $O_2$  на единицу работы (мл  $O_2$ /кгм), т. е. отношение кислородного запроса человека в миллилитрах к общему количеству проделанной работы. Величина этого показателя, как и КПД, характеризует экономичность работы данного человека;

— информативен и показатель КПД, т. е. отношение количества энергии, превращающейся при мышечной деятельности в механическую работу к общему количеству освобождающейся при этом энергии (Бейнбридж Ф. А., 1927).

Иногда учитывают еще и такой показатель, как время восстановления потребления  $O_2$  после физической нагрузки. Чем более человек тренирован, тем это время короче. Наконец, заслуживает внимания и «оценочное время», т. е. полупериод адаптации. Время, когда нарастающее потребление  $O_2$  достигает половины своего уровня. Оно характеризует как бы скорость процессов вработываемости, а второе «оценочное время» — это полупериод восстановления, т. е. когда потребление  $O_2$  снижается наполовину после наивысшего уровня вследствие окончания работы. Этот период характеризует скорость восстановления процесса газообмена (Бейнбридж Ф. А., 1927; Белау Ф., 1959; Беркович Е. М., 1964, и др.). Особенно показателен «коэффициент восстановления» — этот параметр является объективным критерием качества процессов регулирования потребления  $O_2$  у человека при физической нагрузке или при ее резком снижении.

Изменение газообмена при физической работе во время гипоккинезии изучалось на человеке в работах ряда отечественных авторов (Какурин Л. И., Катковский Б. С., 1963, 1966; Пан-Какурин Л. И., 1964, 1967, 1968; Катковский Б. С., 1966; Панферова Н. Е., 1973; Шульженко Е. Б., 1975, и др.). Приведем некоторые примеры из этих работ. У 10 мужчин, находившихся в течение 22 сут в кресле в закрытой камере, после опыта наблюдалось снижение количества выполненной работы с 3030 до 2544 кгм, т. е. на 16%, а кислородный долг возрос с 881 до 970 мл  $O_2$ , т. е. в среднем на 10%. Снижился коэффициент восстановления с 4,36 до 3,58, т. е. на 18%. Время восстановления потребления  $O_2$  увеличилось с 3 мин 7 с до 4 мин 51 с, т. е. на 56%. Как видно, даже без постельного режима, а

только пребывание в кресле вызвало определенные, правда, не очень резкие изменения газообмена.

При 20-суточном пребывании в постели наблюдались более выраженные изменения (Какурин Л. И., 1968; Катковский Б. С., 1966).

Все обследуемые в этом опыте субъективно отмечали, что физическая нагрузка, состоящая в стократном подъеме их на ступеньку, переносится значительно тяжелее и с большим напряжением, чем до опыта. Количество работы было примерно таким же, как и до опыта. Однако кислородный запрос на ее выполнение увеличился на 46%. Характерно, что прирост потребления  $O_2$  непосредственно во время работы, выполняемой после гипокинезии, увеличился меньше, чем кислородный долг, который возрос в 2 раза. Важно, что к 10-му дню после опыта еще не наблюдалось восстановления кислородного долга до исходного уровня. Расход  $O_2$  на единицу работы увеличился на 50%. Коэффициент восстановления снизился на 34%; на 10-й день после опыта этот показатель оставался еще сниженным.

Следовательно, даже сравнительно небольшой период гипокинезии в постели вызывает весьма существенные изменения газообмена при выполнении физической работы. Увеличение потребления  $O_2$  на единицу работы заставляет думать, что эта работа после гипокинезии требует значительно большего напряжения функции внешнего дыхания, сердечно-сосудистой и других систем. Одной из причин этого может быть нарушение качества окислительных процессов в тканях, о чем говорит высокая цена одного килограмметра работы по  $O_2$ .

Следующая серия исследований показывает, что причина наблюдающихся изменений в кислородном обеспечении организма заключается именно в гипокинезии. Здесь в течение 20 сут постельного режима строго в положении лежа проводился комплекс тренирующих строго в положении лежа проводимых показателей после этого опыта не удалось наблюдать существенного ухудшения кислородного обеспечения организма. Напротив, такой важный показатель, как коэффициент восстановления, здесь даже немного увеличился (с 3,97 до 4,15). Аналогичные данные приводит также Б. С. Катковский (1966).

В работе Тейлора и соавт. (Taylor et al., 1949) изучался газообмен при 30-минутной ходьбе на третбане со скоростью 4 км/ч у 6 мужчин после месячного пребывания в постели. Хотя обследуемые и переносили физическую нагрузку тяжелее, чем до опыта, у них не удалось обнаружить повышения потребления  $O_2$  при исследовании отдельных проб выдыхаемого воздуха. Забор этих проб делался на последних минутах ходьбы на третбане. В этих опытах не проводилось непрерывного изучения динамики потребления  $O_2$ , которое особенно

важно при таких исследованиях, поэтому кислородный долг здесь мог и не учитываться полностью. Однако при повышении скорости бега до 7 км/ч, а также увеличении угла наклона дорожки тротуара, потребление  $O_2$  во время бега после постельного режима несколько уменьшилось (на 0,4 л), кислородный долг возрос с 9,9 до 10,8 л, а кислородный запрос в целом увеличился с 13,6 до 14,1 л. При условии, что в обоих случаях работа была одинаковой, указанные факты свидетельствуют об уменьшении КПД, т. е. об ухудшении экономичности работы. Если же по приведенным Тейлором и соавт. (1949) таблицам подсчитать относительную кислородную задолженность, т. е. показатель, подобный описанному выше коэффициенту восстановления, то результаты его данных будут весьма убедительно доказывать те же закономерности, которые были установлены методом непрерывной регистрации потребления  $O_2$  Б. С. Катковским (1966) и Л. И. Какуриным (1968).

Итак видно, что во всех этих случаях удовлетворение кислородного запроса в большей степени идет не во время самой работы, а за счет кислородного долга. Следовательно, быстрая оперативная перестройка систем, обеспечивающих нужды организма в кислороде при работе нарушается.

Рассматривая некоторые стороны механизма снижения работоспособности при гипокинезии, следует обратить внимание и на точку зрения Гревелайна и соавт. (Graveline D. E. et al., 1961). Они считали, что главной причиной, вызывающей снижение устойчивости организма к физической работе при гипокинезии в постели или при пребывании в иммерсионной среде, является не уменьшение мышечной работы, а снижение действия **гидростатического давления столба крови**. Ясно, что последнее невозможно предотвратить при помощи физических упражнений, если они проводятся в строго горизонтальном положении. Эти выводы были сделаны на основании 2-недельной гипокинезии в постели, во время которой обследуемые выполняли в строго горизонтальном положении «определенные физические упражнения». Очевидно, эти упражнения были просто недостаточными. В опытах Б. С. Катковского (1966) и Л. И. Какурина (1968) физическая тренировка существенно улучшала возможность совершения работы и почти полностью сохраняла кислородный баланс и газообмен.

Следовательно, снятие гидростатического давления столба крови не является главной причиной ухудшения работоспособности и нарушения газообмена при мышечной нагрузке во время гипокинезии. Об этом же говорят и данные N. C. Vickershead и соавт. (1964), в которых показано, что физические упражнения, выполняемые во время постельного режима, сохраняют исходную устойчивость к работе и кислородный запрос, но не предупреждают ухудшения ортостатической устойчивости. Следовательно, действие гидростатики вряд ли само

*по себе* влияет столь существенно на возможности изменений газообмена и энергообмена при гипокинезии. Однако полнотой этот вопрос не выяснен и особенно с точки зрения изучения газообмена и тканевых окислительных процессов в отдельных регионарных областях нижней и верхней частей тела. По-видимому, изучение непосредственно динамики кислорода в тканях и оксигенотопографии организма могло бы помочь вскрыть еще не известные ранее механизмы. Об этом говорят данные изучения  $P_{O_2}$  в тканях при ортостазе после гипокинезии (Ряжский А. В., 1972).

Для более углубленного выяснения состояния газообмена при гипокинезии во время функциональных нагрузок было необходимо изучение этого показателя на животных. Серия опытов проводилась на 90 подопытных и 62 контрольных крысах, которые находились в гипокинетических клетках-пеналах 100 сут, в тех же условиях содержания и ухода, как и упомянутые ранее. На 60-й и 100-й день гипокинезии, а также на 30-й и 60-й день после ее окончания определяли предельное время плавания животных с грузом (15% от массы тела) в воде температуры  $35^{\circ} \pm 1^{\circ}C$ , а также исследовалась способность к статической нагрузке, т. е. предельное время удержания на вертикальном шесте с поперечными насечками. У этих же животных исследовался газообмен при плавании по оригинальной методике, разработанной Ю. С. Галушко (1972).

Было установлено, что способность к динамической и особенно к статической нагрузке у крыс под влиянием гипокинезии снижалась крайне резко. Время выполнения динамической нагрузки (время плавания) на 60-й день гипокинезии составило 30%, а на 100-й день — всего 15,5% от времени плавания контрольных животных. Время переносимой статической нагрузки составляло всего 17 и 2,65% по сравнению с контролем. Удлинение периода гипокинезии существенно усугубляло возникшие нарушения и приводило к резкому снижению рабочего потенциала животных, при этом статическая работоспособность страдала в большей степени, чем динамическая. Существенные данные получены и при выяснении сроков восстановления утраченной работоспособности крыс после гипокинезии. На 30-й день после прекращения гипокинезии время переносимости динамической нагрузки составило 74%, а на 60-й день — 96,4% по сравнению с контролем. Еще более медленно в те же сроки восстанавливалась и способность к статической нагрузке. В те же сроки восстановительного периода она равнялась 46,8 и 73% статической нагрузки контрольных животных. Та работоспособность не была еще восстановлена.

Прирост потребления  $O_2$  у крыс при плавании на 60-й день гипокинезии составил 137,5% своей исходной величины, а у контрольных — 101%. О нарушении кислородного баланса у

подопытных крыс свидетельствовало и увеличение кислородного долга на 202,2% и кислородного запроса на 82% по сравнению с контролем. При этом увеличение кислородного запроса покрывалось в основном за счет кислородного долга. О снижении способности к выполнению физической нагрузки свидетельствовало также уменьшение коэффициента восстановления, который составил 45,6% по сравнению с контролем.

Еще более существенные изменения происходили в кислородном балансе организма у крыс при плавании на 100-е сутки гипокинезии. В этот период у крыс с обычным режимом двигательной активности по сравнению с 60-м днем гипокинезии отмечалось даже некоторое увеличение потребления  $O_2$  при нагрузке, которое сочеталось с уменьшением кислородного долга и запроса при возрастании коэффициента восстановления. Это может свидетельствовать об улучшении регуляции кислородного баланса организма, о его большей экономичности, а также с способностях более крупных животных выдерживать более значительные нагрузки. Данное заключение полностью соответствует результатам, полученным при определении предельного времени плавания контрольных крыс с грузом. Так, продолжительность плавания контрольных крыс возросла с 280 с (60-е сутки опыта) до 340 с (100-е сутки опыта).

Следовательно, в контроле животные становились более выносливыми, в то время как прирост потребления  $O_2$  при плавании на 100-е сутки у гипокинетических крыс был на 34,6% выше, чем у контрольных. Уменьшение прироста потребления  $O_2$  с 54,1% (60-е сутки опыта) до 34,6% (100-е сутки опыта) при плавании у подопытных крыс тем не менее не свидетельствовало об улучшении кислородного баланса организма и лучшей переносимости нагрузки. Основная тяжесть по ликвидации последствий физической нагрузки приходилась на период после работы. Кислородный долг у подопытных крыс на 100-е сутки опыта был на 567,4%, а кислородный запрос на 129,3% выше, чем у контрольных. Об ухудшении структуры газообмена отчетливо свидетельствовало дальнейшее уменьшение коэффициента восстановления (до 20,1% по сравнению с контролем). Приведенные результаты указывают на резкое снижение физической работоспособности после гипокинезии и одновременно на значительное нарушение кислородного баланса организма у «гипокинетических» крыс при нагрузке, причем тяжесть этих нарушений с удлинением сроков гипокинезии прогрессивно возрастала.

В этих же сериях опытов был определен период, необходимый для восстановления нарушений кислородного баланса у подопытных животных после 100-суточной гипокинезии. Газообмен определяли на 30-е и 60-е сутки восстановительного периода. Продолжительность плавания подопытных крыс без

груза была такой же, как в контроле. Показатели газообмена при нагрузке у подопытных крыс в эти периоды сравнивали с величинами, полученными на 100-й день опыта у контрольных животных.

Прирост потребления  $O_2$  при нагрузке на 30-й день после 100-суточной гипокинезии был на 43,2% выше, чем у контрольных животных. Кислородный долг уменьшился с  $23,3 \pm 0,6$  (100-й день опыта) до  $6,53 \pm 0,56$  мл/кг·мин, что тем не менее было на 86,5% выше, чем в контроле. Наряду с уменьшением кислородного долга отмечалось снижение и кислородного запроса с  $46,7 \pm 1,0$  (100-й день опыта) до  $31 \pm 1,4$  мл/кг·мин, что было выше на 51,9%, чем в контроле. Об улучшении кислородного баланса организма свидетельствовало также возрастание коэффициента восстановления с 0,99 (100-й день опыта) до 3,88, что составляло 70% его величины в контрольных исследованиях. Еще более существенные изменения произошли к 60-м суткам восстановительного периода. Прирост потребления кислорода при плавании у подопытных крыс в этот период был только на 7,5% выше, чем в контроле. Это сопровождалось большим, чем на 30-е сутки, снижением кислородного долга и запроса, которые отличались от контроля на 24,5 и 12,6% соответственно. Коэффициент восстановления в данном случае увеличивался до 92% величины его в контроле.

Таким образом, через 2 мес после 100-суточной гипокинезии показатели кислородного баланса организма у подопытных крыс при нагрузке приближались к таковым у контрольных животных, однако не достигали их. По мере нормализации кислородного обеспечения организма у подопытных крыс постепенно восстанавливалась и способность к предельной динамической и статической нагрузке.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что длительное пребывание крыс в состоянии гипокинезии приводит к детренированности организма и ухудшению его кислородного обеспечения при физической нагрузке. Снижается экономичность работы и ухудшается регуляция кислородного баланса организма при физической нагрузке, так как кислородный запрос удовлетворяется в основном за счет кислородного долга, т. е. не во время работы, а после нее.

Изменения баланса кислорода у крыс, подвергшихся гипокической нагрузке. Это может быть связано, с одной стороны, с теза АТФ, а с другой — с некоторыми нарушениями систем доставки  $O_2$  к этим тканям.

Таким образом, складывалось впечатление, что баланс потребления и доставки кислорода у «гипокинетических» животных при физической нагрузке становится лимитирующим фактором для ее выполнения. Такое явление, очевидно, мо-

жет быть связано как с нарушением в системе доставки  $O_2$  к тканям, так и с нарушением процессов утилизации  $O_2$  в самой ткани. Кроме того, необходимо отметить, что при гипокнезии происходит снижение кислородной емкости тканей. Это было показано в работе З. И. Барбашовой и соавт. (1970). В икроножных мышцах у крыс после 30-дневной гипокнезии было установлено снижение содержания миоглобина с  $3,7 \pm 2$  до  $3,0 \pm 0,1$  мг/г ткани ( $P < 0,02$ ). Следовательно, запасы  $O_2$  в тканях мышцы в случаях экстренной мобилизации при интенсивной работе будут снижены. Следовательно, и системы доставки (гемодинамика) и запасы  $O_2$  в тканях при гипокнезии, как видно, снижаются. Однако наряду с этим, как мы видели ранее, ухудшается и утилизация  $O_2$  в тканях.

Возникает естественный вопрос. За счет чего ограничиваются процессы синтеза энергии после гипокнезии? За счет недостаточной доставки или за счет несовершенного, нарушенного качества биологического окисления? Для решения этого была поставлена проба с острой гипоксической гипоксией, так как она предъявляет высокие требования к транспорту  $O_2$ . Оказалось, что во время подъема до высоты 12 км (скорость подъема 40 м/с) остановка дыхания у «гипокинетических» крыс происходила на  $244 \pm 22,3$ , а у контрольных на  $254 \pm 17,4$  с, а прекращение сердечной деятельности возникало на  $284 \pm 21,6$  и  $307 \pm 38,2$  с соответственно, причем эти различия статистически были недостоверны ( $P < 0,1$ ). Примерно такая же картина была установлена и при гипоксической гипоксии, развивавшейся более медленно в герметических эксикаторах. В этом случае остановка дыхания у гипокинетических животных произошла в среднем на  $300 \pm 18$  мин, а у контрольных на  $240 \pm 30$  мин. Это различие также не было достоверно. Необходимо подчеркнуть, что на протяжении почти всей нарастающей гипоксии потребление  $O_2$  у гипокинетических крыс было больше, чем у подопытных (Галушко Ю. С., 1972; Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975). Эти данные свидетельствуют о том, что вся система транспорта  $O_2$  по кислородному каскаду от атмосферы к тканям при гипоксических пробах после гипокнезии страдает незначительно. В опытах же с интенсивными мышечными нагрузками (плавание, удержание на шесте) важна не только доставка и даже не просто утилизация  $O_2$ , а главным образом сохранение эффективного процесса сопряжения фосфорилирования с биологическим окислением в мышцах. В этих случаях различия гипокинетических и контрольных животных всегда было отчетливо выражено. Таким образом, есть основание полагать, что в этом случае страдали прежде всего процессы биоэнергетики, или точнее само качество процесса биологического окисления (Коваленко Е. А. и др., 1969, 1971, 1972; Манлян Э. С. и др., 1970; Гринберг Л. Н., 1970 и др.).

Таким образом опыты, проведенные на обездвиженных животных при различных функциональных нагрузках, показывают качественно такие же изменения, как и у человека, а иногда и значительно более резкие изменения. Возможно, что одна из причин этого заключается в том, что продолжительность изучавшейся у крыс гипокинезии (100 сут) по сравнению с общими сроками жизни этих животных (около 2—2½ лет) составляет весьма существенный период их онтогенетического развития и всей жизни. Для крыс этот срок может быть в какой-то степени эквивалентен нескольким годам жизни человека. Это крайне важное обстоятельство и, к сожалению, далеко не всегда учитывается при проведении длительных экспериментов на лабораторных животных, т. е. не учитываются временные параметры онтогенеза и продолжительность экспозиции в эксперименте при сравнении данных у животных и человека.

#### **6. ВНЕШНЕЕ ДЫХАНИЕ, ПЕРФУЗИОННО-ВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ, СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ**

Изменения тканевого дыхания при длительной гипокинезии неизбежно оказывают влияние на общий газообмен, а следовательно, и на функцию внешнего дыхания.

В условиях гипокинезии, вызванной 20-суточным строгим постельным режимом у 3 молодых людей, происходило небольшое снижение частоты дыхания с 9 до 7,5 в минуту, сохранившееся в течение всего опыта. Дыхательный объем в этом опыте был разнонаправлен, но в среднем несколько повысился с 722 до 807—870 мл на 12-й и 18-й день опыта. Минутный объем дыхания снизился с 6—6,2 до 5,5 и 5,8 л/мин соответственно в исходном периоде и на 12-й и 18-й день опыта. В следующем, более длительном опыте в течение 62-суточного пребывания обследуемых в постели происходили аналогичные изменения показателей функции внешнего дыхания (Катковский Б. С., 1967). И в первом, и во втором опыте эти изменения наступали на фоне общего снижения потребления  $O_2$  на 7—22%. Однако сравнительно небольшое число обследуемых не позволяет сделать статистически строгие расчеты. Аналогичные данные приводят И. И. Касьян, Г. Ф. Макаров (1974).

Иногда при исследованиях в иммерсионной среде в первые часы наблюдается увеличение частоты дыхания, легочной вентиляции и потребления  $O_2$ , что вызвано необычностью обстановки (Соколов В. И. и др., 1971).

Интересные данные о некоторых особенностях внешнего дыхания во время 70-й суточной гипокинезии при строгом постельном режиме были получены также М. И. Михасевым,

В. И. Соколовым и М. А. Тихоновым (1969) на 16 обследуемых. Длительная гиподинамия не вызывала существенных изменений частоты дыхания, однако снижала легочную вентиляцию во всех сериях этого комплексного эксперимента, даже несмотря на ряд мероприятий, направленных на ликвидацию неблагоприятных последствий гипокинезии. Минутный объем дыхания всегда закономерно снижался. Авторы указывают, что минутный объем дыхания снижался преимущественно за счет его урежения, а в отдельных случаях и за счет снижения глубины дыхания. Важно также, что к 70 сут опыта снижалась и максимальная вентиляция легких (с 81—98 до 78—95 л/мин) и жизненная емкость легких (с 4330 до 4200 мл). При проведении ортостатической пробы в этих опытах еще до гипокинезии происходило отчетливое увеличение легочной вентиляции с  $6,26 \pm 0,3$  до  $7,6 \pm 1,3$  л/мин, а после гипокинезии это увеличение было еще больше — с  $5,6 \pm 1,6$  до  $8,0 \pm 0,6$  л/мин. Одновременно с этим возрастало и потребление  $O_2$  при ортостатическом положении тела. Понятно, что резкое изменение направления действия гравитационных сил по отношению к продольной оси тела (при вставании с постели) вызывает значительное напряжение целого ряда систем организма, которое после гипокинезии может даже превышать его компенсаторные возможности. Ясно, что такое напряжение повышает уровень метаболизма и находит свое отражение в увеличении легочной вентиляции и потребления  $O_2$ . Это увеличение потребления  $O_2$  до гиподинамии при ортостатической пробе происходило на 22%, а после гиподинамии на 66%, т. е. в 3 раза (Михасев М. И. и др., 1969).

На снижение дыхательных экскурсий грудной клетки, жизненной емкости легких и легочной вентиляции при длительной гипокинезии указывает также М. М. Потапова (1968). В случаях проведения физической нагрузки и интенсивной мышечной работы при длительной гипокинезии, как правило, происходит резкое увеличение частоты дыхания и легочной вентиляции, которое в основном нарастает за счет увеличения частоты дыхательных движений. Эти факты хорошо известны также при возникновении тех или иных степеней различной детренированности и частичной гипокинезии организма, и они неоднократно приводились в ряде работ (Маршак М. Е., 1961; Могендович М. Р., 1969; Лихницкая И. И., 1960; Зимкин И. В. и др., 1955; Ганделесман А. Б., и др., 1970; Коробков А. В., 1961, 1962, и др.).

Вместе с тем необходимо остановиться на одной особенности функции легких, которая возникает и может играть определенную роль в условиях длительной гипокинезии, сочетающейся с горизонтальным положением гипокинезии, т. е. тогда, когда меняется направление продольной оси тела по отношению к вектору земной гравитации. При переходе человека из

вертикального положения в горизонтальное происходит перераспределение легочного кровообращения. Это важное обстоятельство и на нем следует остановиться подробнее. Методом регионарной изотопной топографии при добавлении к вдыхаемому воздуху в спиromетре меченого изотопа ксенона ( $^{133}\text{Xe}$ ) и при введении этого же изотопа в вену было установлено, что отношение вентиляции основания легких и их верхушки при вертикальном положении тела составляет 1,5:1, а в горизонтальном положении снижается до 0,9:1. В случае же опускания обследуемого головой вниз это отношение становилось равным 0,6:1. Как видно, вентиляция легких уменьшается при изменении положения тела. Отношение величины кровотока в легких при этих положениях тела менялось следующим образом. В вертикальном положении отношение кровотока основания легких к верхушке было 3:1, в горизонтальном положении 1,3:1, а головой вниз 0,7:1 (Glaister D. H., 1967). Этим же методом Dowell A. R. и соавт. (1969) показали, что в вертикальном положении тела кровоток в нижних отделах легких выше, чем в верхних. Если же переменить положение тела на горизонтальное, лежа на спине, то кровоток увеличивается не только в верхних отделах, но и в дорсальных отделах легких по сравнению с вентральными. Иными словами, при горизонтальном положении тела снижается легочная вентиляция верхних отделов легких. Причина этого может быть связана, во-первых, с общим перераспределением крови при переходе от вертикального к горизонтальному положению, а также с регионарным перераспределением крови в малом круге кровообращения (Dowell A. R. et al., 1969).

Естественно, что изменения соотношения кровообращения и вентиляции в легких могут вызвать вторичные изменения функции внешнего дыхания, парциальных легочных объемов и газообмена, особенно если эти изменения будут иметь место при длительной гипокинезии в постели. П. В. Васильевым, В. Б. Малкиным и соавт. (1971) было показано, что у людей легочного капиллярного объема крови ( $V_c$ ) на 9—11%, а диффузионная способность ( $V_M$ ) альвеоло-капиллярной мембраны, что снижение диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны можно объяснить уменьшением площадей в дорсальных отделах легких развития застойных явлений. В этой связи было интересно проследить, какие изменения происходят в тонкой структуре легочной ткани и особенно на уровне альвеоло-капиллярной мембраны легких. Для этого (Н. И. Морозовой) было проведено исследование на крысах аэрогематического барьера и стромы легочной паренхимы.

При исследовании респираторной паренхимы легких у крыс, находившихся в условиях гиподинамии в течение 30—120 сут, было отмечено, что аэрогематический барьер, хотя частично и сохраняет непрерывность составляющего его альвеолярного эпителия, базальной мембраны и капиллярного эндотелия, но в целом значительно утолщается. Что же касается эндотелия, а также поверхностной альвеолярной эпителиальной выстилки, то их структура в поздние сроки гипоккинезии подвергается значительным изменениям. В цитоплазме клеток появляются огромные, достигающие 1—2 мкм, вакуоли. Неправильные ограниченные двойной мембраной вакуоли, произошедшие из эндотелия, можно обнаружить также и в просвете капилляра. Появление таких вакуолей наблюдал Н. Schulz (1959) в легких при экспериментальном отеке. Поверхностная альвеоло-эпителиальная выстилка также обнаруживает некоторую отечность и, по-видимому, в этой связи своеобразную реакцию малых эпителиальных клеток. Смысл этой реакции состоит в том, что клетки вытягиваются, округляются и отделяются от альвеолярно-капиллярной стенки. Эта реакция была отмечена в опыте при 45- и особенно при 100—120-дневной гипоккинезии. У крыс, кроме того, был обнаружен факт появления липидных включений в клетках легочной стромы. Таким образом, в легочной ткани у животных при длительной гипоккинезии происходят четкие изменения структуры альвеоло-капиллярной мембраны.

Интересно, что данные об изменении кровенаполнения легких при перемене положения тела подтверждаются не только у человека, но и в опытах на животных, которые, как известно, почти всегда находятся в горизонтальном положении. Так, А. С. Погодиным и Б. И. Мажбич (1975) методом регионарной электроплетизмографии легких показано, что изменение положения тела кошки из горизонтального (лежа на спине) в вертикальное (головой вверх) вызывает, как правило, увеличение кровенаполнения базально-вентральных участков, а в базально-дорсальных оно уменьшается. При смене одного бокового положения на другое кровенаполнение участков, расположенных в вышележащем легком, оказывается всегда менее выражено, чем в нижележащем. Следовательно, изменение регионарного легочного кровенаполнения определяется не только наличием апикально-базального, но и вентрально-дорсального градиента кровенаполнения и содержания воздуха в легких. Это важно при длительном пребывании в постели во время гипоккинезии, так как может способствовать длительным застоям крови в легких. Указанные явления хорошо известны в клинической практике и проявляются они в виде застойных явлений, хрипов, а иногда и отеков легких и пневмоний у тяжелобольных, длительное время находящихся на постельном режиме.

Снижение кровотока в верхних отделах легких в вертикальном положении, естественно, может приводить к увеличению функционального мертвого пространства и, напротив, к его уменьшению в горизонтальном положении. В этой связи можно было бы ожидать некоторого уменьшения степени оксигенации крови при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Однако имеющиеся фактические данные не подтверждают этого предположения. В работе К. Л. Гейхмана и М. Р. Могендовича (1966) показано, что степень оксигенации крови возрастает в вертикальном положении. Последнее становится понятным, если учесть, что интенсивность газообмена в вертикальном положении существенно (на 22—25%) возрастает, а следовательно, возрастает и интенсивность компенсаторного усиления дыхания и его глубина по сравнению с горизонтальным положением тела. Особенно резко это проявляется после гипокинезии. Следовательно, усиление этих компенсаторных механизмов может существенно перекрыть некоторое увеличение функционального мертвого пространства и изменения распределения крови в легких. Изучение степени оксигенации крови при длительной гипокинезии у человека в течение 70 сут показало, что степень оксигенации крови в покое во время этого опыта не менялась и оставалась в пределах 96—98% (Михасев М. И. и др., 1969).

Однако необходимо все же подчеркнуть, что изменение положения из вертикального в горизонтальное и особенно если используется длительная гипокинезия с антиортостатическим положением тела (наклоном головного конца тела вниз на 4—6°) будет снижать функциональное мертвое пространство и способствовать перемещению крови в верхние отделы легких. Кроме того, будет иметь место смещение диафрагмы вверх и снижение вентиляторных возможностей легких за счет сжатия базальных отделов легких. Следовательно, положение тела далеко небезразлично для осуществления функции внешнего дыхания. Особенно четко это видно на таком интегральном показателе, как легочная вентиляция. Только при переходе из горизонтального положения в вертикальное легочная вентиляция возрастала с  $6,26 \pm 0,3$  до  $7,6 \pm 1,3$  л/мин (до гипокинезии), а через 70 дней гипокинезии в положении лежа уменьшалась до  $5,6 \pm 1,6$ , а при вертикальной позе возрастала до  $8,0 \pm 0,6$  л/мин (Михасев М. И. и др., 1969).

Из сказанного видно, что вентиляция легких снижалась при длительной гипокинезии и резко возрастало ее увеличение при ортостазе. Следует отметить, что при гипокинезии в постели происходит снижение тонуса инспираторной мускулатуры и некоторое расслабление диафрагмы по сравнению с вертикальным положением тела.

Инспираторные мышцы и, в частности, межреберные мышцы, а также брюшная мускулатура обычно не только участву-

ют в дыхании, но и способствуют сохранению вертикального положения тела. Известно, что снижение тонуса межреберных инспираторных мышц, мышц брюшной стенки и расслабление диафрагмы способствует изменению и ослаблению проприоцептивной афферентации и снижению возбудимости дыхательного центра. Все это уменьшает стимуляцию функции внешнего дыхания (Сергневский М. В., 1950; Гейхман К. Л., Могендович М. Р., 1966; Могендович М. Р., Чуваев А. К., 1969). Необходимо отметить, что в литературе уже поднимается вопрос о тех влияниях, которые оказывает на внешнее дыхание изменение положения тела (точнее положение продольной оси тела) человека по отношению к вектору земной гравитации (Могендович М. Р., 1957, 1972). Однако этот вопрос часто рассматривается только с точки зрения изменения показателей функции внешнего дыхания при обычной ортостатической пробе, т. е. при очень кратковременных переходах от горизонтального положения к вертикальному в пространстве (Белканин Г. С., 1975, и др.). К сожалению, эта важнейшая проблема остается мало изученной именно при длительной гипоккинезии и при длительном горизонтальном положении.

Обычно при вертикальном положении тела объем максимальной вентиляции легких значительно больше, чем при горизонтальном (лежа). В случае же длительной гипоккинезии этот показатель снижается, как уже говорилось ранее (Михасев М. И., 1969, и др.). Однако другой динамический показатель легочной функции — максимальная объемная скорость форсированного выдоха в положении лежа на 7,1% ниже, чем стоя (Капеко К., Milic-Emili I., Dolovech, 1966). В условиях длительной гипоккинезии этот показатель, по данным М. И. Михасева и соавт. (1969), существенно не менялся в течение более чем 2-месячного (70 сут) пребывания в постели.

Одним из важнейших показателей интегративной функции внешнего дыхания может быть так называемый максимальный уровень поглощения кислорода при выполнении физических упражнений. После 21-суточного строго постельного режима при выполнении упражнений на третбане максимальный уровень поглощения  $O_2$  понизился в среднем на 28%, а именно с 3,39 до 2,4 л/мин (Blomquist C. G. et al., 1970). Имеется лишь весьма ограниченное количество данных относительно максимально возможного уровня поглощения  $O_2$  в условиях постельного режима. Так, Taylor H. (1949) у 2 обследуемых выявил снижение максимального уровня поглощения  $O_2$  на 22 и 13% после 3-недельного постельного режима. N. C. Virkhead (1963) нашел в период восстановления после 30-суточной гипоккинезии снижение максимального уровня потребления  $O_2$  на 13 и 7%. Гипоккинезия в этом опыте проводилась не только в постели, но по 8 ч в сутки, сидя в кресле. Однако есть данные, что 15-суточный постельный режим не вызывает сни-

жения максимального потребления  $O_2$  (Chase G. A. et al., 1966). Вместе с тем нельзя исключить, что это определяется *сроками, в течение которых гипокинезия создается постельным режимом*. В последнем случае она была сравнительно короткой. Более того, даже при 21-суточном строгом постельном режиме (Blomquist C. G. et al., 1970) не удалось обнаружить существенных изменений со стороны легочной функции. Здесь не происходило четких изменений общей, а также жизненной емкости легких при форсированном выдохе в течение 1 с. По сравнению с контрольными величинами в период постельного режима не отмечалось существенных различий скорости диффузии газов в легких, в объемах крови в легочных капиллярах и минутного объема сердца.

Объем легочной вентиляции в покое и при субмаксимальном уровне нагрузки очень незначительно изменился после длительного постельного режима, так же, как и характер дыхания при выполнении в вертикальном положении субмаксимальной нагрузки. По окончании постельного режима в этом 3-недельном опыте частота дыхания увеличивалась, а дыхательный объем уменьшался. Средний объем легочной вентиляции при максимальном уровне нагрузки в контрольный период составлял 129 л/мин, а после гипокинезии резко снизился до 99 л/мин, частота дыхания до гипокинезии была 43, а после нее 50 в минуту. Дыхательный объем при работе в контрольном периоде был 2,9 л (50% жизненной емкости), а по окончании постельного режима — 2,1 л (34% жизненной емкости). В последнем случае при выполнении максимальной физической нагрузки вентиляторный коэффициент (объем вентиляции/потребление  $O_2$ ) не изменялся по сравнению с данными контрольного периода. Уменьшение объема легочной вентиляции прямо зависело от изменения максимального уровня потребления  $O_2$ .

Интересные данные в этом же опыте были получены при изучении артерио-венозной разницы по кислороду ( $A-V_{O_2}$ ), которая вычислялась по данным уровня поглощения  $O_2$  и минутного объема сердца. Во время постельного режима  $A-V_{O_2}$  в среднем постепенно повышалась. В контрольный период она составила у обследуемых в покое при горизонтальном положении 4,2 мл/100 мл, по окончании гипокинезии — 4,6 мл/100 мл, а в положении сидя — 5,8 мл/100 мл. При выполнении физических упражнений в горизонтальном положении с нагрузкой 300 и 600 кгм/мин в контрольный период  $A-V_{O_2}$  в среднем была 9,2 и 11,5 мл/100 мл соответственно. По окончании постельного режима при тех же условиях — 10,3 и 13,5 мл/100 мл соответственно. При субмаксимальной нагрузке в вертикальном положении и при потреблении  $O_2$  в контрольный период 1,3, 2 и 2,6 л/мин артерио-венозная раз-  
ница по кислороду равнялась в среднем 11,4, 13 и

13,8 мл/100 мл соответственно. После эксперимента с постельным режимом при погреблении  $O_2$  1,2, 1,4 и 1 л/мин  $A-V_{O_2}$  составила 12,7, 13,3 и 14,7 мл/100 мл соответственно. Таким образом, при любом уровне потребления  $O_2$  после постельного режима  $A-V_{O_2}$  была выше, чем в контрольный период. В последнем случае при выполнении нагрузки максимального уровня  $A-V_{O_2}$  не превышала в среднем 16,2 мл/100 мл, а после постельного режима — 16,5 мл/100 мл.

Таким образом, со стороны отдельных параметров функции внешнего дыхания и интегральных итоговых показателей функции легких и гемодинамики малого круга кровообращения, а также величины поглощения  $O_2$  из артериальной крови при длительной гипокинезии наблюдаются в ряде случаев четкие изменения, свидетельствующие о снижении функции аппарата внешнего дыхания и не столько в состоянии покоя, сколько при максимальных требованиях к нему по доставке  $O_2$  и удалению  $CO_2$ .

Рассматривая различные стороны влияния длительной гипокинезии на функцию внешнего дыхания, необходимо специально подчеркнуть роль проприоцептивных влияний на регуляцию дыхания. В ряде работ М. Р. Могендовича (1957, 1969, 1972) и его сотрудников показано большое значение моторно-респираторных и моторно-бронхиальных рефлексов. Тесная рефлекторная связь доказана между различными уровнями регуляции дыхания и афферентными стимулами двигательного аппарата. Сам дыхательный центр находится под постоянным рефлекторным влиянием всей скелетной мускулатуры (Сергиевский М. В., 1950; Маршак М. Е., 1969). Более того, по мнению М. Р. Могендовича и А. К. Чуваева (1969), можно считать, что реактивность дыхательного центра почти целиком зависит от баланса возбуждения и торможения в моторном анализаторе. Поскольку регуляция дыхания осуществляется всеми уровнями центральной нервной системы (Сергиевский М. В., 1950), следует специально обращать внимание на то обстоятельство, что моторно-респираторные нервные структуры, в которых участвуют кора головного мозга, гипоталамус, продолговатый мозг, ретикулярная формация и спинальные вегетативные центры соответствующих сегментов, регулируют и координируют просвет бронхов в соответствии с локомоторными и дыхательными движениями скелетной мускулатуры (Могендович М. Р., 1957).

Естественно, что в условиях длительной гипокинезии будет резко сокращено и ослаблено общее проприоцептивное влияние, **тонизирующее функцию внешнего дыхания**. Причем будет ослабевать как проприоцептивное влияние с обычных скелетных мышц, участвующих в локомоторных актах и различных движениях, связанных с трудовой деятельностью, так и проприоцептивные влияния с самой дыхательной мускулатуры,

участвующей как в актах постоянно меняющегося по частоте и глубине дыхания, так и за счет того тонуса, который существует со стороны инспираторной мускулатуры (межреберной, диафрагмы и мышц брюшной стенки) при вертикальной позе человека и исчезающей при создании длительного пребывания в постели. М. М. Потапова (1968) показала, что гипокинезия приводит к ослаблению и атрофии мышц в первую очередь дыхательного аппарата, вследствие чего уменьшаются экскурсия грудной клетки; жизненная емкость легких и легочная вентиляция. Более того, Б. С. Катковским и соавт. (1968) было установлено, что основной причиной изменения и ослабления чувствительности дыхательного центра к  $\text{CO}_2$  при 15-суточном пребывании обследуемых в постели является гипокинезия, т. е. дефицит проприоцепции. М. Р. Могендович и А. К. Чуваев (1969) считают, что из всех афферентных систем, координирующих дыхательные движения, наиболее важной является проприоцептивная. Установлено, что с первого же момента рабочей деятельности дыхание перестраивается и в дальнейшем по ходу активной деятельности синхронизируется с ритмом, характером и интенсивностью моторной активности организма. В отличие от других висцеральных систем аппарат внешнего дыхания имеет не только интерорецептивный, но и проприоцептивный механизм собственной регуляции. Интерорецепторы находятся в легких, в бронхах, в плевре, а проприоцепторы — в дыхательной мускулатуре. Следовательно, дыхательный аппарат обладает как бы двойной собственной регуляцией — интерорецептивной и проприоцептивной саморегуляцией, интегрируемой головным мозгом, и эта регуляция происходит на фоне постоянных проприоцептивных влияний всех скелетных мышц.

По-видимому, при достаточно длительной и резко выраженной гипокинезии следует ожидать определенных нарушений со стороны регуляции функции внешнего дыхания, особенно когда после гипокинезии к дыханию будут предъявлены высокие и разнообразные требования, свойственные различным жизненным ситуациям. Однако в настоящее время этот вопрос остается еще недостаточно хорошо изученным и требует дальнейших детальных исследований. В то же время само длительное пребывание в горизонтальном положении в постели может явиться предпосылкой к развитию патологии со стороны легких и функции внешнего дыхания.

## **7. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ГАЗООБМЕНА И ДЫХАНИЯ ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ**

Подведем некоторые итоги вопросам, рассматриваемым в этой главе. Попытаемся представить общую схему механизмов развития ряда изменений и следующих за ними возможных

нарушений функции дыхания газообмена и биоэнергетики организма при гипоккинезии.

Прежде всего гипоккинезия вызывает резкое снижение функции огромного числа мышечных волокон в скелетных мышцах. При длительной гипоккинезии процесс ресинтеза АТФ ослаблен. Он не возникает систематически и постепенно детренируется. Активность атефазы резко падает. После гипоккинезии скорость потребления  $O_2$  при добавлении к митохондриям АДФ становится медленнее, и сам процесс уменьшения потребления  $O_2$  при ресинтезе АТФ не имеет четкого торможения, как это наблюдалось при дыхании митохондрий, взятых у контрольных животных. Иными словами, ослабевает дыхательный контроль, т. е. фактическая энергетическая регуляция процессов биологического окисления. Более того, было установлено прямое снижение уровня окислительного фосфорилирования, что выражалось в уменьшении коэффициента Р/О. Это же подтвердилось резким снижением дыхательного контроля митохондрий. Следовательно, при гипоккинезии имеет место снижение скорости синтеза АТФ и снижение степени окислительного фосфорилирования, т. е. возникает как бы детренированность основного механизма синтеза энергии в организме.

Исследование ряда дыхательных ферментов показало, что происходит отчетливое снижение их активности. Снижается активность НАДН<sub>2</sub> — дегидрогеназы и СДГ. При этом в ряде случаев происходит не только изменение ферментов ряда аэробного окисления, но и энзимов, принимающих участие в начальных этапах гликолитических процессов — гексокиназ, фосфорилаз и т. д. Кроме того, происходит изменение и спектра изоэнзимов в направлении преобладания фракций, в большей степени ответственных за анаэробные пути метаболизма. Отмечается также ослабление активности ферментов, обеспечивающих переход гликогена к участию в метаболизме по гликолитическому пути, т. е. страдает первичная подготовка субстратов гликолиза. Однако в этом направлении еще нет достаточно систематизированных детальных исследований на различных уровнях энергетического обмена с изучением ряда важнейших звеньев ферментативного катализа. Особенно это относится к терминальным звеньям цикла биологического окисления.

Далее было установлено, что происходят существенные изменения со стороны интенсивности самого тканевого дыхания как отдельных изолированных кусочков тканей, так и в интактных (*in vivo*) тканях на животных.

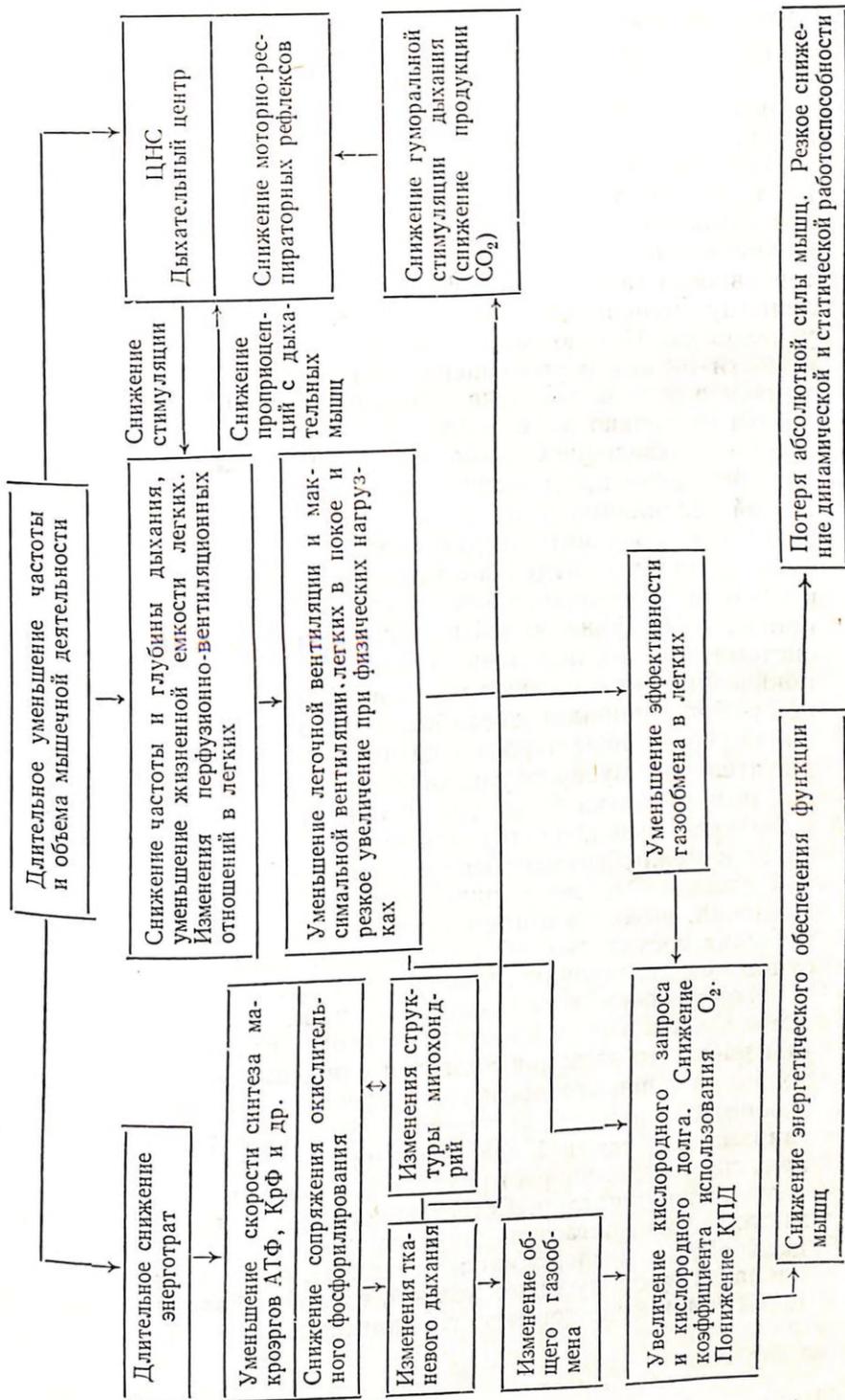
Определенное повышение потребления  $O_2$  тканями могло быть вызвано у животных, во-первых, изменениями соотношения поверхностей тела у крыс в соответствии с законом Рубнера, а, во-вторых, необходимостью поддержания даже сни-

женных потребностей в ресинтезе АТФ во время гипокинезии, но требующих большего количества  $O_2$  вследствие имеющего место разобщения окислительного фосфорилирования. В этих случаях даже уменьшенное количество АТФ требовало большего количества  $O_2$  для своего ресинтеза. На это обстоятельство обычно обращают мало внимания, хотя оно может играть определенную роль и, в частности, при гипокинезии. Известно также, что в атрофирующихся мышцах вообще интенсивность обмена возрастает, так как необходимо дополнительное количество  $O_2$ , затрачиваемое на утилизацию продуктов распада в тканях. Проведенное в исследованиях на животных при гипокинезии определение вакуата кислорода в моче показало, что эта величина действительно возрастает, т. е. предположение о накоплении избытка недоокисленных продуктов в организме и особенно в атрофирующихся при гипокинезии мышцах действительно имеет место (Кондратьев Ю. И., Коваленко Е. А. и др., 1969). Естественно, это требовало дополнительных количеств  $O_2$  для их утилизации. У человека эти процессы не идут столь интенсивно, и общий газообмен снижается.

Подробное изучение ультрамикроструктуры в тканях и особенно в скелетных мышцах и миокарде животных показало, что длительная гипокинезия вызывает выраженные изменения со стороны структуры митохондрий и особенно их внутренних мембран, т. е. как раз в тех участках, где по современным представлениям локализуются процессы биологического окисления и что особенно важно процессы сопряженного с ним фосфорилирования. Мы неоднократно могли видеть, как резко меняется характер митохондрий и целостность их мембран. От целостности мембран, ее избирательной проницаемости и определенных диэлектрических свойств непосредственно и зависит возможность нормального синтеза АТФ (Ленингер А., 1972). В электронно-микроскопических исследованиях мы видели, что как раз в этом звене и наблюдаются четкие нарушения структуры крист митохондрий, изменение их количества, формы и размеров. Все это показывает, что и структурный комплекс, на котором протекают важнейшие биоэнергетические процессы в клетках организма при длительной гипокинезии, подвергается определенным изменениям.

Возникающее изменение тканевого дыхания в конечном счете, естественно, не может не сказаться на особенностях обмена  $O_2$  и  $CO_2$  в отдельных тканях в состоянии покоя при гипокинезии может и не изменяться. Но в ряде случаев в мышцах снижается  $P_{O_2}$  и наступает гипоксия (Семенцов В. Н., 1978). Эти важные факты свидетельствуют об итоговом уровне конечного звена транспорта  $O_2$  в организм и начального звена динамики  $CO_2$  из организма (Коваленко Е. А., Черняков И. Н.,

Механизмы изменения функций энергетического и газового обмена при гипоксии



1972). Следовательно, в состоянии покоя при гипоккинезии либо не отмечалось нарушений конечного звена в каскадах динамики  $O_2$  и  $CO_2$  в организме, либо иногда удается установить наличие четкой гипоксии мышц, т. е. снижение уровня доставки  $O_2$ .

Изучение внешнего газообмена в состоянии гипоккинезии показало, что у человека, как правило, отмечается определенное снижение основного обмена (на 10—25%). Аналогичная закономерность в покое обнаружена и у собак. Снижение интенсивности газообмена и функции легких приводит к определенному уменьшению легочной вентиляции и частоты дыхания у человека. Наблюдается тенденция уменьшения жизненной емкости легких и уменьшения парциальных объемов легких, причем в этих случаях на функции внешнего дыхания сказывается не только постоянное снижение запросов на поступление  $O_2$  и выведение  $CO_2$ , но и такие моменты, как перераспределение крови при гипоккинезии в постели, изменения соотношений вентиляции и перфузии в различных отделах легких. Это может создавать предпосылку к длительным застоям крови в дорсальных отделах легких при длительной гипоккинезии в постели, а следовательно, явится началом патологических процессов на фоне общей астенизации организма. Отсутствие систематических периодов резкого усиления дыхания при гипоккинезии, как это имеет место в обычной жизни при мышечной работе, приводит к ослаблению дыхательной мускулатуры, причем здесь играет роль еще и то обстоятельство, что часть дыхательной мускулатуры обычно участвует при вертикальной позе человека в антигравитационном напряжении всего комплекса мышц, поддерживающих позу человека. Это относится к межреберным мышцам, диафрагме и мышцам брюшной стенки. Эти же мышцы создают тонус внутрибрюшного давления, важного в общем комплексе поддержания тонуса больших сосудистых областей: внутрибрюшных сосудов и сосудов печени, желудка, кишечника и др.

Итогом всех этих изменений процессов энергетического обмена, биологического окисления, общего газообмена и функции внешнего дыхания является снижение эффективности газообмена и работоспособности организма в целом. Все это говорит о снижении энергетического обеспечения функции организма. На схеме 1 сделана попытка представить основную цель изменений энергетического и газового обмена при длительной гипоккинезии. Естественно, что это только схема и во дальнейшие исследования перечисленных вопросов помогут сделать эту схему более полной, точной и более соответствующей сложному патогенезу гипоккинезии.

Длительное снижение объема мышечной деятельности оказывает влияние на все системы организма, но одним из важнейших является влияние на сердечно-сосудистую систему. При снижении мышечной деятельности уменьшаются запросы организма на доставку  $O_2$ , субстратов биологического окисления и комплекса продуктов структурного обеспечения мышц, а также уменьшается продукция  $CO_2$  и других метаболитов. Следовательно, снижается потребность в доставке и в выведении многих продуктов метаболизма. Кроме того, снижается афферентная стимуляция нейроэндокринной регуляции функции сердечно-сосудистой системы.

Изучению влияния мышечной деятельности на регуляцию сердечно-сосудистой системы в общепфизиологическом плане посвящено много обстоятельных исследований. Мы хотели бы подчеркнуть в этой связи прежде всего работы М. Р. Могендовича (1957, 1961, 1972, 1972а) и его школы (Гейхман К. Л., Могендович М. Р., 1969; Бельтюков В. И. и др., 1969, и др.), в течение многих лет детально разрабатывающих проблему моторно-висцеральной и нервно-рефлекторной связи между мышечной системой и стимулирующей функцией сердца и сосудов. В последние годы как в нашей стране, так и за рубежом появился ряд интересных работ в этом направлении (Мясников А. Л. и др., 1963; Какурии Л. И., 1968; Георгиевский В. С., Михайлов В. М. 1968; Генин А. М., и др., 1969; Парин В. В., Крупина Т. А., 1965, 1970; Чазов Е. И., 1970, 1975; Воскресенский А. ., и др., 1969; Красных И. Г., 1969; Иоффе Л. А., 1971; Пурахин Ю. Н. и др., 1972; Пестов И. Д., Гератеволь З. Д., 1975; Тявокин В. В., 1975; Косицкий Г. И., 1975; Панферова Н. Е., 1977; Deitrick I. E. et al., 1948; Lamb et al., 1964; Birkead N. C., 1963; Melallg Mc., 1968, и др.). Необходимо отметить, что к настоящему времени уже получено много интересных фактов, которые далеко не всегда совпадают у разных авторов. Вместе с тем имеются нерешенные и спорные вопросы об особенностях гемодинамики, которые требуется еще решить. Естественно, существуют и весьма различные трактовки механизмов, наблюдающихся изменений сердечно-сосудистой си-

стемы. В ряде случаев возникают диаметрально противоположные мнения. Вместе с тем уже сейчас явно ощущается необходимость систематизировать существующий фактический материал об изменении сердечно-сосудистой системы при гипокинезии и попытаться провести его патофизиологический анализ.

## 1. ИЗМЕНЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ

**Частота сердечных сокращений.** Гипокинезия существенно снижает экономичность и увеличивает напряженность функции сердца (Парин В. В., Баевский Р. М., Волков Ю. Н., Газенко О. Г., 1967). Четким доказательством этого является увеличение частоты сердечных сокращений, которое, как правило, наблюдается при гипокинезии многими исследователями. В состоянии покоя при строгой клиностатической гипокинезии даже в сравнительно короткие промежутки времени у человека возникает увеличение частоты сердечных сокращений. М. В. Муравов и соавт. (1973) отметили увеличение частоты сердечных сокращений после 10 дней гипокинезии в постели у 3 обследуемых на 12—23 в минуту, а при 30-суточной гипокинезии у 3 других обследуемых происходило учащение пульса на 26—27 в минуту. При 62-суточной гипокинезии в постели Л. И. Какурин (1968) установил, что пульс в покое учащался в среднем на 25 в минуту. А. Д. Воскресенский и соавт. (1969) обнаружили, что частота сердечных сокращений при клиностатической гипокинезии в течение 70 сут достоверно увеличивалась на 1—5-й неделях этого эксперимента. Максимальный прирост частоты пульса на 21—23 в минуту авторы наблюдали на 5—10-й неделях постельного режима. Подобные данные были получены при гипокинезии продолжительностью 120 сут и в восстановительном периоде у 10 обследуемых. Частота пульса в этом эксперименте постепенно увеличивалась и в состоянии покоя, достигая наибольших величин на 48-й, 78-й и 108-й день опыта, а затем несколько снижалась (Парин В. В., Крупина Т. Н., Михайловский Г. П., Тизул А. Я., 1970; Крупина Т. Н., и др., 1971; Панферова Н. Е., 1973). Характерно, что после прекращения гипокинезии пульс остается учащенным в течение значительного периода времени (до 30 дней). Аналогичные данные отмечают также А. В. Береговкин и соавт. (1969) и др.

Таким образом, в этом вопросе существует единогласие. Однако в литературе имеются и другие данные, которые говорят о том, что в период кратковременной гипокинезии в кресла или даже в иммерсионной среде не происходит изменения частоты пульса (Ванюшина Ю. В., Панферова Н. Е., 1966). Более того, имеются сведения, указывающие и на противоположные явления — урежение частоты пульса при 20-суточной

гипокинезии в постели (Мясников А. Л., и др., 1963). Некоторые авторы не отметили существенного учащения пульса при 20-суточной гипокинезии (Какурин Л. И., 1968).

Можно предположить следующие причины снижения частоты сердечных сокращений, наблюдающегося в отдельных случаях при гипокинезии: во время пребывания в постели при перераспределении крови из нижней половины тела в верхнюю несколько увеличивается кровенаполнение сосудов головы и в том числе сонной артерии, а это ведет к увеличению депрессорных влияний на функцию сердца. Возможно также, что существенное снижение потребностей познотонической мускулатуры организма в усиленной доставке  $O_2$  способствует уменьшению частоты пульса. Далее, по мере того, как происходит постепенная детренированность сердца, частота его сокращений даже в состоянии полного покоя постепенно увеличивается. Интересно, что, как правило, это происходит одновременно с уменьшением ударного объема крови (Панферова Н. Е. и др., 1967; Иоффе Л. А., 1971, и др.).

Необходимо подчеркнуть, что увеличение частоты сердечных сокращений при гипокинезии отмечается не только у человека, но и у животных. В. А. Боев, А. Г. Ракорн (1973) показали, что у крыс при гипокинезии в течение 2 нед также происходит достоверное увеличение частоты сердечбиений. В контроле частота пульса была  $358 \pm 4$ , а в опыте в конце гипокинезии она составила  $378 \pm 8$  в минуту ( $P < 0,05$ ).

Аналогичные данные, но в более поздние сроки гипокинезии, начиная с 60-х суток и далее до 100-го дня, т. е. до конца опыта, отмечались у крыс в исследовании, проведенном В. И. Кузнецовым (1974), а также у кроликов (Тявокин В. В., 1975). Очевидно, это является выражением общефизиологической закономерности детренированности сердца и усиления симпатических влияний. Заслуживает большого внимания тот факт, что у кроликов при гипокинезии 15—29 сут в ряде случаев наблюдалось нарушение правильного синусового ритма и появление сино-аурикулярной блокады, синусовых аритмий на фоне явной коронарной недостаточности (Тявокин В. В., 1975).

Гипокинезия вызывает изменение и рефлекторных воздействий на частоту пульса при проведении ортостатической пробы физической нагрузки. Интересно, что даже после очень кратковременной (в течение  $2\frac{1}{2}$  ч) гиподинамии при проведении ортостатической пробы наблюдалось более значительное, чем в контроле, учащение пульса. После более длительной гипокинезии (в течение 5—11 сут) эта рефлекторная реакция пульса резко увеличивалась. Если до опыта при ортостатической пробе частота пульса возрастала на 19—21 в минуту, то после гиподинамии — на 60—80 в минуту. В этих же опытах было установлено, что на реакцию частоты пульса влияет

степень гипокинезии. После 10-суточного пребывания не в постели, а в кресле принятие вертикальной позы повышала частоту пульса на 24 в минуту, а после 6-суточной горизонтальной гиподинамии в водной среде — на 75 в минуту. Ограничение движений четко отразилось и на рефлекторной регуляции частоты пульса у всех обследуемых. До гиподинамии частота ритма, судя по интервалу  $R - R$  на ЭКГ, нарастала при ортостатической пробе и замедлялась при глазо-сердечном рефлексе. После гиподинамии рефлекс, связанные с замедлением пульса, стали менее выраженными, отсутствовали или извращались (Ванюшина Ю. В., Панферова Н. Е., 1966, 1967).

Особого внимания заслуживают данные о рефлекторной регуляции сердца при проведении ортостатической пробы. Она характеризует координацию механизмов, регулирующих сердце и сосудистый тонус различных областей тела с проприоцептивными, афферентными влияниями из мышц (Гейхман К. Л., Могендович М. Р., 1969; Бельтюков В. И. и др., 1969). Можно полагать, что при гипокинезии в связи с длительным «неупотреблением» рефлекторные реакции, связанные с изменением положения тела и действием силы тяжести, могут нарушаться. Рефлекторная регуляция сердечной и сосудистой деятельности и их координация при этом меняется. Происходит явное нарушение хронотропных рефлексов сердца. В большей степени нарушаются рефлекс, связанные с замедлением ритма сердца (рефлекс Ашнера и клиностатический). Иными словами, имеет место рассогласование рефлекторной координации функций при длительном ограничении движений. Особенно резкие изменения регуляции пульса наблюдались у человека при обычном вставании с постели после 120-суточной гипокинезии. Частота пульса при этом возрастала с 80 до 140 в минуту (Пурахин Ю. Н. и др., 1972), а при проведении на велоэргометре работы в 500 кгм частота пульса возрастала в исходном периоде с 68 до 114 в минуту и восстанавливалась через 5 минут. В последний день опыта на 120-е сутки в состоянии покоя она составила 80 в минуту, т. е. уже была существенно повышена, а при той же работе возросла до 143 в минуту и пришла к исходному уровню не через 5, а только через 17 мин (Крупина Т. Н. и др., 1971а). Все это свидетельствует о резком снижении компенсаторных возможностей сердца, его детренированности и ухудшении регуляции

Кроме нарушений безусловно-рефлекторной регуляции ритма сердца при гипокинезии нарушается и условнорефлекторная регуляция. Словесный сигнал о предстоящей физической работе, как правило, во всех случаях в исходном периоде вызывал четкое увеличение пульса, а после 8,5—11,5-суточной гипокинезии в 5 случаях учащения пульса не было. В 2 других случаях пульс замедлился и в 2 случаях учащение было

выражено значительно меньше. Более того, даже фактическое начало самой физической нагрузки в 3 случаях из 9 не дало рефлекторного учащения пульса, а в 3 случаях рефлекс был извращен, т. е. наступило замедление сердцебиений (Ванюшина Ю. В., Панферова Н. Е., 1966).

Необходимо напомнить, что условно-рефлекторный механизм кортикальной адаптации и мобилизации функции сердца к предстоящей работе и даже к ее интенсивности является важнейшим подготовительным и мобилизующим средством усиления транспортных возможностей сердечно-сосудистой системы к выполнению предстоящей физической нагрузки (Данько Ю. И., 1970). Как мы видим, и этот механизм даже при кратковременной гипоккинезии нарушается. Специально проведенные исследования гуморальных свойств крови (в разведении 1 : 200) показали, что на изолированное сердце лягушки кровь обследуемых после 8—10 сут гипоккинезии оказала значительно меньший отрицательный хронотропный и больший отрицательный инотропный эффект (Ванюшина Ю. В. и др., 1966). В этих же опытах с гиподинамией в положении «среднефизиологического покоя» в крови обследуемых, кроме того, были найдены сдвиги в содержании симпатико- и парасимпатикомиметических веществ. Сила сокращения изолированного сердца лягушки оказалась четко сниженной, происходило и определенное хронотропное влияние, но эффект его был выражен слабее. Парасимпатическая активность крови обследуемых после гипоккинезии в этой работе определялась при помощи биологической пробы на спинной мышце пиявки. Во время и особенно после гиподинамии парасимпатический эффект крови обследуемых значительно снижался (Панферова Н. Е., 1973). Следовательно, есть основания полагать, что при гиподинамии изменяется и рефлекторное, и гуморальное звено регуляции частоты сердечных сокращений.

Специально проведенный автокорреляционный анализ изменения интервала  $R - R$  на ЭКГ при 70-суточной клиностатической гипоккинезии у 16 обследуемых выявил следующее. До гипоккинезии четко определялись волны, отражающие дыхательную аритмию. Амплитуда этих волн была постоянной или изменялась периодически при стабильном среднем уровне. В период гипоккинезии происходил распад дыхательной периодики. Дыхательные осцилляции сглаживались или сливались, образуя волны, не имеющие стабильного периода и постоянной формы. В ряде случаев было вообще невозможно найти периодичку, отражающую дыхательную аритмию. Указанные изменения наступали обычно уже в течение первого месяца гипоккинезии (Воскресенский А. Д. и др., 1969). Эти данные позволяют считать, что распад нормальной дыхательной аритмии на кривых автокорреляции интервала  $R - R$  обусловлен нарушениями сложных рефлекторных связей, которые

определяются тормозящими влияниями блуждающего нерва на сердечный и вазомоторные центры. Следовательно, длительная гипокинезия приводит к выраженным нарушениям всего комплекса хорошо скоординированной рефлекторной регуляции сердечного ритма как по линии условно-безусловных рефлекторных связей, так и со стороны гуморальных влияний со сниженным парасимпатических и преобладанием симпатических регуляторных воздействий.

**Ударный и минутный объем крови.** При длительной гипокинезии, как правило, происходит уменьшение ударного объема крови. Наряду с отмеченной ранее увеличенной частотой сердечных сокращений это свидетельствует об изменении функции сердца в соответствии со снижением экономичности его работы. Казалось, что при снижении нагрузки на сердце следовало бы наблюдать урежение сердцебиений при неизменном систолическом объеме крови или даже его некотором уменьшении, но строго в соответствии с необходимым при гипокинезии минимальным минутным объемом крови. Вначале это имеет место, но далее картина меняется. Как хорошо известно, в процессе эволюции возник и физиологически четко закрепился другой путь, который проявляется в снижении ударного объема и увеличении частоты сердцебиений. Эта общая тенденция процесса дезадаптации сердца наблюдается и при гипокинезии. В этой связи необходимо обратить внимание на одно важное положение. В настоящее время окончательно еще не установлено, в какой мере время проявления дезадаптирующих влияний гипокинезии больше, чем время восстановления функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы после прекращения гипокинезии и возобновления обычного режима жизни. Если исходить из имеющихся в литературе представлений, то время адаптации системы во много раз короче, чем время ее дезадаптации (Меерсон Ф. З., 1967).

Однако ряд исследований гипокинезии показывает, что процесс дезадаптации сердца и всего организма при гипокинезии может происходить весьма быстро в течение 10—20 дней **гипокинезии** (Какурин Л. И., 1968; Панферова Н. Е., 1973, 1977; Кузнецов В. И., 1974; Тявокин В. В., 1975, и др.), в то же время процесс восстановления функции сердца после длительной гипокинезии (70—120 сут) может продолжаться более 30 после 70 сут и более 60 после 120 сут гипокинезии (Генин А. М., 1969; Крупина Е. И. и др., 1971, 1974, и др.). Итак, фактические данные, имеющиеся на сегодняшний день, в основном подтверждают отмеченную выше направленность изменения функции сердца — увеличение частоты сердцебиений и снижение ударного объема крови.

Пребывание 4 обследуемых 20 сут в состоянии строгой клиностатической гипокинезии привело к снижению ударного объема на 22 мл уже на 2—3-е сутки строгого постельного режи-

Далее происходило некоторое увеличение его к 8-м суткам опыта, затем наблюдался спад, а к концу опыта систолический объем снова снизился до 53 при 68 мл до опыта (Какурин Л. И., 1968).

При 62-суточной клиностатической гипокинезии наряду с четким увеличением частоты пульса в течение всего воздействия происходило снижение ударного объема, сменяющееся после окончания опыта резким увеличением (Какурин Л. И., 1968). Интересно, что показатели минутного объема кровообращения в этом опыте в основном были выше, чем в исходном периоде и снижались только на 12-е и 52—56-е сутки опыта, т. е. отмечалась определенная периодичность колебаний этого важного и интегрального показателя гемодинамики. Правда, здесь трудно объяснить, почему в условиях длительного снижения мышечной нагрузки происходит увеличение минутного объема крови. В дальнейшем мы увидим, что имеют место различные трактовки этих важнейших показателей функции сердца.

При проведении исследований ударного и минутного объема крови в опыте с 70-суточной гипокинезией при помощи механокардиографа строго в условиях основного обмена (Симоненко В. В., 1969) было показано, что ударный объем крови при гипокинезии изменяется незакономерно с тенденцией к некоторому увеличению со 2-й и по 7-ю неделю постельного режима. Правда, автор отмечает, что статистически достоверное увеличение ударного объема крови отмечалось лишь у тех обследуемых, которые систематически тренировались лежа в постели на специальном тредбане. Он же отмечает увеличение и минутного объема крови особенно в тех группах (на 1,5—2,2 л), где проводилась физическая тренировка обследуемых во время опыта. При этом минутный объем увеличивался преимущественно за счет частоты сердечных сокращений. Интересно, что в этом же опыте и у тех же обследуемых определение аналогичных показателей, проведенное А. П. Пекшевым (1969) при помощи метода разведения красителя (0,5% раствор синьки Эванса) и соответствующих расчетов, было четко установлено, что клиностатическая гипокинезия вызывает выраженное снижение ударного и минутного объема сердца у всех 4 обследуемых, не проводивших при гипокинезии тренировки. При этом неуклонное резкое снижение как ударного, так и минутного объема происходило вплоть до 4-й недели опыта до 78 и 72%, а далее по мере удлинения гиподинамии эти показатели снижались значительно медленнее.

В этих же опытах было установлено постепенное, с некоторой задержкой вначале снижение массы центральной (интра-торакальной) крови. При этом общая масса циркулирующей крови здесь вначале увеличивалась, но после 4-й недели опыта отмечалось ее уменьшение. Своеобразная закономерность уве-

личения массы циркулирующей крови в первый период гипоккинезии при одновременном уменьшении ударного и минутного объема сердца можно объяснить замедлением тока крови. Действительно, определение времени полного кругооборота крови в этом опыте показало, что через 2 нед гипоккинезии оно выросло на 16%, а к исходу 4-й недели опыта на 70%. К концу же опыта на 8-й неделе время кругооборота крови снизилось, но все же было на 33% выше исходного. Это свидетельствует о некоторой адаптации гемодинамики к сниженным потребностям в скорости доставки крови к тканям организма. Более длительные опыты (120 сут пребывания в постели) подтвердили ту же закономерность (Крупина Т. Н. и др., 1971, 1971; Панферова Н. Е., 1973, 1977, и др.). При этом наибольшее снижение ударного и минутного объема происходило на 40—60-е сутки опыта. Аналогичную закономерность отмечает также Л. А. Иоффе (1971) при изучении гипоккинезии в течение 10 и 40 сут у спортсменов.

Следует обратить особое внимание на два основных этапа в динамике изменения ударного объема крови и других показателей гемодинамики при гипоккинезии. В самом начале постельного режима общая гемодинамика связана с перераспределением крови при горизонтальном положении обследуемых (Sjöstrand T., 1953). Сразу после принятия горизонтального положения тела происходит увеличение притока крови к сердцу и увеличение центрального объема. В этот короткий период ударный и минутный объемы могут быть увеличены. Затем рефлекторное раздражение баро- и валиуморцепторов малого круга кровообращения и других рецепторов вызывает реакции, уменьшающие объем циркулирующей крови и объем сосудистого русла в соответствии с постепенно уменьшающимся объемом циркулирующей крови. Это второй этап. Здесь и ударный, и минутный объем могут снова достигнуть нормальных исходных величин или даже постепенно снижаться, еще больше приходя в соответствие со сниженными запросами на  $O_2$ . Наконец, третий этап, когда постепенно происходит длительная дезадаптация, уменьшается общий объем периферического сосудистого русла в мышцах, объем циркулирующей крови остается сниженным. Он обеспечивается уменьшенным ударным и минутным объемом крови на фоне несколько сниженной общей скорости кровотока (Пекшеев А. П., 1969). Естественно, что в этот период основные показатели гемодинамики постепенно могут стабилизироваться на новом, более низком уровне.

При исследованиях на людях возникает еще один важный вопрос. В какой мере происходящие изменения гемодинамики зависят от снижения мышечной активности как таковой, а в какой от горизонтального положения тела в постели и связанного с этим сниженного действия гидростатических сил. Этот

вопрос вызвал оживленную дискуссию на симпозиуме, проходившем в 1969 г. в США в Индианском университете. На этой дискуссии высказывались разные точки зрения, но к единому мнению авторы не пришли. В этой связи следует обратить внимание на факты, полученные при гипоккинезии не в горизонтальном положении в постели, а полусидя в кресле в течение 5—20 сут со специально подобранными углами для голеностопных, коленных, тазобедренных и локтевых суставов, обеспечивающими положение «среднефизиологического покоя» для исследуемых (Панферова Н. Е., 1977). Однако гидростатическое давление здесь полностью не снималось. Было проведено 15 таких опытов с участием 15 обследуемых. К концу опытов произошло в среднем увеличение частоты пульса с 63 до 70 (на 7 в минуту), снижение ударного объема крови с 81 до 69 мл (на 12 мл) и уменьшение минутного объема крови с 5,6 до 5,2 л/мин (на 0,4 л/мин). Как видно, ударный объем снизился на 18%, а минутный всего на 7%. Следовательно, даже без полного снятия действия гидростатического фактора происходило учащение пульса и снижение ударного и даже минутного объема крови, причем в основном только за счет резкого уменьшения активной мышечной деятельности в положении сидя (Панферова Н. Е., Тишлер В. А., Попова Т. Г., 1967).

Для более убедительного решения вопроса о том, какова доля участия в этом механизме строго горизонтального положения тела и связанного с ним перераспределения крови в верхнюю половину тела, теперь делаются попытки усилить приток крови в верхнюю часть тела и к сердцу путем создания гипоккинезии при небольшом антиортостатическом положении (4—8°). Мы приведем исследования, выполненные двумя группами авторов при гипоккинезии с наклоном верхней части туловища вниз под углом в —4°. Исследования одних и тех же показателей гемодинамики проводились различными методами.

Э. П. Левитес с соавт. (1977) при использовании механокардиографа и расчетов объемов крови по Бремзеру и Ранке показали, что при 49-й суточной антиортостатической гипоккинезии происходило четкое снижение ударного объема сердца с  $65 \pm 6$  до  $53 \pm 5$  —  $54,1 \pm 3,4$  мл и минутного с  $4,2 \pm 0,5$  до  $3,3 \pm 0,2$  —  $3,6 \pm 0,3$  л/мин, т. е. до 81—83% и 77—85%. Как видно, более резкое перераспределение крови в этих опытах весьма существенно сказывается на снижении ударного и минутного объема в течение всей гипоккинезии. Важно также, что здесь происходит и снижение объема циркулирующей крови.

Исследование, проведенное Д. Г. Максимовым и М. В. Домрачевой (1976), в котором ударный и минутный объем сердца определялись по электроплетизмографической методике А. А. Кедрова, показало, что при 35-суточной антиортостати-

ческой гипоккинезии ( $-4^{\circ}$ ) происходит вначале снижение (до 91%), а затем повышение частоты пульса (до 111%). Одновременно в течение 1-й недели опыта увеличивается ударный объем сердца (до 127%), а затем со 2-й недели и до конца опыта он снижается до 84—81% от исходного. Аналогично меняется и минутный объем, повышаясь в первую неделю до 114%, а затем снижаясь до 89—86%. Во втором эксперименте эти же авторы установили, что в течение 49 сут также с наклоном туловища ( $-4^{\circ}$ ) отмечались аналогичные результаты.

Следовательно, при антиортостатической гипоккинезии четко проявляется закономерность еще более выраженного снятия гидростатического давления и определенного усиления перераспределения крови, вызывающего соответствующие рефлекторные и механические влияния в течение 1-й недели опыта. Они выразились в депрессорном рефлексе замедления пульса и увеличении ударного и минутного объема крови за счет большего венозного возврата. Далее, по-видимому, по мере разгрузки и усиленного притока крови к сердцу, ударный и минутный объемы крови неуклонно снижались, а частота пульса нарастала из-за детренированности сердца и преобладания симпатических влияний. Примечательно, что по сравнению с ударным минутный объем снижался меньше, что происходило за счет его частичной компенсации учащенным сердцебиением.

Результаты рассмотренных опытов наглядно показывают значение положения тела и его влияние на регуляцию функции сердца при гипоккинезии. Однако существенную роль играет также и сам факт резкого снижения мышечной активности.

**Некоторые особенности сердечного сокращения при гипоккинезии.** Как показало исследование фаз сердечного цикла, при гипоккинезии продолжительностью 5—20 сут у 15 обследуемых происходили следующие изменения (Панферова Н. Е., Тишлер Т. Г., Попова Т. Г., 1967). Абсолютное значение общей систолы по сравнению с исходными данными уменьшалось с  $355 \pm 3$  до  $349 \pm 4$  (на 6 мс). Механическая систола также снизилась с  $300 \pm 3$  до  $287 \pm 35$  (на 13 мс), а электрическая систола увеличилась с  $365 \pm 3$  до  $374 \pm 3,5$  (на 9 мс). Важно, что одновременно произошло укорочение и диастолы с 605 до 581 (на 24 мс). Правда, эти отклонения существенно еще не превышали допустимые должные величины по В. Л. Карпману (1965) и зависели в основном от изменений частоты пульса.

Закономерно менялась фазовая структура систолы левого желудочка. Период напряжения возрос с  $97 \pm 3$  до  $109 \pm 4$  (на 12 мс), фаза асинхронного и изометрического сокращения возросла с  $52,5 \pm 2$  до  $59,5 \pm 2$  и с  $45 \pm 2$  до  $52,4 \pm 2$ , т. е. на 7 и 7,4 мс соответственно. Все эти изменения были достоверны ( $P < 0,015$  и  $P < 0,02$ ). Напомним, что длительность фазы асинхронного сокращения зависит от изменения тонуса серд-

ца, вызванного нервными воздействиями, а также определяется особенностями обмена веществ в миокарде, влияющими на скорость распределения волны деполяризации. Это обстоятельство может говорить об изменении скоростей вхождения и выхода в миоплазму ионов  $\text{Na}$  и  $\text{Ca}$ , которые, как известно, играют важную роль в механизме сердечных сокращений. Итак, период напряжения сердца, как видно, достоверно удлинился. Весьма демонстративным является укорочение периода изгнания с  $261 \pm 2,2$  до  $241 \pm 4$ , т. е. (на 20 мс;  $P < 0,01$ ). Это важное обстоятельство, так как оно характеризует неэкономическую работу сердца; кровь выталкивается не медленным и сильным толчком, а более коротким импульсным рывком. Снижалась начальная скорость повышения внутрижелудочкового давления с 1355 до 1260 мм рт. ст./с (на 95 мм рт. ст./с). Понижалась и средняя скорость опорожнения желудочков с 310 до 286 мл/с (на 24 мл/с). Как видно, увеличивалась удельная продолжительность гемодинамически «пассивной» части систолы, произошло уменьшение внутрисистолического показателя с 87 до 84% и увеличился индекс напряжения миокарда с 27,4 до 31,4%. Все это указывало на развитие определенной степени детренированности функции сердца. Такой тип фазовых изменений, по мнению В. Л. Карпмана (1955), характерен для так называемой им функциональной «гиподинамии сердца».

Изменения здесь еще не столь резки, но они явно свидетельствуют о начальной фазе ослабления функции сердца. На наличие фазового синдрома гиподинамии миокарда указывают удлинение фазы изометрического сокращения желудочков, укорочение периода изгнания крови и механической систолы, снижение скорости нарастания внутрижелудочкового давления и увеличение индекса напряжения миокарда. Все эти данные являются характерными при гипокинезии у человека (Мясников А. Л. и др., 1963; Михайловский Г. П. и др., 1967; Иоффе Л. А. и др., 1977).

Детальный анализ изменения фаз сердечного цикла был проведен при гипокинезии в течение 70 сут М. И. Тищенко и соавт. (1969). Установлено, что здесь также увеличивается длительность периода напряжения до 130—140 мс, т. е. еще больше, чем при менее длительной гипокинезии. Возрастала также фаза изометрического сокращения и укорачивался период изгнания. Электрическая систола, как правило, соответствовала частоте пульса. Электромеханическая систола была на 40—60 мс меньше «должных» величин. Механическая систола совпадала с «должными» величинами. Внутрисистолический показатель изгнания уменьшался на 13%. Снижалась начальная скорость повышения внутрижелудочкового давления до 1000 мм рт. ст./с. Изменение фаз сердечного цикла носило волнообразный характер с максимальным проявлением

на 3—5-й неделе и особенно в конце опыта на 8-й неделе. Кроме того, авторами при анализе кинетокардиограммы установлено, что при гиподинамии фаза изометрического расслабления желудочков несколько удлиняется, а фаза быстрого наполнения желудочков кровью существенно не изменяется. Период быстрого изгнания к концу гиподинамии несколько возрастал.

Следовательно, и при 70-суточной гипокинезии наблюдаются четкие изменения фазовой структуры сердечного цикла. Укорачивалась фаза изгнания и механическая систола, увеличивалась фаза напряжения, изометрического сокращения и, что особенно важно, увеличивается фаза изометрического расслабления миокарда. Время для диастолического наполнения желудочков кровью сокращается, что характеризует ухудшение регуляции фаз сердечного цикла, уменьшение времени наполнения желудочков кровью и сокращение метаболической реституции биоэнергетики миокарда. Вместе с тем снижается и начальная скорость повышения внутрижелудочкового давления, т. е. начальная сила импульса, выталкивающего кровь из сердца. Уменьшение времени диастолы может способствовать тому, что фазовый синдром гиподинамии проявится в недогрузке сердца объемом, на что указывал Л. А. Иоффе (1971).

В условиях еще более длительной гипокинезии в течение 120 сут на 4 обследуемых были установлены примерно аналогичные данные (Тишлер В. А. и др., 1970). Однако особого прогрессирования нарушений фазы сердечного цикла при этой длительной гиподинамии авторы не отметили. Более того, они даже нашли несколько иные данные по сравнению с результатами восьми остальных исследователей, изучавших эти показатели в других опытах. Так, например, по их данным период напряжения не удлинялся, а укорачивался, начальная скорость повышения внутрижелудочкового давления увеличивалась, а внутрисистолический показатель и средняя скорость опорожнения желудочков не изменялась. При более короткой гипокинезии, как мы видели, эти показатели снижались. Возможно, что здесь происходила некоторая нормализация функции сердца в процессе гипокинезии. Однако почти все авторы отмечают укорочение периода изгнания и укорочение диастолы. В работе Л. И. Какурина (1968) также отмечается, что при сравнительно кратковременной гипокинезии (20 сут) период изгнания снижается с 280 до 240 мс к концу опыта.

В целом можно сказать, что у здорового человека при гипокинезии изменения фаз сердечного цикла аналогичны синдрому, часто наблюдаемому в клинике у больных кардиосклерозом, инфарктом миокарда, ишемической болезнью, т. е. тогда, когда имеются четкие нарушения сократимости миокарда, но при нормальных экстракардиальных условиях. Вместе

с тем этот же синдром может наблюдаться и у здоровых лиц при бытовой функциональной гиподинамии, которая возникает при детренированности. Более того, этот синдром может быть даже и у тренированных спортсменов в состоянии покоя (Карпман В. Л., 1965). Интересно, что весьма схожие данные получены при гипокинезии у животных. В. А. Боев и соавт. (1973) на крысах при гипокинезии в течение 2 нед отметили, что происходит удлинение периода напряжения с 25 до 29 мс, асинхронного сокращения с 15 до 18 и изометрического с 10 до 12 мс, а период изгнания укорачивался с 63 до 59 мс.

В работе В. И. Кузнецова (1974) также детально изучалась сократительная функция миокарда у крыс в течение 100-суточной гипокинезии. Эта работа представляет специальный интерес, и мы остановимся на ней подробнее. Сократительная функция миокарда изучалась в острых опытах. В полость желудочков через область верхушки вводили канюлю, соединенную с датчиком электромонометра. Исходное давление в левом желудочке ( $P$ ) в изотоническом режиме сокращения, пиковом и изометрическом режиме регистрировали на 5-канальном электрокардиографе с фотозаписью. Изометрический режим достигался быстрым полным пережатием устья аорты турникетом, дистальнее отхождения коронарных сосудов. Запись велась на 5-й и 25-й секундах пережатия ( $P_{\max}$  5 с и  $P_{\max}$  25 с). Для изучения утомляемости сердца производилось 11 пережатий аорты продолжительностью 30 с с 3-минутным интервалом. Графически строились «лестницы утомления», принимая величину давления в левом желудочке во время первого пережатия аорты за 100%. Располагая торирующими по амплитуде и времени кривыми давлениями в левом желудочке, автор рассчитывал следующие показатели, характеризующие силу и скорость сокращения миокарда: среднюю скорость повышения давления (ССПД) в левом желудочке; максимальную скорость повышения давления (МСПД); индекс сократимости (ИС), индекс орие (ИО). Особенно важно, что определялась интенсивность функционирования структуры (ИФС). Рассчитывалась также скорость расслабления миокарда. Функциональный резерв сердца (ФР) определялся, как отношение показателей сокращения миокарда после пережатия аорты к таковым до пережатия. Регистрировалась ЭКГ.

Для 100-го дня гипокинезии было характерно снижение показателей сократительной функции в изометрических условиях:  $P_{\max}$  5 с,  $P_{\max}$  25 с, СПД, МСПД, ИС, ИО и скорости расслабления миокарда на 22, 33, 35, 37, 26, 30 и 25% соответственно. ИС снижался также и до пережатия аорты на 20%, ИФС по МСПД уменьшалась на 18%, а функциональный резерв сердца по  $P_{\max}$  5 с, СПД, МСПД, а также по ИФС на 35, 27, 31 и 24% соответственно. Снижение ФР в этот период ограничения подвижности происходит преимущественно за

счет уменьшения максимально достижимых показателей силы — скорости сокращения.

При построении «лестниц утомления» оказалось, что на 5-й день опыта гипокINETическое сердце в результате 11 последовательных 30-секундных пережатий аорты снижает силу своих сокращений, определяемую по  $P_{\text{макс}}$  5 с на 34%, на 15-й и 30-й день на 31%, на 60-й день на 30% и на 100-й день на 34%. У контрольных крыс  $P_{\text{макс}}$  5 с к 11-му пережатию снижалось на 12—16%.

Таким образом, в первом периоде гипокИнезии (до 15 дней) снижается инотропизм миокарда, что вызвано гипокИнезией и стресс-реакцией, обусловленной как обездвиживанием, так относительной изоляцией подопытных животных. В дальнейшем (15—30-й день) происходит постепенное восстановление параметров силы — скорости, и затем некоторые из них даже начинают превышать контрольный уровень (30—45—60-й день). На 30-й день увеличивается только ИС, на 45-й день дополнительно увеличивается МСПД. На 60-й день, кроме перечисленных показателей, увеличиваются Рж, ССПД, ИО как в изотоническом, так и в изометрическом режиме работы, однако более значительно в состоянии относительного покоя. Вместе с тем следует подчеркнуть, что функциональный резерв сердца и выносливость к перегрузке снижены. Увеличение реальной функции сердца при длительной гипокИнезии, не вызываемое физической активностью организма, является, по-видимому, проявлением детренированности сердечно-сосудистой системы. Перестройка динамики сердечного сокращения в сторону повышения активности сократительного процесса в состоянии физиологического покоя является неэкономной, так как приводит к преждевременному истощению метаболического резерва, а следовательно, и функциональных резервных возможностей миокарда. Для 100-дневной гипокИнезии, как считает В. И. Кузнецов (1974), характерно значительное снижение максимально достижимого уровня функционирования сердца, резервов его сократительной функции и выносливости к функциональным нагрузкам. В этих исследованиях на животных четкая стадийность процесса детренированности сердца. Вначале отмечается существенное усиление детренированности, а затем известная адаптация и возвращение к исходному уровню **некоторых показателей, а к концу опыта** вновь снижение функциональных возможностей сердечной мышцы.

Весьма наглядным и убедительным способом определения сократительной функции сердца при гипокИнезии явились рентгенологические исследования сердца у обследуемых, находившихся 30 сут на строгом постельном режиме (Красных И. Г., 1973, 1973а, 1974). Автор для определения объема сердца и его ударного выброса проводил переднюю непрерывную

телерентгенографию до гипоккинезии и сразу после ее прекращения.

У обследуемых первой группы, находившихся в течение месяца на строгом постельном режиме и не занимавшихся никакой тренировкой, произошло весьма значительное уменьшение объема сердца как во время систолы, так и во время диастолы. У первого обследуемого на 19,8—19,5%, а у второго на 22,4—22,3% (в среднем на 21,1—20,9%). Одновременно снизился и ударный объем сердца на 18,6 и 20,3%.

Во второй группе опыта во время гипоккинезии в положении лежа в постели обследуемые выполняли определенные физические упражнения. Изменения объема сердца были у них в среднем в систоле почти в 4 раза, а в диастоле в 3 раза менее выражены, чем у лиц без тренировки.

В третьей группе опыта при гипоккинезии проводилась электростимуляция мышц. Уменьшение объема сердца было выражено также меньше, чем при гипоккинезии без электростимуляции. Кроме того, была проведена оценка сократительной функции сердца, проводившаяся по анализу частоты сердечных сокращений, глубины и характеру пульсации на рентгенокинограммах. Гипоккинезия приводила к учащению сердечных сокращений, уменьшению их глубины, изменению формы зубцов, причем наиболее выраженные изменения были выявлены у обследуемых первой группы.

Телерентгенокинограмма сердца показала, что происходит весьма четкое уменьшение всех размеров сердца и изменяется характер сократительной функции миокарда. Таким образом, приведенные данные доказывают, что общие размеры сердца и его размеры в систоле и диастоле, а также ударный объем и характер сократительной способности изменяется весьма существенно. Этим же автором было проведено аналогичное исследование при гипоккинезии в течение 70 сут (Красных И. Г., 1969). Существенное уменьшение размеров сердца произошло здесь у всех 14 обследуемых. Причем интересно, что в ряде случаев даже применявшаяся в этом эксперименте в отдельных группах физическая тренировка в постели на специальных тредбане и велоэргометре, но в положении лежа в постели не привела к сохранению размеров сердца. Мы приведем несколько характерных и наиболее выраженных случаев из материала, который представил автор.

Размеры сердца у всех обследуемых заметно уменьшались. Важно, что даже через 60 дней после окончания гипоккинезии у обследуемого К. площадь сердца оставалась на 4,8% меньше, чем до опыта. Особенно резкие изменения произошли у обследуемого Л. Площадь сердца у него снизилась на 30—31,2% во время систолы и диастолы, или в абсолютном выражении на 44 и 49 см<sup>2</sup>. У него даже через месяц после опыта размеры сердца оставались еще сниженными на 12%. Харак-

терно, что и он, и обследуемый А. в процессе гиподинамии проводили мышечную тренировку на велоэргометре и тредбане. Однако это, как видно, не повлияло на уменьшение размеров сердца. Обращает на себя внимание общее снижение разницы между размерами сердца в диастоле и систоле в большинстве опытов. Происходило отчетливое уменьшение ударного объема сердца, что было видно на рентгенокимограммах.

Так, у обследуемого Б. до опыта эта разница площадей сердца в диастоле и систоле составила  $10 \text{ см}^2$ , а после 70 дней гипокинезии она снизилась до  $6 \text{ см}^2$ . У обследуемого А. она составила до опыта  $15 \text{ см}^2$ , а после опыта всего  $6 \text{ см}^2$ .

Анализируя данные этих исследований, надо подчеркнуть, что вообще в ряде опытов в большей степени площадь сердца снижалась в период диастолы, чем в период систолы. Эта закономерность получена в 8 случаях из 12, в которых можно было произвести такие расчеты. Это говорит о том, что диастолическое наполнение сердца страдает в значительной степени. Если напомнить основные положения закона Старлинга, то становится очевидной значимость этого явления в функциональной деятельности сердца при гипокинезии, так как она говорит о недогрузке сердца при гипокинезии.

Важные закономерности при 70-суточной гипокинезии обнаружил И. Г. Красных (1969) и при изучении зубцов на рентгенокимограммах. Отмечалось резкое снижение этих зубцов. У обследуемого Б. было расщепление верхушки зубцов левого желудочка в начале систолического колена, уменьшение их амплитуды и высоты и увеличение их количества в каждой полосе. У другого — зубцы по контуру левого желудочка были разной амплитуды и величины, характерные для экстрасистолии. Изменения сократительной функции миокарда у всех обследуемых были однотипными и проявлялись в основном в виде мелких заостренных зубцов с большим количеством их в каждой полосе. Необходимо отметить, что в специально проведенных И. Г. Красных и соавт. (1973) исследованиях на 40 собаках в условиях 90-суточной гипокинезии удалось полностью и весьма убедительно подтвердить ту же закономерность, что и у человека. Кроме того, здесь выявились и новые важные факты — общий размер сердца и его площадь существенно снижаются, уменьшается площадь сердца во время систолы и особенно в период диастолы, т. е. в большей мере *снижается кровенаполнение* сердца, чем его мышечная масса. Страдает сократительная функция сердца. И, наконец, знаменательно, что даже через месяц после 70-суточного опыта изучаемые параметры размеров и функции сердца полностью не восстанавливаются. Более того, даже к концу 2-го месяца без специальных профилактических мероприятий не происходит полного восстановления размеров сердца и его сократительной способности. Эти данные позволяют

думать, что, несмотря на то что многие изменения при гипоккинезии носят функциональный характер, однако стойкость и длительность изменений размеров сердца свидетельствуют о весьма существенных изменениях его массы и функции миокарда. Направленность изменения ударного объема сердца подтверждалась и данными, полученными в длительном 120-суточном опыте (Парин В. В. и др., 1970; Крупина Т. Н. и др., 1971, 1971а, и др.), где также отмечались снижения ударного объема сердца в первую половину опыта.

**Изменения электрокардиограммы.** Как уже говорилось, при гипоккинезии и у человека, и у животных, как правило, наблюдается постепенное увеличение частоты сердечных сокращений. Естественно, что это приводило к укорочению интервала  $R-R$  на ЭКГ (Панферова Н. Е. и др., 1967, 1973, 1977; Иоффе Л. А., 1971; Тишлер В. А. и др., 1970; Какурин Л. И., 1968, и др.). Обычно у человека при гипоккинезии сохраняется правильный синусовый ритм даже в случаях весьма длительного пребывания в постели (до 70—120 сут). Однако иногда возникают и некоторые его изменения. Так, А. Д. Воскресенский и соавт. (1969) отметили, что при рассмотрении статистических характеристик сердечного ритма в опытах с 70-суточной гипоккинезией обращает на себя внимание уменьшение коэффициента вариаций интервала  $R-R$ , а также распад четко выраженной дыхательной ритмики при автокорреляционном анализе интервала  $R-R$ .

В исследованиях при 120-суточной гипоккинезии Р. М. Бавский и соавт. (1970) указывают на сглаживание циркадных ритмов сердца, которое наступило наиболее выражено к 60-м суткам опыта. Однако полного нарушения циркадного ритма на ЭКГ не отмечено. Детальный анализ ЭКГ, проводимый в утренние часы, показал, что происходят определенные позиционные изменения оси сердца. Угол альфа комплекса  $QRS$  у всех обследуемых имел тенденцию к отклонению влево, достигая максимума (в среднем  $40^\circ$ ) к 113-му дню опыта, а в фоновом периоде этот угол составлял  $58^\circ$ . Угол альфа зубца  $T$ , напротив, проявлял тенденцию к отклонению вправо. Однако это проявилось до известного предела, после чего (к 113-му дню) значение угла альфа зубца  $T$  возвратилось к исходному. На аналогичные изменения в отклонении электрической оси сердца указывают и А. В. Воскресенский и соавт. (1969). Эти авторы отмечают также, что при 70-суточной гипоккинезии имеют место относительное замедление внутрисердечной, атриовентрикулярной, внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса. Периодически происходило увеличение амплитуды зубцов  $P_{2,3}$ ,  $aVE$ , изменялась форма зубца  $P_{VI}$ . В более коротких опытах при гипоккинезии (1966) также в водной имерсии Ю. В. Ванюшина и соавт. (1966) также отмечали увеличение зубца  $P$ . Эти данные свидетельствуют

об увеличении притока крови к предсердиям и усилении их функции на первых этапах гипокинезии (Июффе Л. А., Стойда Ю. М., 1968).

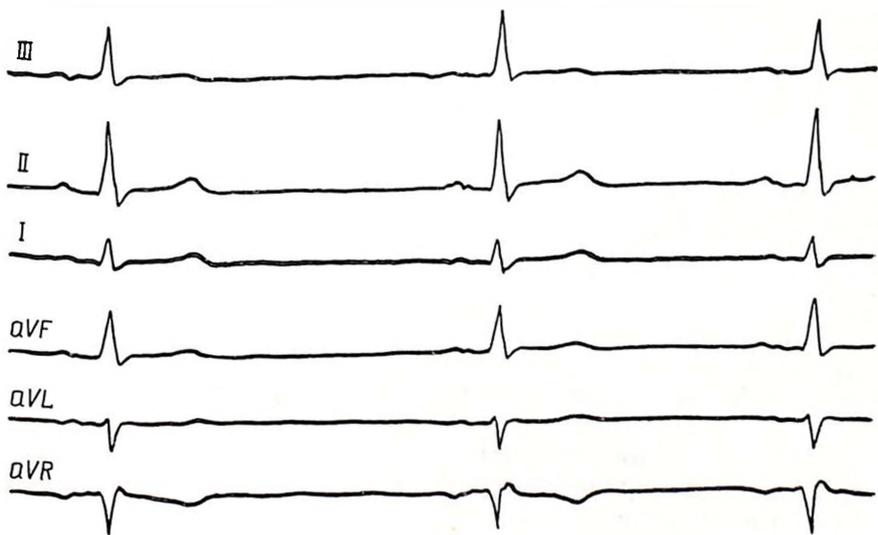
Наиболее существенные изменения происходили со стороны зубцов  $R$  и  $T$ . Амплитуда зубцов  $R$  и  $T$  в 70-суточном эксперименте уменьшалась. Иногда зубец  $T_3$  aVF даже сглаживался или становился отрицательным. Высота зубца  $T$  в стандартных отведениях и особенно в грудном  $V_6$  уменьшалась, а зубец  $T_{V_1}$  увеличивался. Синдром  $T_{V_1} > T_{V_6}$  становился положительным. Необходимо подчеркнуть, что именно это изменение соотношения зубцов  $T$  ряд авторов специально подчеркивает и считает его наиболее типичным для гипокинезии (Васильева Т. Д., 1967; Воскресенский А. В. и др., 1969; Тишлер В. А. и др., 1970; Юффе Л. А., 1971; Крупина Т. Н. и др., 1971, Панферова Н. Е., 1977; Graveline D. E. et al., 1961, и др.). Типичным было также уменьшение зубца  $R$  во всех отведениях, особенно при длительной гипокинезии, начиная с 63—70-го дня опыта, и наиболее существенно к 120-му дню опыта (рис. 18). В этом наиболее длительном опыте периодически происходило четкое снижение зубца  $T$  и  $R$  (Тишлер В. А. и др., 1970).

Следует указать также на периодическое изменение положения сегмента  $ST$ , который сдвигался ниже изоэлектрической линии в III стандартном отведении или выше изоэлектрической линии в aVL и  $V_{1-4}$  отведениях. У всех обследуемых в 70-суточном опыте изменялся процесс реполяризации. Длительность сегментов aT—aU и S—aU увеличивалась на 0,04—0,06 с больше «должных» величин. При векторном анализе наблюдалось уменьшение величины вектора  $T$  желудочкового градиента. Величина вектора  $QRS$  уменьшалась.

Изменения ЭКГ, как отмечают А. В. Воскресенский и соавт. (1969), у всех обследуемых в 70-суточном опыте с гипокинезией были однонаправлены. При этом у лиц, не выполнявших физические упражнения, они проявлялись ранее (на 2-й неделе опыта), чем у тренирующихся (на 4—5-й неделях).

Проведение гипоксической пробы (дыхание 10%  $O_2$ ) провозировало и делало еще более рельефными все указанные изменения на ЭКГ. На рис. 18 показаны наиболее выраженные изменения ЭКГ в этом опыте, наблюдавшиеся у одного из обследуемых.

Таким образом, при гипокинезии у здорового человека могут происходить довольно выраженные изменения на ЭКГ, которые отражают возникающее замедление проводимости, изменение процесса реполяризации, а также амплитуды и формы ряда важных элементов ЭКГ. Все это заставляет думать о наличии какого-либо диффузного нарушения обменных процессов в миокарде.



a



б

Рис. 18. Изменения ЭКГ у обследуемого в 70-суточном эксперименте. а — в исходном периоде; б — на 7-й неделе постельного режима. Видно уменьшение амплитуды зубцов R. Зубцы  $R_{3aV_L}$ , aVF расщепились. Длительность зубца P увеличилась до 0,14 с, комплекс QRS — до 0,12 с. Интервал S— $T_{1,2aV_L}$  стал выше изоэлектрической линии, зубец  $T_0$  — отрицательным. Увеличилась амплитуда зубцов  $V_{1,2}$ , aVR, aVF (по А. Д. Воскресенскому, Б. А. Королеву, М. Д. Вентцелю, 1969).

Естественно, допустить, что одной из важных причин отмеченных нарушений может быть изменение электролитного баланса. Несмотря на то что найденные в этом комплексном эксперименте в сыворотке крови концентрации ионов  $K$  и  $Na$  и не были сильно увеличены (Иванов И. И. и др., 1969), нельзя полностью исключить, что на фоне четко установленных при гипокинезии биоэнергетических изменений они не могут вызвать наблюдаемых на ЭКГ отклонений (Бриккер В. Н., 1970). Нельзя исключить также того, что при гипокинезии при определенной ослабленности процессов ресинтеза АТФ может в значительной степени страдать и транспорт кальция внутрь миофибриллы и его выход против концентрационного градиента в полость продольных канальцев саркоплазматического ретикулума из миоплазмы миокардиальных клеток (Ebashi S. et al., 1962). Выяснение характера изменения этого механизма еще ждет своего решения в проблеме гипокинезии.

Авторы исследования ЭКГ при 70-суточной гипокинезии не склонны видеть причину обнаруженных ими нарушений во влиянии изменения ионных механизмов в самом сердце, а относят их к экстракардиальным механизмам нейроциркуляторной дистонии, облегчающую адренергические реакции. Последние могут сопровождаться появлением ряда разнообразных изменений ЭКГ, в том числе близких к приведенным выше (Воскресенский А. А. и др., 1969). Однако с этим трудно согласиться.

В излагаемом нами материале все исследования, как правило, проводились на абсолютно здоровых людях, которые перед проведением длительной экспериментальной гипокинезии проходили тщательный медицинский осмотр и всестороннее клиническое обследование. Как мы видим по данным изучения функции сердца и такого общепризнанного показателя его деятельности, как ЭКГ, в ряде случаев удается наблюдать хотя и не столь резкие, но все же существенные ее изменения при длительной гипокинезии.

По-видимому, именно здесь будет уместно коснуться другого аспекта этой проблемы, а именно влияния гипокинезии и гиподинамии на больных людей. Основной целью этой книги является рассмотрение этой проблемы в целом, так как это требует специально поставленных исследований. Главная задача данной работы — попытаться осветить влияние гиподинамии на здорового человека и вскрыть по мере возможности *некоторые патофизиологические аспекты* влияния гипокинезии на здоровых людей, но некоторые вопросы роли гипокинезии в патологии уже сейчас требуют своего освещения.

При рассмотрении изменения функции сердечно-сосудистой системы и, в частности, функции сердца и его биоэлектрической активности при гипокинезии мы вплотную подошли к той грани, которая разделяет норму от патологии, и нельзя

не заглянуть за эту условную, но крайне важную грань. Тем более это уместно сделать, так как по уже существующему мнению гипокинезия может привести к явной патологии сердца и сердечно-сосудистой системы (Мясников А. Л., 1965; Парин В. В., 1965; Парин В. В., Баевский Р. М., Волков Ю. П., Газенко О. Г., 1967, и др.).

В работе В. В. Тявокина (1975) собран весьма интересный материал, показывающий существенное влияние гипокинезии в клинике сердечных заболеваний при недостаточно обоснованном назначении строгого постельного режима. Автор рассматривает две группы больных стенокардией. В первой группе назначался на определенный период (от 3 до 20 дней) строгий постельный режим, во второй — менее строгий (больным разрешалось двигаться в постели, подниматься и даже ходить по отделению). Результаты оказались весьма убедительными. Из 83 больных первой группы отрицательная динамика коронарного кровообращения появилась у 50 больных, а положительная у 18, у остальных она была без изменений. Во второй группе из 82 человек отрицательная динамика отмечалась у 22, положительная у 28 и без изменений она осталась у 32. Из этого видно, что чем строже был режим ограничения мышечных движений, тем больше наблюдалось больных с отрицательной динамикой коронарного кровообращения.

Весьма яркие проявления влияния строгого постельного режима выявлялись на ЭКГ. Так, у большой с диагнозом атеросклероза аорты и венечных сосудов, кардиосклероз, атеросклеротическая стенокардия напряжения, после даже кратковременного (в течение 4 дней) постельного режима резко уменьшился зубец  $R$  в I отведении и зубец  $T$  во II, III, aVF,  $V_1$ ,  $V_6$  отведениях. После прекращения постельного режима эти явления прошли. Далее автор отмечает, что неправильная оценка ЭКГ у больных ишемической болезнью сердца нередко служит источником «гипердиагностики» инфарктов миокарда, особенно среди больных с затяжной формой стенокардии. В этой связи было изучено 200 больных ишемической болезнью сердца, которые имели при лечении различный двигательный режим. У первой группы больных с существенным ограничением мышечных движений (от 3 дней и более) зубец  $T$  на ЭКГ уплощался или исчезал или же становится отрицательным. Снижалась величина зубца  $R$ , интервал  $RS-T$  смещался с изоэлектрической линии. Из 169 больных стенокардией в группе с резким ограничением движений у 73 больных наблюдалась отрицательная, у 50 положительная электрокардиографическая динамика и у 48 данные ЭКГ не изменились.

Во вторую группу вошел 31 больной инфарктом миокарда. Им ЭКГ снимали перед разрешением ходить (через 5—8 нед после инфаркта миокарда) и затем перед выпиской из стационара. Во время постельного режима перед самым разреше-

нием ходить интервал  $P-Q$  был увеличен у одного, отрезок  $Q-T$  у 26, комплекс  $QRS$  уширен у 6 больных, у 2 больных была желудочковая экстрасистолия. После режима умеренной ходьбы перед выпиской у 4 больных интервал  $P-Q$  и комплекс  $QRS$  не изменился. Отрезок  $QT$  под влиянием ходьбы нормализовался у 3 человек. Исчезла и желудочковая экстрасистолия. Учитывая эти отклонения, В. В. Тявокин (1975) пришел к выводу, что в большинстве случаев у больных инфарктом под влиянием умеренной ходьбы наступает положительная электрокардиографическая динамика. В этой связи автор считает, что у многих больных острым инфарктом миокарда отрицательная динамика ЭКГ связана не только с некротическими изменениями в миокарде, но и со строгим постельным режимом. Это важное для клиники обстоятельство, которое еще раз подчеркивает необходимость для лечащих врачей знаний характера изменения ЭКГ не только при инфаркте, но и при гипокинезии у здоровых и особенно у больных. Следует подчеркнуть, что этот вопрос требует еще своего тщательного изучения.

Данные, полученные В. В. Тявокиным (1967—1975), подтверждаются и другими авторами (Глухенький Т. Т., Олейник С. С., 1966). Какова же может быть непосредственная причина изменения ЭКГ у больных коронарной недостаточностью при режиме с резким ограничением движений? Наиболее типичные изменения на ЭКГ касаются главным образом зубцов  $R$ ,  $T$  и интервала  $S-T$ . Примечательно, что динамика этих изменений обратима при возобновлении двигательного режима. По-видимому, эти изменения связаны не со стойкими структурными изменениями, а с рефлекторными влияниями с проприорецепторов мышц на коронарные сосуды. Еще в работе А. В. Лебединского, В. И. Медведева, И. А. Пеймера (1953) было показано, что снижение рефлекторных импульсов снабжения миокарда. Детально вопрос о ухудшении кровоснабжения миокарда. Детально вопрос о проприоцептивных влияниях с мышц на коронарные сосуды был изучен в школе М. Р. Могендовича (1967). В частности, В. П. Колычева (1965, 1967) в опытах на животных и наблюдениях на людях показала, что мышечная активность различного рода вызывает улучшение коронарного кровоснабжения. Более того, автор установила, что уровень деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе и коронарного кровотока, даже в покое поддерживается определенными постоянными импульсами от мышц, находящихся и во время отдыха в определенном тоне. Наличие этого постоянного тонуса очень важный фактор, как мы увидим далее.

Однако исключение рефлекторного влияния с проприоцепторов мышц — это не единственный механизм нарушений коронарного кровоснабжения при гипокинезии. В. В. Тявокин

(1967—1975) показал, что при гипокинезии может произойти ускорение и усиление атеросклероза венечных сосудов и постепенное сужение их просвета. В экспериментах на кроликах это было показано на большом материале, причем развитие процессов атеросклероза наблюдалось в ряде случаев довольно быстро даже в течение 10—20 дней обездвиживания.

На основании всех приведенных данных видно, что у больных людей уже с имеющимися патологическими процессами в сердце гипокинезия может привести к весьма серьезному ухудшению наблюдаемых отклонений вообще и со стороны функции сердца в особенности. Естественно, что речь идет не о назначении интенсивной физической нагрузки этим сердечным больным, которая может быть крайне вредной. Вопрос состоит в том, чтобы не допускать ненужной перестраховки, гипердиагностики и в разумных пределах стараться осторожно и постепенно расширять режим двигательной активности больного человека. Убедительным доказательством справедливости этого положения являются данные одной из клиник Ленинграда. Из 126 больных инфарктом миокарда, которым назначался строгий постельный режим, умерло 30 (24%), а при лечении больных со значительно меньшим ограничением движений из 105 умерло 5 (4,7%) (В. В. Тявокин, 1975). Эти данные заставляют глубоко задуматься над ролью гипокинезии в клинике сердечно-сосудистой патологии.

Необходимо обратить внимание еще на одну особенность изменения ЭКГ при гипокинезии. Как было показано Б. М. Федоровым (1977), при изучении эмоциональной реактивности человека, находящегося в условиях длительной гипокинезии, происходит изменение ряда показателей. Так, например, при интеллектуальном напряжении, тревожных состояниях, ожидании болевых ощущений (манипуляция зубного врача, пункция вены для взятия крови и др.) во время гипокинезии происходит более резкое, чем до нее учащение пульса, снижение зубца *R*, достоверное снижение зубца *T* или его инверсия в то время, как до гипокинезии он всегда увеличивался. Отмечается смещение интервала *S—T* с изоэлектрической линии, а иногда и появление экстрасистолии. Эти изменения говорят о резком повышении эмоциональной ранимости человека при длительной гипокинезии. Все это свидетельствует об астенизации, изменении реактивности организма (Федоров Б. М., 1975, 1977; Ткачев В. В. и др., 1975, и др.).

## **2. ИЗМЕНЕНИЕ МАССЫ, СТРУКТУРЫ И БИОХИМИИ СЕРДЦА ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ**

**Изменение массы сердца.** Уже говорилось, что при гипокинезии происходит заметное уменьшение размеров сердца на рентгенограммах, причем уменьшается размер сердца как во

время диастолы, так и во время систолы, когда основная масса крови удалена из сердца. Естественно, что при этом происходит и уменьшение общей площади сердца, достигающее в наиболее выраженных случаях 35—47 см<sup>2</sup>, т. е. 18—30% всей площади сердца, определяемой на рентгенокимограммах во время систолы (Красных И. Г., 1969). Аналогичные данные установил Lawton и соавт. (1962). Эта закономерность в принципе понятна. Хорошо известно, что при интенсивной тренировке масса сердца увеличивается. Достаточно привести хотя бы несколько примеров. У хорошо тренированных спортсменов масса сердца увеличена по сравнению с нетренированными лицами на 20—40% (Riendell M. et al., 1960). Естественно ожидать, что в условиях гипокинезии процесс идет в обратном направлении и масса сердца уменьшается.

В 6-месячном опыте с иммобилизацией обезьян гипсом Г. Х. Баурне и соавт. (Baurne G. H. et al., 1973) установили снижение массы сердца, в то время как общая масса тела изменилась мало. В исследованиях на крысах О. И. Кириллов (1973, 1973а) показал, что через 20 дней гипокинезии масса сердца снизилась по сравнению с контролем с  $642 \pm 25$  до  $493 \pm 14$  мг и составила 77% от контроля. Одновременно происходило отставание и общей массы тела. Так, в контроле масса крыс была  $147 \pm 6,6$  г, а в опыте  $79 \pm 2,5$  г, т. е. масса снизилась на 46%. Комплексное исследование в течение 120 сут гипокинезии на крысах показало, что абсолютная масса сердца была на 4,26% меньше, чем у контрольных животных. Одновременно с этим происходило и уменьшение массы ряда других внутренних органов (Коваленко Е. А., 1970, 1975). Отмечалось также существенное отставание и общей массы животных (примерно на 40%), в основном это происходило за счет отставания в прибавке массы мышечной системы. Следовательно, длительная гипокинезия приводила к серьезным нарушениям в мышцах вообще и в мышцах сердца в частности. Обращало на себя внимание также то обстоятельство, что относительная масса ряда внутренних органов (т. е. отношение массы органа к общей массе тела) не уменьшалась, а была выше, чем в контроле (табл. 1). Таким образом, при гипокинезии происходит непропорциональное уменьшение массы тела и сердца. Особого

Таблица 1

Изменение абсолютной и относительной массы внутренних органов у гипокинетических и контрольных крыс (в процентах) в 120-суточном опыте

Внутренние органы	Изменение абсолютной массы (%) к контролю	Относительная масса (%)
Сердце	— 4,26	+30
Легкие	— 3,4	+35
Печень	—23,6	+ 6,1
Почки	—22,4	— 8,1
Селезенка	—30,9	0
Семенники	— 0,5	+39,4

внимания заслуживал тот факт, что относительная масса таких органов, как сердце и легкие, становилась значительно больше у подопытных, чем у контрольных животных. Правда, абсолютная масса их также уменьшалась. По-видимому, эта закономерность связана с тем, что основные транспортные системы организма, обеспечивающие доставку  $O_2$  при явлениях стресса, имеющего место у крыс в начале гипокнезии, должны нести увеличенную нагрузку тем более, что газообмен и потребление  $O_2$  тканями у них повышены. Однако главные изменения касались уменьшения массы мышц.

Е. А. Строганова (1973) провела ряд уникальных исследований по измерению массы сердца у диких животных. Оказалось, что у норок, содержащихся в более тесных клетках ( $0,3 \text{ м}^2$ ), масса сердца была  $5,73 \pm 0,31 \text{ г}$ , а в более свободных клетках ( $0,4 \text{ м}^2$ )  $5,98 \pm 0,21 \text{ г}$ , т. е. на 4,2% больше. Масса сердца у диких соболей, живших в клетках, была на 8,5% меньше, чем у диких животных в тайге. Следовательно, даже сравнительно небольшое ограничение движений при клеточном содержании различных видов животных приводит к выраженному уменьшению массы сердца. Исходя из этой доказанной общепатологической закономерности, следует сделать вывод прежде всего о том, что, несмотря на явное абсолютное уменьшение массы сердца, происходит относительное его увеличение по отношению к общей массе тела. Иными словами, имеет место ситуация, обратная той, которая возникает при адаптации. По-видимому, положение, развиваемое Ф. З. Мерсоном (1975) о так называемом принципе гетерохронного накопления тех структур, которые срочно могут обеспечить наиболее важные для жизни функции в тканях, может быть распространено не только на отдельные элементы тканевой структуры, но и на различные органы, функция которых крайне необходима для сохранения состояния гомеостаза организма. В соответствии с этим при гипокнезии в большей мере и раньше может происходить атрофия менее важных органов и структур, чем жизненно важных и необходимых для сохранения гомеостаза и самой жизни организма. Темп дезадаптивной атрофии для сердца ниже, чем для скелетных мышц. По-видимому, именно с этой ситуацией мы и имеем дело при гипокнезии. Кроме того, нельзя не учитывать и то обстоятельство, что сердце при гипокнезии в отличие от мышц постоянно работает, хотя и не столь интенсивно. Интересен следующий важный вопрос. Что происходит с функциональными возможностями не только массы всего сердца в целом, но и с каждой отдельной единицей этой массы? Для ответа на этот вопрос необходимо определить так называемую интенсивность функционирования структуры миокарда (ИФС). В работе В. И. Кузнецова (1974) при гипокнезии у крыс в течение 100 сут было установлено, что на-

ряду с общим уменьшением массы тела происходит снижение абсолютной массы сердца на 5-й день на 9%, а на 60-е и 100-е сутки на 16 и 21%. Масса левого желудочка на 5-й день снижалась на 11%, а на 60—100-е сутки на 15—20%. Масса правого желудочка снижалась только к концу опыта на 22%. Относительная масса сердца, как и в ранее приведенных опытах, возрастала. Увеличение относительной массы левого желудочка на 5-е, 15-е, 30-е, 60-е и 100-е сутки составило 4, 25, 48, 41 и 42%, а относительная масса правого желудочка достоверно увеличивалась с 30-го дня опыта — на 36%, на 60-й и 100-й день на 38 и 49% соответственно. Полученные изменения массы сердечной мышцы могли быть вызваны повышением содержания в нем воды. Оказалось, что сухая масса сердца, левого и правого желудочка достоверно снижалась, начиная с 30-го дня гипокинезии на 17,14 и 23% соответственно; на 60-й день на 18, 15 и 23% и на 100-й день на 24, 26 и 36%. Таким образом, имела место определенная гидратация тканей миокарда. Этот факт заслуживает внимания, особенно если учесть определенные изменения водно-солевого обмена, возникающие при гипокинезии. Вместе с тем наблюдалось снижение и сухой массы органа, т. е. происходило истинное уменьшение самой структуры сердца.

Определенные изменения в этих опытах претерпевала и структура сердца ИФС, характеризующая функциональную нагрузку единиц массы сердца при гипокинезии. На 5-й день гипокинезии интенсивность функционирования единицы структуры миокарда, рассчитанная по средней и максимальной скорости повышения давления в желудочках и отнесенная к единице массы сердца, снижалась на 25 и 46% соответственно. Следовательно, начальный импульс для снижения процессов синтеза, которым является ИФС, как будто был явно снижен. На 30-й день опыта этот показатель нормализовался, так как сама масса сердца снижалась и нагрузка на единицу массы возрастала. На 60-й день она превышала исходный уровень. Следовательно, дальнейшего преобладания катаболизма над анаболизмом здесь, исходя из представлений, развиваемых Ф. З. Меерсоном (1967, 1975), не должно было происходить. К концу опыта на 100-й день интенсивность функционирования структуры вновь снизилась на 18—24%. Таким образом, этот показатель, как и многие другие, изменялся при гипокинезии волнообразно. Интересно, что в этих же опытах скорость включения меченого метионина  $^{35}\text{S}$  в белок миокарда левого желудочка на 2—5-й день гипокинезии имела тенденцию к снижению, а на 15-е, 30-е и 100-е сутки опыта она была достоверно и резко снижена на 27, 39 и 60% соответственно. Аналогичная закономерность установлена также И. В. Федоровым и соавт. (1970). В опытах В. И. Кузнецова концентрация белка в миокарде на 2-й, 5-й, 15-й день гипокинезии не

отличалась от контроля, а на 30-й и 100-й день достоверно снижалась на 9 и 18%.

Среди функциональных групп белковых молекул особое место занимают сульфгидрильные группы в связи с их участием в многочисленных биологических процессах. SH-группы входят в фибриллярные белки и имеют прямое отношение к сократительной функции и конформационным изменениям белковых молекул.

Как показали исследования В. И. Кузнецова (1974), содержание SH-групп белковых молекул при гипокинезии достоверно снижалось во все сроки наблюдения; на 100-е сутки снижение составляло 22%. Эти данные указывают на довольно выраженные нарушения белковых синтетических процессов в миокарде при гипокинезии. Возможно, что здесь нельзя отрицать и определенной связи этого процесса со снижением интенсивности функционирования структуры миокарда, что в свою очередь создает определенную недостаточность основных продуктов распада АДФ, креатина (Кр), неорганического фосфора (НФ), т. е. снижается и потенциал фосфорилирования.

В настоящее время выдвигается представление о том, что при интенсивной работе сердца потенциал фосфорилирования, т. е. отношение  $\frac{(АДФ) \cdot (Кр) \cdot (Н. Ф.)}{(КФ) \cdot (АТФ)}$  возрастает, и это является стимулом для активации генетического аппарата и усиления синтеза белка в миокарде при его напряженной работе. Возникает усиление структурного обеспечения функции сердца, и его масса нарастает. После того, как масса сердца стала больше, интенсивность функционирования единицы структуры снижается, и теперь та же работа сердца выполняется большей его массой. После этого стимуляция синтеза белка уменьшается и миокард больше не гипертрофируется (Меерсон Ф. З., 1975, 1976). В случаях же гипокинезии мы имеем обратную картину. Потенциал фосфорилирования, помимо того, снижен, так как нет интенсивного, а главное, систематического распада АТФ и креатинфосфата (КФ), и это приводит к уменьшению стимуляции генетического аппарата. В результате не происходит синтеза белка в том объеме, как это возникает в условиях обычной нагрузки на сердце. Определенным доказательством реальности этого положения могут быть опыты, проведенные Г. В. Чернышевой, А. В. Стоида (1969) и др., в которых показано, что после односторонней ваготомии у собак, приводящей к резкому нарушению трофики, потенциал фосфорилирования снизился в левом желудочке в 3 раза (с 31 до 9). После этого суммарная РНК ткани (мкг/г) сырой массы упала на 23% (с 2042 до 1623) (Коптева Л. А., Дмитриева Н. Д., 1966). В этой же ткани включение меченных по углероду аминокислот упало с 483 имп/мин·мг

белка до 239, т. е. на 49% (Дмитринева Н. М., 1970). Удельная активность миозина миокарда по включению в него  $^{35}\text{S}$  метионина упала с 225 до 210 имп (на 7%), а удельная активность актомиозина понизилась с 199 до 149 имп. (на 25%) (Чернышева Г. В., Погосова А. В., 1969). Весьма примечательно, что в этих же опытах включение меченых аминокислот в белки митохондрий уменьшилось с 483 до 239 имп/мин·мг белка, на 45% (Коптева Л. А., 1970).

Все эти данные весьма убедительно показывают связь между снижением потенциала фосфорилирования, уменьшением активности РНК и синтеза важнейших белковых структур, ответственных за акт сокращения сердца и за его биоэнергетическое обеспечение. По-видимому, определенные аналогии здесь допустимы и с ситуацией при гипокинезии. Тем более, при гипокинезии, которая сама по себе снижает потенциал фосфорилирования, происходит явное уменьшение парасимпатических влияний на функцию сердца. В этой связи надо подчеркнуть, что при изучении интенсивности окислительного фосфорилирования миокарда у крыс при 100-суточной гипокинезии (Коваленко Е. А. и др., 1970—1975) было установлено, что потребление  $\text{O}_2$  при эндогенном дыхании кусочков ткани миокарда на 60-е сутки эксперимента снижалось с  $62 \pm 4,8$  в контроле до  $38 \pm 6,2$   $\text{мм}^3/100$  мг·ч. Поглощение  $\text{O}_2$  миокардом снизилось со  $198 \pm 7,5$  до  $164 \pm 6,6$   $\text{мм}^3/100$  мг·ч. Следовательно, имело место снижение окислительных процессов. Однако еще более значимые результаты в этом же опыте были получены при определении уровня фосфорилирования. В миокарде на 45-й день гипокинезии усвоение тканью неорганического фосфора снизилось с  $15 \pm 1,2$  до  $9,5 \pm 1,7$   $\text{мкА}/100$  мг·ч при дыхании на сукцинате и с  $24 \pm 1,9$  до  $14 \pm 3,6$   $\text{мкА}/100$  мг·ч при дыхании на  $\alpha$ -кетоглутарате ( $P < 0,05$ ;  $P < 0,05$ ) (Маилян Э. С., 1970).

На 60-й день этого опыта уровень фосфорилирования в сердечной ткани также был снижен:  $23 \pm 2,9$  в контроле и  $13 \pm 2,2$   $\text{мкА}$  в опыте ( $P < 0,05$ ). Естественно, что это приводило к снижению отношения поглощенного фосфора к потребленному тканью  $\text{O}_2$  и коэффициент Р-о снижался с  $1,24 \pm 0,10$  до  $0,77 \pm 0,17$  ( $P < 0,05$ ). Таким образом, было установлено снижение интенсивности синтеза макроэргических продуктов в миокарде (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1974; Маилян Э. С. и др., 1970). Необходимо подчеркнуть, что эти нарушения процессов окислительного фосфорилирования хорошо коррелировали с изменениями ультраструктуры митохондрий и саркоплазматического ретикулума в тканях сердца. Следовательно, высказанная ранее мысль о возможностях снижения потенциала фосфорилирования и даже о качественном нарушении самой степени окисления и его сопряжения в тканях миокарда находит подтверждение в эксперименте (Коваленко Е. А.

и др., 1970, 1971, 1974). Убедительным доказательством снижения синтетических процессов белковых структур в миокарде и мышцах было показано также в серии работ И. В. Федорова и соавт. (1967—1973).

Таким образом, при длительной гипокинезии происходит выраженное уменьшение массы сердца за счет снижения в нем синтетических процессов, причина которых в определенной степени может быть объяснена снижением интенсивности функционирования структуры миокарда и уменьшением стимуляции генетического аппарата клеток пониженной величины потенциала фосфорилирования.

**Морфологические изменения в сердце.** В этом разделе будет рассмотрен материал, полученный на животных. Следует указать, что у различных видов экспериментальных животных имеются определенные отличия в морфологических изменениях в сердце при гипокинезии, поэтому важно отметить в первую очередь наиболее существенные и характерные для действия гипокинезии. У 3 обезьян, пробывших 6 мес в горизонтальном положении с иммобилизацией гипсом от лодыжек до подмышек, было обнаружено скопление жира в миокарде и скелетных мышцах. Наблюдалась частичная атрофия волокон миокарда, их фиброз и сокращение диаметров волокон. В дуге аорты, брюшной аорте и коронарных сосудах наблюдалась пролиферация интимы и липидные отложения. При электронной микроскопии было обнаружено нарастание количества лизосом в миокарде (Vaughn G. H. et al., 1973). При иммобилизации кроликов В. М. Гордиенко (1962) установил значительное уменьшение величины сердца. В миокарде встречались мышечные волокна со сглаженной поперечной исчерченностью, в некоторых волокнах поперечная исчерченность вообще отсутствовала. Автор считает, что при гипокинезии возникает недостаточность кровоснабжения сердца, проявляющаяся при предъявлении сердцу повышенной нагрузки. Причина этого может быть в нарушении трофики миокарда, что и служит причиной морфологических изменений.

Особого внимания заслуживают морфологические изменения, найденные у кроликов при гипокинезии в течение различных сроков — от 5—6 до 22—24 сут в исследованиях В. В. Тявокина (1975). Необходимо вообще подчеркивать, что в этих исследованиях гипокинезия у животных вызывала серьезные последствия в виде резко выраженного склероза аорты и сосудов, возникновения аневризм, появления коронарной недостаточности, инфарктов миокарда и т. д. Из 58 кроликов опытной группы 30 погибло через разные сроки от начала опыта, при этом у 22 животных непосредственно перед гибелью было нарушение дыхания типа сердечной астмы. Интересно и другое: 9 кроликов из 30 погибли в течение 2 сут после прекращения гипокинезии, когда нагрузка на сердце вновь возраста-

ла. Нельзя сказать, что способы фиксации кроликов в этих опытах были более жесткими, чем, например, у крыс в исследованиях, проводимых другими авторами, в том числе и нами. Кроме того, в этих исследованиях специально было обращено внимание на развитие склероза. В этой серии опытов кролики как подопытные, так и контрольные находились на обычном рационе виварийного корма. Однако картина резкой патологии была явно налицо. Резкие морфологические изменения в миокарде были обнаружены у 15 из 58 кроликов. Кроме того, у 13 из 58 кроликов были найдены выраженные склеротические изменения в венечных сосудах. Установлен склероз аорты у 36 из 58 кроликов. В контрольных опытах только у 2 из 21 наблюдались слабо выраженные склеротические изменения после годовичного пребывания в обычных клетках того же вивария. Как видно, степень усиления гипокинезии явно усугубляла развитие склеротического процесса.

Общая картина морфологических изменений в миокарде была следующей. Обычно процесс начинался с капиллярного стаза, часто отмечалось диапедезное кровоизлияние, после чего нарушалась микроциркуляция, приводящая далее к серьезной патологии миокарда. Происходило продольное разволокнение волокон, исчезновение их поперечной исчерченности, исчезновение ядер. Кроме того, миокард начинал приобретать яркую окраску кислым фуксином. Такие изменения, по мнению Рааба (1963), никогда не отмечаются в норме, но, как правило, бывают при лигировании коронарных артерий и при лилизе миофибрилл.

В более поздние сроки гипокинезии в мышечных волокнах наблюдалось появление липидов. Сначала мелкие капельки жира располагались возле мышечных ядер, затем они становились крупнее и распространялись по всему мышечному волокну. Около появившихся капелек жира исчезала поперечная исчерченность волокон. Часто наблюдался распад мышечных волокон, а у 6 кроликов из 17 в миокарде были обнаружены участки некрозов. Как и обычно в таких случаях, в участках погибших волокон наблюдалась пролиферация соединительной ткани. Аргирофильный каркас миокарда грубеет и происходит его коллагенизация. Об этом же говорит и накопление в нем оксипролина. Все это приводит к утолщению соединительнотканного прослойка. Развивающиеся изменения имеют очаговый характер и чаще всего возникают в субэндокардиальных слоях миокарда.

Заслуживают внимания также некоторые изменения, обнаруженные в коронарных сосудах в этом же эксперименте. Из 17 обследованных кроликов у 13 обнаружены выраженные изменения в коронарных сосудах. Они начинались чаще всего с отека в субэндотелиальном слое, далее имело место повышение проницаемости эндотелиального барьера и проникно-

венные плазменных белков крови в стенку венечных артерий; просвет коронарных сосудов в разной степени суживался, а иногда даже полностью закрывался. Эти изменения являлись предпосылкой склероза стенки сосудов, который и отмечался в более поздние сроки гипоккинезии. Характерно и утолщение мышечного слоя артерий, что, по-видимому, было связано в основном со спазмом сосудов.

Все перечисленные явления отмечались в ветвях коронарных сосудов разного диаметра. У одного и того же животного при более длительной гипоккинезии (более 10—12 сут) отмечалась разная выраженность и разные стадии изменений в венечных сосудах — от начального небольшого отека до резкого склероза с полным закрытием просвета сосуда. Эти изменения хорошо коррелируют с крайне тяжелыми осложнениями в виде коронарной недостаточности, инфарктов миокарда, которые имели место у 16 из 58 кроликов, бывших в опыте. В. В. Тявокин (1975) справедливо отмечает, что в литературе ему не встретилось сообщений о воспроизведении столь серьезных изменений в венечных артериях при ограничении подвижности животных. Естественно, что эти данные, как и ряд других, заставляют серьезно задуматься над теми последствиями, к которым может привести гипоккинезия. В этой связи заслуживает внимания факт, обнаруженный в этой серии исследований.

Хорошо известно, почти во всех экспериментальных работах, проведенных на других видах животных (обезьянах, собаках и особенно на крысах), при создании гипоккинезии всегда отмечается наличие выраженной стрессорной реакции (Кириллов О. И., 1977). Особенно резко эти признаки проявляются в первый период гипоккинезии. В этих случаях, как правило, отмечалось повышение кортикостероидов и катехоламинов в крови и ряд других симптомов, характерных для реакции стресса (Давыдова Н. А., 1976; Калита Н. Ф., 1977). В опытах же на кроликах, как правило, этого нет. Кортикостерон крови у кроликов резко и быстро снижается при гипоккинезии с  $12 \pm 0,28$  в исходном периоде до  $9,4 \pm 0,85$  на 10-й день гипоккинезии и далее до  $8 \pm 0,83$  мкг ( $P < 0,001$ ). В это же время адреналин составил  $0,788 \pm 0,049$  мкг в контроле, а у гипоккинетических крыс через 5—28 сут гипоккинезии  $0,581 \pm 0,022$  мкг. Норадреналин содержался в крови в контроле в количестве  $0,583 \pm 0,008$ , а у обездвиженных крыс в количестве  $0,341 \pm 0,025$  мкг ( $P < 0,001$ ;  $0,001$ ). Нам кажется, что это весьма интересное свойство именно этого вида животных в реакции их на гипоккинезию. Возможно, что отсутствие стрессовой реакции у кроликов и приводит к более полному проявлению гипоккинезии в виде нарушений липидного и холестеринового обмена, атеросклероза и последующих вышеприведенных морфологических изменений. В случае же стрессовых

реакций, наблюдаемых у других животных и, в частности, у крыс на первых этапах гипокинезии, определенная интенсификация энергетических и окислительных процессов, а также усиление ряда других обменных функций не даст столь быстро проявиться неблагоприятным влиянием гипокинезии на функцию сердца и сосудов. Однако это предположение требует специальной проверки. Кроме того, доказано, что норадреналин усиливает и убыстряет поступление кальция в миоплазму миокардиальной клетки (Winograd S., 1961), а это, как известно, усиливает возможности проявления кальций-тропонинового механизма в увеличении силы притягивания и скольжения активных нитей миофибрилл по миофиновым, т. е. в конечном виде способствует интенсивности сердечных сокращений (Abachi S., Endo M., 1968). В приведенных выше случаях у кроликов, как мы видели, норадреналин снижен. Следовательно, нет стимуляции этого механизма сердечных сокращений. Более того, в этих опытах не происходит и увеличения кальция в крови, которые естественно ожидать при гипокинезии. Кальций, натрий и калий крови у кроликов в этих опытах снижались с  $13,9 \pm 0,35$  до  $12 \pm 0,31$ , с  $325 \pm 5,88$  до  $320 \pm 6,22$  и с  $18,2 \pm 0,57$  до  $13,7 \pm 0,47$  мг% соответственно. Следовательно, предпосылок для более интенсивного вхождения  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$  в миоплазму не создавалось, а наличие  $\text{K}^+$  в миоплазме также могло быть сниженным, так как в конечном виде он должен поступать внутрь клеток из внеклеточной среды в обмен на  $\text{Na}^+$ . Все это как будто могло способствовать сохранению интенсивности функционирования ионно-транспортных механизмов столь важных в стимуляции систолы и диастолы сердца. Более того, адреналин и норадреналин, как известно, усиливают действие аденилциклазы в мембранах клеток, а это приводит к усилению образования циклической АМФ. В свою очередь циклическая АМФ потенцирует действие кальция и усиливает активацию протеинкиназы тропонина, что приводит к усилению фосфорирования тропонина, а за этим следует снятие тропониновой репрессии и возникает важнейшее звено, определяющее сокращение миокарда. Миозин взаимодействует с актином за счет энергии расщепления АМФ до АДФ (Krebs et al., 1973; Englad P. et al., 1972; Reddy I. et al., 1973). В данном же случае, как мы видели, количество адреналина и норадреналина снижается. Следовательно, неоснование думать об ослаблении важнейшего молекулярно-гипокинезии у кроликов. Таковы могут быть глубинные молекулярные механизмы, приводящие к структурным нарушениям миокарда.

Необходимо обратить внимание на то, что в морфологических исследованиях, проведенных на кроликах и крысах, отмечаются и некоторые общие черты, прогрессирующие по мере

увеличения сроков гипокинезии. В. Я. Карупу и соавт. (1974) указывают, что в миокардиальных клетках происходит частичная гибель и компенсаторная гиперплазия митохондрий. Нарушения в синтезирующем белок аппарате приводят к дефициту восстановленности актиновых и миозиновых протофибрилл. Одновременно нарастает количество липофусцина и появляется больше лизосом. Усиливается пестрая картина застойной гиперемии и перикапиллярного отека в миокарде. Изменения возникают и в сосудистой системе миокарда. В эндотелиальных клетках происходит очаговый лизис профиблей эндоплазматического ретикулума, усиливается накопление линцитозных пузырьков и деструкция митохондрий эндотелия (Романов В. С., 1977).

Очень важно, что процессе распространяется даже на клапанный аппарат сердца. В клапанах количество соединительнотканых клеток (на единицу площади) уменьшается почти вдвое. Количество коллагеновых волокон увеличивается, а эластических уменьшается. Снижается концентрация мукополисахаридов. Как видно, эластические возможности этой структуры снижаются. В целом авторы отмечают, что морфологические признаки регрессивных процессов преобладают над прогрессивными (Романов В. С., 1977, и др.). Очень интересно, что после предельной физической нагрузки и у кроликов, и у крыс, перенесших гипокинезию, в тканях миокарда возникали участки очаговой зернистой дистрофии миокардиальных клеток и зернистый распад протофибрилл, а также очаговое разрушение стенки капилляров. В исследованиях Г. М. Ваккулина и Г. С. Якобсона (1970) отмечается, что при гипокинезии у крыс в миокарде изменяется величина митохондрий, выражен лизис протофибрилл, появляются очаги просветления, не содержащие протофибрилл. В миофибриллах нарушается направленность протофибрилл саркомеров и варьирование их толщины по протяженности. В первую очередь лизируются подвергают актиновые протофибриллы, затем уже миозиновые. В очагах лизиса протофибрилл образуется саркоплазма, которая количественно уменьшается к 90-м суткам опыта. Иногда отмечается накопление гликогена, что является отражением снижения функциональной активности клеток. Как видно из этих исследований, нарушения возникают и со стороны самого рабочего аппарата миокарда (миофибриллы), и со стороны его биоэнергетических систем (митохондрий), и со стороны транспортных систем (капилляры).

**Ультраструктурные изменения в сердце.** Морфологические изменения в сердце, наблюдаемые электронномикроскопическим методом у крыс в большом комплексном опыте с созданием гипокинезии в течение 100—120 сут, выражались прежде всего в ультраструктурных особенностях всего трофического аппарата миокардиальных клеток (митохондрии, сар-

коплазматический ретикулум, Т-системы), а также в изменениях ультраструктуры капиллярной стенки. Вместе с тем отмечались определенные изменения и в сократительном аппарате миокардиальных клеток, а также рибосом и лизосом (Коваленко Е. А. и др., 1970—1974; Романов В. С., 1977).

Исследования ультраструктуры миокарда во все сроки этого длительного опыта (на 10-е, 30-е, 45-е, 60-е, 100-е и 120-е сутки) показали, что в ряде случаев наблюдался отек под сарколеммой, увеличение межклеточных пространств, иногда даже разволокнение миофибрилл, нарушение четкой структуры саркомера и набухание саркоплазмы между отдельными волокнами, а также расширение пространств между митохондриями и миофибриллами (рис. 19, а, б). Все это, естественно, могло нарушать и функцию, и трофику этих участков ткани. Далее часто отмечалось появление лизосом в саркоплазматическом ретикулуме, образование саркоплазмы в очагах лизиса протофибрилл. Весьма интересным был тот факт, что постепенно по мере нарастания сроков гипокинезии происходило расширение просветов саркоплазматического ретикулума и особенно Т-систем, а также включение в него липидных капель, свидетельствующих об усилении липидного обмена. Количество и размеры саркоплазматического ретикулума по мере нарастания гипокинезии существенно увеличиваются в размерах, что может говорить об определенной дистрофии самих миофибрилл. В то же время увеличение канальцевой системы СПР и Т-систем говорит о явной напряженности систем выведения продуктов лизиса и катаболических процессов в миокарде. Кроме того, нельзя не учитывать того обстоятельства, что в последние годы при изучении молекулярной физиологии сердца отводится особая роль системе транспорта кальция из СПР в миофибриллы и обратного его поступления из них в продольные каналцы и цистерны саркоплазматического ретикулума (Ebachi et al., 1967). При этом данный процесс идет тем напряженнее, чем чаще сокращается детренированное сердце. Возможно, что в условиях резкого ослабления и атрофии миокарда в целом, что мы и наблюдали, происходит компенсаторное усиление этой активно-транспортной системы миокардиальных клеток.

Обращает на себя внимание также своеобразие изменений митохондриального аппарата в миокарде. Мы уже рассматривали характерные стороны этих изменений в главе II. Однако некоторые особенности этой важнейшей системы клеток необходимо все же рассмотреть и здесь, так как они прямо относятся к функции сердца. Прежде всего можно отметить явное изменение внутренней структуры митохондрий. В ряде случаев в них наблюдается просветление матрикса, ослабление контуров крист, частичное их расплавление и уменьшение общей поверхности. Часто происходит набухание митохондрий, их

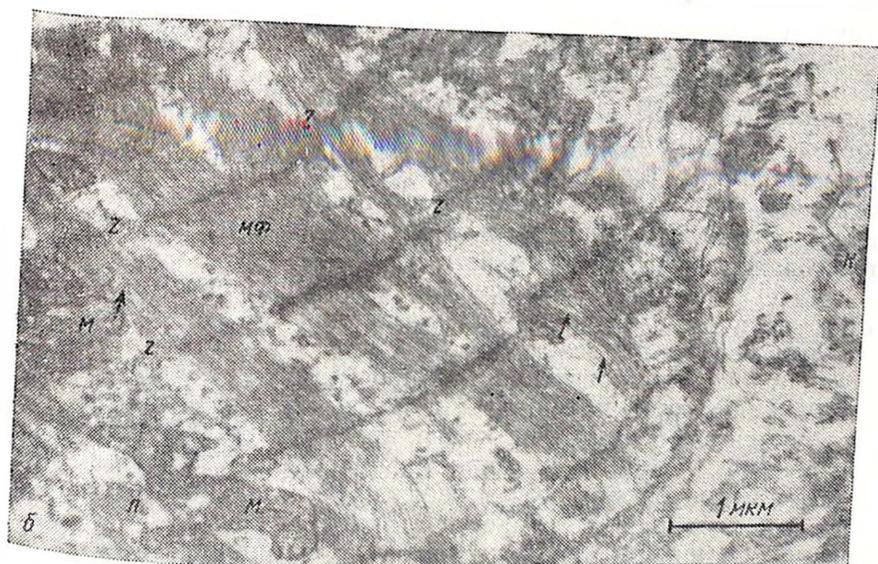


Рис. 19. а — миокард крысы контрольного животного. Левый желудочек. Ув. 20 000; б — миокард крысы (левый желудочек). 30-й день гипокинезии. Отек саркоплазмы под сарколеммой, разволокнение миофибрилл. Ув. 20 000.

диффузное расположение или, напротив, формирование в компактные блоки, но с явным нарушением четкости и расположения крист. Участки митохондрий, прилегающие к Т-системам, могут становиться осmioфильными. Все эти данные говорят о снижении количества и ухудшении качественных характеристик мембранных поверхностей митохондрий, на которых проходят биоэнергетические процессы биологического окисления и сопряженного с ним фосфорилирования, т. е. синтез АТФ. Вместе с тем надо обратить внимание на еще одно свойство митохондрий, могущее в определенной степени страдать в этих условиях.

В условиях ослабления сердечной деятельности и особенно при учащении сокращений сердца под влиянием длительной гипокинезии, как мы видели, происходит увеличение, разрастание СПР и Т-систем, нередко сопровождающееся компенсаторным усилением поглощения кальция набухшими митохондриями, что может привести к разобщению окисления и фосфорилирования в них. Последнее мы действительно наблюдали в миокарде примерно в те же сроки гипокинезии. Сказанное здесь заслуживает внимания потому, что в этом же эксперименте на крысах в отличие от данных, полученных В. В. Тявкиным (1975) на кроликах, происходило существенное увеличение выхода Са из костной системы (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1974; Прохончуков А. А., Коваленко Е. А. и др., 1970; Воложин А. И., 1977). При этом выход из организма Са с мочой на 90—100-е сутки гипокинезии повышался на 44% по сравнению с контролем (Коваленко Е. А. и др., 1974). Вот почему вопросы влияния кальция на тонкие механизмы нарушения функции сердца при длительной гипокинезии заслуживают дальнейшего специального изучения.

Интересно, что в ряде случаев при гипокинезии наблюдается увеличение количества митохондрий. Они образуют скопления и плотно прилегают друг к другу. В то же время в них деструкцию крист или, напротив, можно наблюдать ту или иную деструкцию крист или, напротив, из резкое утолщение. В митохондриальном матриксе очаги просветления чередуются с участками гомогенизации; кристы просветления чередуются с участками беспорядочно, укорачиваются и уменьшаются в размерах и количестве, что свидетельствует о снижении активности ферментов. Это согласуется с данными В. В. Португалова (1959 а, б), К. С. Митина (1965), Д.С. Саркисова и соавт. (1966), которые показали связь между структурными изменениями митохондрий при различных воздействиях и изменением их АТФ-азной активности. В участках повреждения крист к снижению энергетического обмена. Компенсаторно в ответ на это может происходить более плотное скопление неполноценных

в функциональном отношении митохондрий. Кроме того, в миокардиальных клетках нередко можно видеть так называемые «гигантские» митохондрии, которые простираются на длину почти трех саркомеров и имеют размеры до 3 мкм (см. рис. 16). Эти митохондрии ограничены четкими двухконтурными мембранами, а в умеренно осмиофильном матриксе многочисленные кристы располагаются поперек длинной оси органеллы. Подобные митохондрии обнаружены при различных патологических состояниях. Д. С. Саркисов и соавт. (1966), К. С. Митин (1965), В. С. Пауков (1968) предполагают, что «гигантские» митохондрии представляют собой признак компенсаторной гипертрофии митохондрий, так как по электронно-гистохимическим данным активность АТФ-азы в них повышена. Кроме того, в митохондриях часто наблюдаются соединения сохранившихся крист таким образом, что они через ряд анастомозов контактируют друг с другом и с наружной мембраной. При этом кристы удлиняются и нередко имеют дугообразную форму, но располагаются в основном параллельно друг другу.

Наряду со структурными изменениями в митохондриях миокарда и увеличением их количества и размеров при гипокинезии наблюдаются определенные изменения и в рабочем аппарате клеток миокарда. Так, миофибриллы далеко не всегда становятся четко разграниченными на отдельные саркомеры. Полосы на более поздних этапах гипокинезии слабо контурируются. Кроме того, нет хорошей выраженности дисков I и A с H-зоной и M-полоской в центре. Иногда эти области просто не различимы. В отечных миофибриллах часто встречаются очаги разволокнения (рис. 20) и участки полного просветления миофибрилл. Нередко удается наблюдать появление большого числа лизосом. Все это говорит о нарушении основного сократительного аппарата миофибрилл и, по-видимому, об уменьшении количества и качества протофибрилл. Иногда в миокарде встречаются полностью разорванные и расплавленные участки миофибрилл.

Коснемся теперь одного из важнейших участков клеток — областей, непосредственно прилегающих к ядру клетки. В контроле обычно наблюдается четко контурируемая ядерная оболочка, диффузно расположенный в ядре хроматин, прилегающий к ядру саркоплазматический ретикулум и обрамляющие его митохондрии. В процессе гипокинезии ядра миокардиальных клеток часто имеют изрезанные контуры, обусловленные инвагинацией ядерной оболочки внутрь карิโอплазмы, вследствие чего при определенной плоскости среза в карิโอплазме иногда обнаруживаются органеллы, присущие саркоплазме. Снижается четкость обычно хорошо контурируемой ядерной оболочки. В карิโอплазме часто наблюдается разрежение хроматина с агрегацией его по периферии, возможна

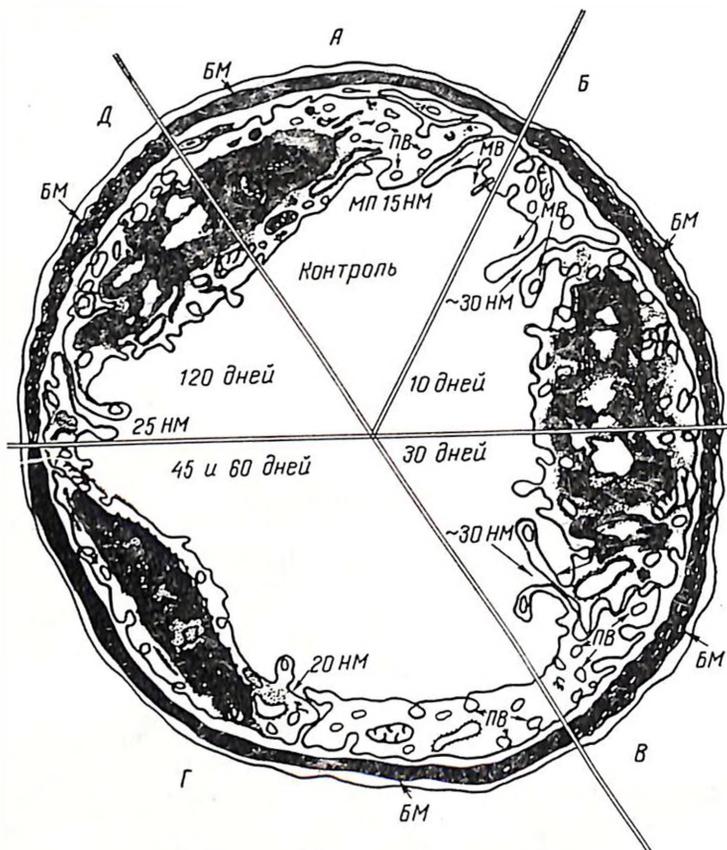


Рис. 20. Схема изменения структуры капилляров миокарда при длительной гипокинезии.

Сроки изменения структуры показаны секторами. Сектор А — тонкая структура эндотелиальных клеток капилляра контрольного животного. Обозначения для всех секторов: Я — ядро (темный цвет); ПВ — пиноцитозные везикулы (стрелки); МВ — микроворсинки; МП — межклеточный промежуток — 15 нм; БМ — базальная мембрана; представляет собой непрерывный, гомогенный осмиофильный слой. Сектор В — 10 дней гипокинезии: Я — очаговое просветление кардиоциты ядра, инвагинаты ядерной оболочки, увеличение количества и размеров ПВ; увеличение МП до 30 нм; БМ частично разрушается и увеличивается в толщине. Сектор Г — 30 дней гипокинезии. То же, что и на 10-й день гипокинезии. Сектор Д — 45 и 60 дней гипокинезии. То же, что контроль, но МП — 20 нм; БМ в отдельных участках разрушена. Сектор В — 120 дней гипокинезии. То же, что при 10- и 30-дневной гипокинезии (по В. С. Романову, 1977).

его перегруппировка, явное просветление участков в ядре. Обращает на себя внимание утончение каймы саркоплазмы и ретикулула, прилегающего к оболочке ядра. Уменьшается количество и плотность прилегающих к оболочке ядра митохондрий, часть из них менее осмиофильна с зонами просветления. Отмечаются и очаги лизиса протофибрилл непосредственно в окооядерной зоне. Все эти изменения, по-видимому, могут

свидетельствовать о нарушении и снижении важнейшей функции ядра в синтезе структуры клетки при гипокинезии. Действительно, и внутреннее его содержимое и обрамляющая оболочка, и транспортные пути и энергодающие органеллы, т. е. все элементы, обеспечивающие полноценную функцию системы генетического синтеза белка на ультрамикротографиях, имеют измененный и как бы «ослабленный» вид. По-видимому, это действительно отражает хорошо наблюдающуюся внешне на макроуровнях атрофию миокарда, достигающую иногда, как мы видели, довольно значительной степени.

Как известно, тренировка существенно повышает капилляризацию того или иного органа. Естественно ожидать, что при гипокинезии картина будет обратной и даже могут произойти и качественные изменения капилляров. Действительно, при гипокинезии в ультраструктуре стенки капилляров левого и правого желудочков сердца на срезах удалось установить отечные эндотелиальные клетки, в цитоплазме которых почти полностью отсутствуют цитогранулы, митохондрии округлой или неправильной формы с отдельными кристами, расположенными в осмиофильном матриксе. Единичные пиноцитозные везикулы располагаются как у апикальной, так и у базальной цитомембраны эндотелия. Базальная мембрана осмиофобна, рыхла, в ряде участков по мере нарастания сроков гипокинезии она утолщается, а в ряде участков расслаивается. В местах контактов профилей двух эндотелиальных клеток выявляются межклеточные промежутки, ширина которых возрастает к 30—40-му дню гипокинезии почти вдвое. Просвет капилляра выстлан эндотелиальными клетками, цитоплазматическая мембрана которых образует многочисленные микроворсинки и инвагинаты. Функция последних состоит в увеличении поверхности абсорбции и секреции мембран капилляров.

Наиболее существенные особенности изменений структуры сосудов миокарда при гипокинезии весьма удачно представлены в виде схемы В. С. Романовым (см. рис. 20). На рис. 20 видна динамика процесса в виде утолщения, а затем утончения стенки капилляров и увеличения их проницаемости за счет расширения межклеточной эндотелиальной щели до 20—30 нм, а также за счет нарушения целостности базальной мембраны и увеличения пиноцитоза.

В этой связи необходимо обратить внимание еще на одно важное обстоятельство. В последние годы Н. И. Аринчиным и его сотрудниками (1975, 1977, 1979) доказана новая роль самих мышц в нагнетательной функции крови. При этом установлено, что данным же свойством нагнетания крови обладает и стенка самого миокарда. В ряде опытов показано, что на сосным эффектом обладает мышечная ткань, проталкивающая кровь по капиллярам, расположенным внутри всех поперечно-полосатых мышц (Аринчин Н.И. и др., 1979). В исследованиях

Н. И. Аринчина, Я. Т. Володько (1977, 1979) установлено конформационное сходство цитомембран эндотелиальных клеток капилляров и сарколеммы мышечных волокон миокарда и скелетных мышц при различных функциональных состояниях мышц — в покое, при сокращении, механическом растяжении и т. д. Это дало возможность предположить в качестве активного гемодинамического микронасоса определенную морфологическую единицу — эндотелиально-мышечный комплекс. Изучение миокарда и икроножной мышцы крыс после 14 и 60 сут гипокинезии показало, что в этих случаях в равной степени страдает и ультраструктура мышечных волокон и эндотелия капилляров. Это приводит к нарушению функциональной нагнетательной активности последних (Володько Я. Т., 1979). Характерные изменения цитомембран и перикапиллярного пространства свидетельствуют о том, что длительное отсутствие микронасосной функции мышечных волокон при гипокинезии приводит к прекращению циркуляции крови во многих звеньях капиллярного русла и к патологическим изменениям соединительной и мышечной ткани. Выявленные нарушения структуры и функции эндотелиально-мышечного комплекса, по мнению Я. Т. Володько (1979), и являются одной из причин снижения микронасосной функции мышц при гипокинезии.

Таким образом, если оценить изменения, наблюдающиеся при изучении ультраструктуры миокарда крыс при гипокинезии, то можно отметить ряд интересных особенностей. Прежде всего это отчетливые изменения, находящие свое отражение в реакциях трофического аппарата миокардиальной клетки. Они проявляются прежде всего в нарушениях транспортных систем саркоплазматического ретикулума, систем Т, а также в уменьшении количества митохондрий, а главное, в нарушении их структуры и размеров, уменьшении крист и плотности их матрикса, что указывало на нарушение структур биоэнергетики, причем эти данные электронной микроскопии оценивались не только визуально с качественной стороны, но и количественно, с использованием морфометрического анализа (Романов В. С., 1977). Далее следует отметить увеличение в клетке обмена включения липидов, т. е. тенденции к усилению липидного обмена. Весьма серьезные изменения происходят и со стороны В-миофибрилл и вокруг них возникает отек, нарушается или уменьшается целостность отдельных волокон, уменьшается их количество, они разволакиваются, теряется правильная и четкая исчерченность волокна и его разделение на саркомеры. В околоядерной зоне и в самом ядре происходит изменение равномерности распределения хроматина, целостности и формы ядерных мембран. Утончается прилежащий слой саркоплазмы и уменьшается количество митохондрий в приядерной

зоне. Все это говорит об уменьшении синтезирующей роли генетического аппарата и снижении синтеза РНК на матрицах ДНК в ядре клетки. Существенным является и возникновение повышенного числа лизосом, способствующих расплавлению клеточных структур. И, наконец, как мы видели, происходит нарушение структуры капилляров и увеличивается их проницаемость. Вместе с тем одновременно в ряде участков миокарда прослеживаются и некоторые компенсаторные реакции. В клетках часто обнаруживаются мелкие зерна гликогена, располагающиеся группами в саркоплазме. Происходит увеличение количества и размеров канальцев саркоплазматического ретикулума и четкое расширение тубул Т-систем. В ряде мест появляется увеличение количества митохондрий, которые располагаются плотно скомпанованными группами, появляются «гигантские» митохондрии, отмечается увеличение длины разряженных крист митохондрий, возникают инвагинаты ядерной оболочки, увеличивается поверхность эндотелия. Все эти компенсаторные реакции направлены на сохранение структуры и достаточное ее обеспечение энергией и продуктами обмена или во всяком случае на предотвращение столь резкого разрушения при отсутствии достаточных стимулов для анаболизма из-за ослабления функции мышц. В течении этих двух взаимоположенных процессов вначале отмечается усиление всех функций одновременно с выраженной деструкцией ткани, особенно интенсивной в первый месяц опыта. Затем наступает некоторая нормализация процесса, но в ряде случаев он продолжает неуклонно, медленно приводить к иному, менее совершенному структурному и энергетическому обеспечению ослабленной и сниженной функциональной возможности сердца. Важным является и то обстоятельство, что происходит замещение части рабочих структур миокарда на соединительно-тканые коллагеновые волокна.

**Биохимические изменения в сердце.** Как известно, одним из наиболее интегративных показателей состояния обмена во многих органах является их масса. Уже указывалось, что размеры и масса сердца при длительной гипокинезии уменьшаются (Красных И. Г., 1969; Федоров И. В., 1975; Коваленко Е. А. и др., 1970, 1974; Романов В. Н., 1977, и др.). Значительную часть массы органов и, в частности, сердца составляет вода (до 70%). В исследованиях на крысах было показано, что сухая масса сердца достоверно снижалась, начиная с 30-го дня гипокинезии на 17%, на 60-й день на 18% и на 100-й день на 24%. В конце опыта содержание воды в сердце несколько увеличивалось до 2% (Кузнецов В. И., 1974). Следовательно, основное изменение массы сердца происходило не за счет потери влаги, а за счет плотных структур. Очевидно, основная причина изменения массы сердца связана с нарушением обмена белков. Прекращение накопления или уменьшение количества

миокардиальных белков может зависеть от торможения их синтеза или усиления распада. По-видимому, динамика этого процесса должна идти так, что вначале процессы анаболизма должны стать ниже, чем катаболические процессы, а после того, как масса сердца снизится до определенного предела, интенсивность этих процессов уравнивается и они будут проходить на более низком, но уже стабильном уровне. Если бы этого не произошло, то сердце продолжало прогрессивно уменьшаться в размерах и массе. Однако этого не наблюдается в опыте. Сердце достигает определенного меньшего веса, и оно стабилизируется.

Потребление пищи животными при гипокинезии почти не отличается от контрольных условий (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975; Федоров И. В. и др., 1967; Кондратьев Ю. И., 1969). Следовательно, явного дефицита поступления белка и других продуктов питания нет. Логично допустить, что при гипокинезии прежде всего происходит усиление интенсивности распада тканей миокарда. Об этом можно судить по интенсивности аутолиза при инкубации гомогената ткани при температуре 37°C и нарастанию свободных аминокислот. Оказалось, что через 2—3 нед гипокинезии интенсивность распада тканей, определяемая по триптофану, не увеличивалась, а даже снижалась с  $1441 \pm 77$  до  $1031 \pm 92$  мкг триптофана. Зато на 8—9-й неделях гипокинезии распад ткани миокарда увеличивался до  $1927 \pm 121$  мкг ( $P < 0,01$ ). Содержание же аминокислоты в цельной ткани миокарда на 2—3-й неделях не отличалось от контроля, а на 8—9-й неделях существенно уменьшалось с  $1019 \pm 30$  до  $927 \pm 31$  мкг триптофана на 1 г сырой ткани (Федоров И. В., 1971). Таким образом, в начале первого периода гипокинезии, судя по этим показателям, нельзя говорить о резком усилении распада тканей миокарда. По-видимому, снижение массы сердца происходит в основном за счет уменьшения синтеза белка. Действительно, это было доказано в полном объеме в серии исследований И.В. Федорова и соавт. (1967—1975), Рыльникова Ю. П. (1972) и др. Было установлено достоверное снижение содержания белка в ткани сердца, уменьшение включения меченых аминокислот, уменьшение фонда свободных аминокислот и особенно глицина, серина, глутаминовой и аспарагиновой кислот. Однако заслуживал внимания факт, что концентрация ДНК в сердце у гиподинамичных животных была такой же, как и в контроле. Уровень же РНК в миокарде снижался. Следовательно, доказанным являлось снижение синтеза белка в миокарде. Какова могла быть причина этих изменений и ее возможный механизм? Поскольку этот вопрос представляет большой интерес, остановимся на

При усилении функции сердца или при увеличении мышечной деятельности усиливается расход АТФ и креатинфосфата

(КрФ) и увеличивается концентрация продуктов их распада — АДФ, Кр и неорганического фосфора; потенциал фосфорилирования, т. е. отношение  $\frac{(АДФ) \cdot Кр \cdot (НФ)}{(АТФ) \cdot (КФ)}$  при этом растет.

Снижение систематических нагрузок на сердце приведет к уменьшению распада макроэргов, а это уменьшит потенциал фосфорилирования и снизит активацию генетического аппарата и синтез РНК на матрицах ДНК, а далее и синтез белка. Одним из косвенных доказательств справедливости этой гипотезы могут быть следующие факты. А. Hamberger и соавт. (1969) показали, что митохондрии, выделенные из миокарда животных после интенсивной физической работы, активируют синтез белка в условиях *in vivo* только при снижении концентрации АТФ в системе и, напротив, при увеличении концентрации АТФ до уровня, соответствующего нормальной ткани, полностью устраняется активация биосинтеза белка. Следующим, тоже косвенным доказательством справедливости этой гипотезы и применимости ее к гипокинезии являются работы, выполненные рядом авторов, в которых при односторонней ваготомии в желудочках сердца собак было обнаружено уменьшение потенциала фосфорилирования в 3 раза по сравнению с нормой (Чернышева Г. В., Стойда Л. В., 1969). После этого суммарная РНК ткани левого желудочка снизилась с 2042 до 1623 мкг/г сырой массы, или на 23% (Коптева Л. А., Дмитриева Н. М., 1966). Удельная активность общего белка ткани левого желудочка по включению меченых аминокислот снизилась с 483 до 239 имп/мин·мг белка, или на 49% (Дмитриева Н. М., 1970). Произошло также снижение удельной активности миозина и актомиозина на 7% и 25% соответственно (Чернышева Г. В., Погосова А. В., 1969). Удельная активность белка митохондрий в левом желудочке снизилась на 45% (Коптева Л. А., 1970).

Таким образом, в этих исследованиях выявляется вполне определенная связь между снижением потенциала фосфорилирования и уменьшением синтеза РНК важнейших белков, составляющих рабочий аппарат миокарда и систему его биоэнергетического обеспечения. Однако эти данные хотя и очень убедительны, но они проведены не в условиях гипокинезии. В условиях же длительной 100-суточной гипокинезии В. И. Кузнецовым (1974) прямо показано, что наряду с уменьшением массы сердца крыс происходит и снижение синтеза белка. О синтезе белка этот автор судил по интенсивности включения метионина  $^{35}\text{S}$  в белки миокарда. Оказалось, что скорость включения метионина  $^{35}\text{S}$  в белки левого желудочка сердца на 2—5-й день гипокинезии имела тенденцию к снижению, на 15-е, 30-е и 100-е сутки достоверно снижалось на 27, 39 и 60% соответственно. На снижение синтеза белков миокарда крыс при гипокинезии длительностью от 100 до 60 сут

неоднократно указывают и И. В. Федоров и соавт. (1970б, 1972, 1973).

Среди функциональных групп белковых молекул особое место занимают сульфгидрильные группы в связи с их участием в многочисленных биологических процессах. Опыты показали, что при гипокинезии у крыс в сердце содержание SH-групп достоверно снижается: на 5-й день на 22%, на 15-й день на 21%, на 30-й день на 19%, на 60-й день на 17% и на 100-й день на 22% по сравнению с таковыми в соответствующей контрольной группе животных (В. И. Кузнецов, 1974). Как видно, в миокарде при гипокинезии происходит явное нарушение белкового обмена. В чем же может быть одна из основных причин этих нарушений и каков механизм их развития? Исследования, проведенные М. С. Гаевской и ее сотрудниками (в уже упомянутом нами комплексном эксперименте (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975)), показали, что суммарное содержание АТФ + АДФ в миокарде у крыс достоверно повышается с  $34 \pm 1,2$  до  $42,4 \pm 2,3$  мг% на 30-е сутки гипокинезии, а на 60-е сутки приблизилось к контрольной величине  $33,5 \pm 1,5$  мг% фосфора на влажную ткань. К сожалению, здесь не было отдельного определения АТФ и АДФ и поэтому прямо нельзя было говорить о снижении потенциала фосфорилирования. Но если считать, что обычно соотношение АТФ и АДФ в норме в покое в миокарде примерно соотносится как 4:1 (Меерсон Ф. З., 1975), то есть основание считать, что это повышение происходило в основном за счет увеличения АТФ, а не АДФ. Следовательно, количество АДФ, по-видимому, менялось меньше, чем АТФ. Определенным доказательством того, что потенциал фосфорилирования не увеличивался, являлось и то обстоятельство, что креатинфосфат достоверно не снижался на 30-е сутки гипокинезии. В контроле он составил  $15,8 \pm 0,5$ , а через месяц обездвиживания был равен  $14,5 \pm 0,6$  мг% ( $P < 0,2$ ). Важным было и то обстоятельство, что неорганический фосфор миокарда на 30-е сутки не возрос, а, напротив, резко снизился с  $11,3 \pm 0,8$  до  $4,5 \pm 1,6$  и далее даже на 60-е сутки гипокинезии оставался сниженным —  $5,3 \pm 0,6$  мг% ( $P < 0,01$ ). Таким образом, если судить по неорганическому фосфору, то не отмечалось увеличения этого конечного продукта гидролиза макроэргов. Это важная деталь. Все эти факты дают определенное основание считать, что потенциал фосфорилирования при гипокинезии уменьшается и, определенным доказательством усиления белка не возникает. Опри гипокинезии могут быть также данные о снижении активности креатинфосфокиназы в начальные сроки пребывания человека в постели (Тигранян Р. А. и др., 1975).

Необходимо обратить внимание на еще одну важнейшую цепь изменений во всей этой картине. Известно, что синцитий

миокарда у взрослых млекопитающих теряет способность синтезировать ДНК и делиться (Румянцев П. П., Соколовский И. Л., 1964). Это является общебиологической закономерностью дифференцированных клеток миокарда, мозга и других тканей. Следовательно, при тренировке органа происходит не деление клеток, не активация синтеза ДНК в ядрах, а увеличение массы имеющихся мышечных клеток за счет их гипертрофии. Уникальные патоморфологические исследования сердца спортсменов, погибших от случайных причин, показали, что у всех спортсменов было увеличение массы миокарда за счет увеличения диаметра мышечных волокон (Граевская Н. Д. и др., 1973; Reindell et al., 1960). Аналогичные данные у тренируемых собак установили Л. А. Комадел и соавт. (1968). Далее, в работах Ф. З. Меерсона (1975), а также других авторов (Lunguist, Unge, 1973) показано, что не происходит включения  $^3\text{H}$ -тимидина в ДНК мышечных клеток миокарда при тренировке крыс плаванием и других нагрузках на сердце. Установлено включение этой метки в ядра фибробластов и эндотелиальных клеток, т. е. возникает увеличение интенсивности роста клеток капилляров и каркасных элементов, а не количества мышечных клеток. По-видимому, и в случае обратного развития процесса при детренировке будет происходить не уменьшение количества мышечных клеток (а следовательно, и ядер ДНК в них), а уменьшение их размеров. Применительно к условиям гипокинезии этот вопрос требует экспериментальной проверки.

В проведенных совместно с нами исследованиях Э. С. Малин (Коваленко Е. А. и др., 1970—1974) было установлено, что по мере развития гипокинезии постепенно происходило снижение тканевого дыхания. В эти же сроки усвоение неорганического фосфора также снизилось. На 60-й день гипокинезии уровень фосфорилирования в сердечной ткани также был сниженным. В результате коэффициент  $P_0$  на 45-е сутки уменьшался с  $1,32 \pm 0,11$  (в контроле) до  $0,77 \pm 0,01$  ( $P < 0,02$ ). Аналогичные данные сообщают и другие авторы (Иванова С. М. и др., 1970; Рассолова Н. П. и др., 1973; Кузнецов В. И., 1974). В ряде случаев отмечается тенденция к переключению окисления углеводов на энергетической менее выгодный путь гликолиза и гликогенолиза, что проявляется большим, чем до гипокинезии, накоплением молочной и пировиноградной кислоты и в изменении спектра ЛДГ в ткани миокарда (Чарный А. В., 1973; Рассолова Н. П. и др., 1973; Тигранян Р. А. и др., 1975). У животных в состоянии гипокинезии использование макроэргов может и повышаться, но только на определенных этапах, как, например, в начале обездвиживания за счет резкого возбуждения животных и стремлении освободиться из клетки, а также при сравнительно небольшом охлаждении и, наконец, для повышения утилизации продук-

тов распада и усиления транспорта веществ, через мембраны клеток и органелл (Коваленко Е. А., 1970—1973; Галушко Ю. С., 1972; Гринберг Л. Н., 1972; Сирык Л. А., 1972, и др.). Постепенно к концу длительных сроков гипокинезии наступающее снижение и нарушение синтеза макроэргов может приходиться в определенные соответствия с низкими потребностями ткани сердца и расходу энергетических продуктов. Однако, естественно, что возможности энергообеспечения нагрузок на сердце здесь резко снижены, а сам процесс синтеза энергии может быть не только ослаблен, но и нарушен. Вместе с тем необходимо отметить еще одну деталь.

Как уже говорилось, чтобы началось сокращение и взаимодействие между мостиком Н-меромиозина и активным участком актомиозина, необходимо наличие ионов  $Ca^{++}$ , которые способствуют совместно с АМФ активации протенкиназы тропонина в тропониновом комплексе. Тропонин при наличии  $Ca^{++}$  как бы отодвигает тропомиозин от активного центра нити актина и возникает реакция этого активного центра с мостиком Н-миозина. Теперь за счет энергии распада АТФ до АДФ под влиянием АТФ-азной активности Н-меромиозина происходит движение нити актомиозина вдоль миозиновых волокон. Так возникает сокращение миокарда (Katz A. M., 1972; England P. Y. et al., 1972, 1973; Abashi S., Enda M., 1968). Совершенно очевидно, что при гипокинезии было бы крайне важно исследовать динамику не только белков миозина и актина, но и особенно тропонина и тропомиозина. Что же касается исследований самого миозина, то было бы весьма важным изучить динамику АТФ-азной активности миофибрилл миозина, так как интенсивность сокращения сердца прямо пропорциональна АТФ-азной активности миозина. В последние годы показано, что активность активируемой кальцием АТФ-азы различна в зависимости от содержания в мышце Н-субъединиц миозина по сравнению с легкими L-субъединицами. Показано, что в правом желудочке это отношение равно 1 : 6, а в левом, где АТФ-азная активность значительно выше, оно равно 1 : 3 (Wikman-Coffman G. et al., 1974). Для оценки изменения синтеза белка в сердце важно еще то обстоятельство, что обновление Н-меромиозина, т. е. активных молекул L-меромиозина (Wikman-Coffman G. et al., 1973). При тренировке сердца и гипертрофии миокарда АТФ-азная активность миозина существенно повышается (Меерсон Ф. З., 1965), т. е. происходит интенсивное синтезирование Н-меро- процесс идет в обратном направлении, что при гипокинезии молекуле миозина уменьшаются и поэтому падает АТФ-азная активность миокарда. Однако эти допущения еще требуют своего доказательства.

Следует иметь также в виду важную роль электролитов и, в частности, Ca, Na, K, Mg в функции сердца. При этом особое внимание в последнее время привлекает  $Ca^{++}$ . Приведем некоторые данные, полученные при изучении содержания электролитов в сердце при гипоккинезии. Содержание ионов натрия в миокарде у крыс на 5-й день гипоккинезии снижалось на 10%, на 15-й день возвращалось к контрольному уровню, на 30-й, 60-й день превышало его на 22—23% соответственно, а на 100-й день не отличалось от контроля (Кузнецов В. И., 1974). Как видно, динамика содержания натрия в миокарде имела некоторую однообразность с увеличением на 2-м месяце эксперимента. Она имеет отчетливое сходство с изменениями концентрации этого иона и в сыворотке крови у человека и животных при гипоккинезии (Иванов И. И. и др., 1969). Возможно, что эти данные отражают определенную закономерность изменения водно-солевого обмена с усилением выведения воды и электролитов на первых этапах гипоккинезии.

В опытах на крысах было установлено, что количество калия в миокарде на 5-й и 15-й день опыта не изменялось, а на 30—60-й день достоверно увеличивалось на 31 и 10% соответственно, а на 100-й день гипоккинезии снижалось на 16%. Коэффициент калий/натрий в миокарде увеличивался на 5-й день гипоккинезии на 11%, с 15-х по 60-е сутки был близок к контрольным величинам, а на 100-е сутки снизился на 25%. Следовательно, только в самом конце опыта клетки миокарда начинали терять ион калия. В крови у человека при проведении 70-суточного эксперимента во всех сериях опытов изменения  $K^+$  происходили крайне незначительно. Можно было отметить только слабую тенденцию в снижении этого иона в сыворотке крови к концу опыта. В более длительном, 120-суточном эксперименте, у 3 обследуемых динамика концентрации электролита в сыворотке крови менялась незначительно, слегка снижаясь к концу 1-го месяца и в самом конце эксперимента. Выведение K из организма с мочой в первый месяц опыта снижалось, затем в начале 2-го месяца возрастало и к концу опыта существенно снижалось. Однако все эти данные были близки к физиологическим нормам (Крупина Т. Н. и др., 1971; Григорьев А. И., 1970; Козыревская Г. И., 1970).

Особый интерес представляло определение в миокарде концентрации кальция, так как этому иону в последнее время придается большое значение в механизме сердечного сокращения. В исследованиях на людях при 70-суточной гипоккинезии не удалось установить существенных изменений концентрации кальция в сыворотке крови (Иванов И. И. и др., 1969). Однако выведение кальция с мочой и калом в этом эксперименте было резко повышенным в течение всего эксперимента на 38—46% от исходного. Аналогичная закономерность наблюдалась и в 120-суточном эксперименте. Вместе с тем со-

держание Са было уже несколько повышенным в крови и существенно возрастало его выделение с мочой (Козыревская Г. И., 1970). Эти данные хорошо подтверждаются исследованиями (Кротова В. П., Воронина А. И., 1977) на разных животных. У крыс, кроликов и собак установлено достоверное увеличение выведения Са с мочой (Кротов В. П., 1977; Воложин А. И., 1977). К концу 2-го месяца у крыс в крови содержание Са возрастало на 12% (Кузнецов В. И., 1974). При проведении 120-суточного эксперимента на крысах также установлено увеличение выведения Са из организма, превышавшее на 44% этот показатель у контрольных животных, и снижение включения Са в кости скелета на 21% (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975). Следовательно, при гипокинезии происходят существенные изменения кальциевого обмена, имеется тенденция к повышению содержания Са в сыворотке крови и происходит существенное увеличение его выведения с мочой и калом (Кротов В. П., 1977). Все это позволяет предположить возможность проникновения повышенных количеств кальция в миокард и повышения его концентрации в саркоплазме, миофибриллах и эндоплазматическом ретикулууме. Если при определенных нарушениях функции сердца «кальциевый насос» не будет успевать извлекать из миофибрилл вошедший туда при сокращении Са<sup>++</sup> за тот короткий промежуток времени, который сохранился между сокращениями, то каждое следующее сокращение сердца будет происходить на фоне неполного расслабления сердца, возникнет синдром «неполной диастолы». Иными словами, нагрузка на сердце окажется выше максимальной мощности кальциевого насоса сердца. Таким образом, уровень Са в крови, межтканевых средах и в самих клетках миокарда может явиться важным и грозным моментом, нарушающим функцию сердца. Эти предположения имеют и прямое экспериментальное подтверждение. При повышении концентрации Са в перфузируемом через сердце растворе происходит заметное ослабление силы сердечных сокращений (Меерсон Ф. З., Капелько В. И. и др., 1973). При изменении концентрации Са<sup>++</sup> в растворе перфузируемого сердца с 2,5 до 5 мэкв/л происходило достоверное ослабление функции сердца. Следовательно, при гипокинезии отмеченный момент заслуживает самого серьезного внимания и изучения. Этот аспект в проблеме взаимодействия сердечной деятельности и кальциевого обмена при гипокинезии остается еще полностью не изученным.

Серьезный интерес представляет изучение содержания в миокарде гормонов и прежде всего таких гормональных регуляторов, как катехоламины. Как известно, медиатором влияния симпатической нервной системы на миокард является в основном норадреналин. В здоровом сердце млекопитающих содержание норадреналина почти в 5 раз превышает содержа-

ние адреналина. Так, по данным Б. М. Федорова и соавт. (1969), в миокарде передней стенки левого желудочка сердца у собак содержание норадреналина составляет 0,2, а адреналина 0,04, у кроликов в той же области сердца соответственно 0,81 и 0,17 мкг/г сырой массы ткани. В условиях гипоккинезии у кроликов содержание адреналина в миокарде на 12-й день опыта не отличалось от нормальных величин и составило 0,17 мкг/г. К концу месяца оно умеренно снизилось до 0,12 мкг. Более резкие изменения происходили со стороны норадреналина. На 3-й день гипоккинезии содержание его в сердце составило 0,94 мкг/г (в гипоталамусе 0,15 мкг/г), а через 12 дней гипоккинезии уровень норадреналина резко снизился до 0,35 мкг/г сырой массы ткани и оставался сниженным до конца опыта в течение 30 дней (Федоров Б. М. и др., 1969).

Таким образом, правомочно думать, что при длительной гипоккинезии происходит снижение влияния норадреналина на миокард и, очевидно, на сосуды сердца. В исследованиях В. И. Кузнецова (1974) было установлено, что содержание катехоламинов на 5-й день гипоккинезии у крыс в миокарде снижалось на 44%. В дальнейшем наблюдалось постепенное увеличение катехоламинов, однако на 15-е и 30-е сутки их количество было все же меньше контрольных величин на 26 и 19% соответственно. Далее на 45-е и 60-е сутки концентрация катехоламинов превышала таковую в контроле на 28%, а на 100-е сутки достоверно не отличалась от контроля. Содержание норадреналина в этих же исследованиях снижалось на 5-й день гипоккинезии на 41%, на 15-й и 30-й день не отличалось от контроля, а на 45—60-й день превышало на 34%. К концу опыта на 100-е сутки была отмечена тенденция к снижению норадреналина в миокарде. Содержание адреналина снижалось на 5—15—30-е сутки гипоккинезии в миокарде у крыс на 53, 30 и 45% соответственно, а на 45—60-е и 100-е сутки опыта достоверно не отличалось от контроля. Как видно, и здесь в основном отмечалась общая тенденция постепенного снижения катехоламинов в миокарде. Аналогичная закономерность обнаружена и в опытах, проведенных В. В. Тявокиным (1975) на кроликах.

Изучение содержания адреналина и норадреналина в суточной моче у обследуемых во время 120-суточной гипоккинезии показало следующее. В исходном периоде уровень адреналина и норадреналина составлял 4,7 и 14,7, на 35-е сутки гипоккинезии 4,2 и 9,2, на 70-е сутки 4,8 и 8,8 и на 105-е сутки 2,1 и 10,0, а после опыта 4,2 и 13,1 мкг/сут. В определенной степени эти же данные подтверждаются в исследованиях на людях С. И. Каландарова и соавт. (1973), в которых при гипоккинезии в постели в течение 30 сут были получены, хотя и разнонаправленные, данные о динамике содержания в моче адреналина, норадреналина и биологических предшественни-

ков этих веществ дофамина и ДОФА, но в ряде случаев отмечалось снижение активности медиаторного звена симпатико-адреналовой системы и повышение адреналового звена этой системы. Аналогичные данные нашла Н. А. Давыдова (1976) и при гипокинезии в постели, и в иммерсионной среде. Однако если оценивать в целом особенности функции сердца при гипокинезии, то, по-видимому, следует думать прежде всего о преимущественном ослаблении парасимпатических влияний и тогда даже ослабленные симпатические звенья регуляции могут все же оказывать доминирующее действие и усиливать частоту сердцебиений. Уже есть отдельные экспериментальные данные о динамике изменений холинэстеразной системы и ацетилхолина при гипокинезии. В работе Б. Р. Яременко (1970) было показано, что при 28-суточной гипокинезии у собак наблюдалось повышение холинэстеразы эритроцитов, которое позволяет думать о снижении ацетилхолиновых влияний в этих условиях. Л. Н. Симаква и соавт. (1977) при 60-суточной гипокинезии у крыс обнаружили на 45-е сутки опыта уменьшение содержания «свободного» (не связанного с белками) ацетилхолина на 71%; на 53-е и 60-е сутки количество «свободного» и связанного ацетилхолина падало в миокарде на 42 и 46% при наличии некоторой тенденции к снижению и общей холинэстеразной активности на 60-е сутки опыта. Эти данные являются прямым доказательством того, что при гипокинезии изменяется не только гормональное, но и медиаторное звено регуляции как в крови, так и непосредственно в миокарде.

### **3. ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ**

**Влияние гипокинезии на артериальное давление.** В условиях гипокинезии обычно не происходит существенных изменений артериального давления. Однако определенные тенденции в изменении этого показателя все же отмечаются рядом авторов. Л. И. Какурин (1968) при проведении 20-суточной гипокинезии у человека в постели наблюдал незначительное снижение, которое началось в первые сутки опыта. Далее давление держалось немного сниженным почти весь опыт. Минимальное давление обнаруживало тенденцию к умеренному повышению, которое отмечалось у всех обследуемых на 16—18-е сутки опыта. Среднее динамическое давление вначале снизилось, а затем колебалось в пределах, близких к исходному уровню. Боковое систолическое давление к концу опыта повысилось на 9 мм. Пульсовое давление, принимаемое здесь как разница между боковым систолическим и минимальным давлением в первые 2—3 дня, снизилось, а затем было почти таким же, как

в исходном периоде. При проведении 62-суточного опыта не было обнаружено выраженных изменений ни максимального, ни минимального, ни среднего артериального давления, но пульсовое давление показало явную тенденцию к повышению к концу опыта на 50—60-е сутки (Какурин Л. И., 1968).

В 70-суточном эксперименте у 16 обследуемых В. В. Симоненко (1969) также не нашел существенных изменений артериального давления при гипокинезии, но в группе, в которой проводилась физическая тренировка в постели, было отмечено повышение минимального давления на 10—11 и среднего на 12—14 мм рт. ст. во второй половине опыта. В исследованиях Н. Е. Панферовой, В. А. Тишлера и Т. Г. Поповой (1967) при 20-суточной гипокинезии удалось установить, что систолическое давление снизилось в среднем с  $117 \pm 1,25$  в исходном периоде до  $112 \pm 0,65$  мм рт. ст. (на 4,2%), а диастолическое увеличилось с  $66 \pm 0,85$  до  $71 \pm 1,1$  мм рт. ст. (на 7,5%). Пульсовое давление в этих исследованиях упало с 51 до 41 мм рт. ст. (на 20%). Интересно, что в этом же опыте скорость распространения пульсовой волны по сосудам снизилась с 5,70 до 5,60 м/с. При проведении исследования в течение 120 с обнаружено, что в основном давление не выходит существенно из обычных норм, но имеются четкие периодические его колебания (Н. Е. Панферова, 1977). Максимальное давление в среднем в исходном периоде было равно 122 мм рт. ст. На 10-й день опыта оно понизилось на 8 мм и оставалось на этом уровне до 30-го дня гипокинезии. На 40-й день максимальное давление повысилось в среднем на 13 мм рт. ст. и держалось повышенным до 60 сут опыта, а далее оно постепенно снижалось вплоть до конца эксперимента. Минимальное давление в начале опыта до 30-х суток не менялось, а среднее давление понижалось на 6 мм. Затем минимальное давление несколько повысилось и было повышенным с 40-х по 65-е сутки гипокинезии. Далее, минимальное давление постепенно снизилось и к 80-м суткам опыта было ниже исходного. Среднее динамическое давление в этом опыте имело тенденцию к снижению (Крупина Т. Н. и др., 1971; Панферова Н. Е., 1973).

В экспериментах с ограничением подвижности человека в условиях постельного режима обычно, как правило, отмечается некоторое повышение диастолического давления, эпизодическое понижение конечного систолического давления и разнонаправленные изменения бокового систолического и среднего динамического давления (Георгиевский В. С., 1968; Георгиевский В. С., Михайлов В. М., 1968, и др.). Интересно, что в экспериментах у животных тенденция повышения артериального давления проявилась более рельефно. У собак при создании гипокинезии в течение 14 сут артериальное давление, измеренное в сонной артерии, выведенной в лоскут на шее, прогрессивно повышалось на 21—29% по сравнению с исходным

уровнем ( $P < 0,01$ ) (Яременко Б. Р., 1970). Итак, можно считать, что при гипокинезии отмечается тенденция к небольшому снижению максимального давления и повышению диастолического давления.

**Сосудистый тонус.** По поводу изменений сосудистого тонуса при длительной гипокинезии существуют различные точки зрения. Вполне логично считать, что в условиях длительной гипокинезии произойдет снижение тонуса артериальных сосудов. Это действительно нашли ряд исследователей (Буянов П. В., 1964; Агаджанян Н. А. и др., 1965; Васильева В. Е. и др., 1966; Михайловский Г. П. и др., 1967, и др.). Этой же точки зрения придерживаются и некоторые зарубежные авторы (Deitrick F., 1948; Goodall M., Melally M., Graveline D. E., 1964).

В то же время другие исследователи не отмечают изменений тонуса артерий после 40-суточного пребывания в постели (Июффе Л. А., Абрикосов М. А., 1967). Не нашел особых изменений тонуса аорты и сосудов мышечного типа верхней конечности у обследуемых при 70-суточной гипокинезии в постели и В. В. Симоненко (1969), но он отмечает разнонаправленные реакции колебания тонуса сосудов нижней конечности. Кроме того, автор подчеркивает, что способность сосудов ног к вазоконстрикторным реакциям в ортостатическом положении после гипокинезии сохранялась. Интересно, что этот же автор отмечает снижение общего периферического сопротивления в ходе опыта.

В более коротком 20-суточном эксперименте у всех 4 обследуемых Л. И. Какурин (1968) обнаружил небольшое снижение периферического сопротивления на 6—7-е сутки опыта и более значительное в первые дни после гипокинезии. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического типа в начале гипокинезии повышалась с 5,8 до 7,2 м/с, а затем в течение всего опыта была близка к исходной величине.

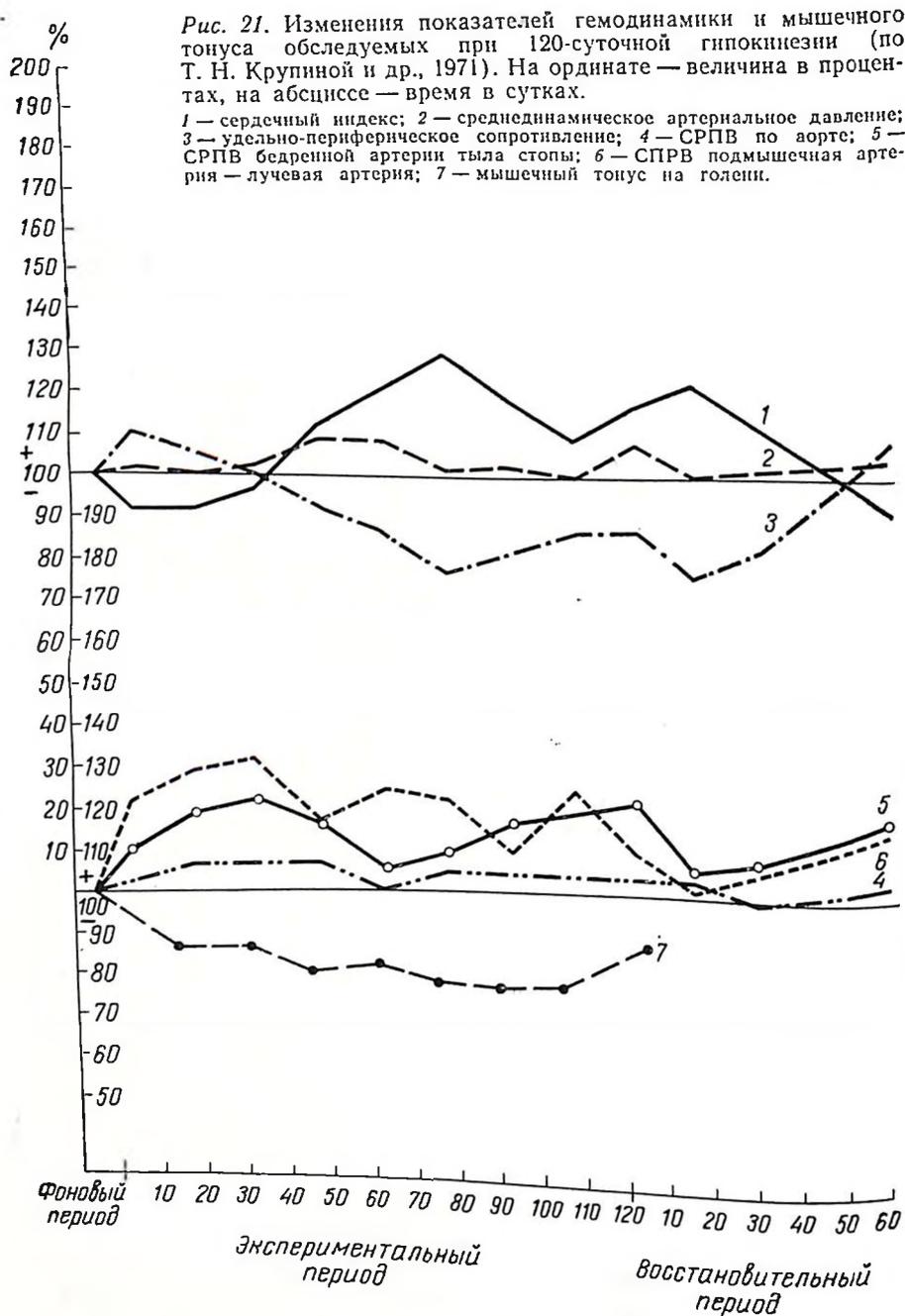
Скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа у всех обследуемых увеличивалась с 7 до 8,3 м/с. Интересные изменения были найдены и в более длительном эксперименте в течение 120 сут пребывания в постели. Скорость распространения пульсовой волны по аорте, составлявшая в среднем 602 см/с, в течение всего 120-суточного периода во всех сериях этого опыта у 10 обследуемых менялась мало; отмечалась только небольшая тенденция к ее повышению. Зато скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа (на участках подмышечная артерия — лучевая артерия и бедренная артерия — артерия тыла верно повышалась, достигая пика к 30—35-му дню (на 32% выше исходного), а затем постепенно снижалась, но не дости-

гала исходной (на 24—17% выше). Обращало на себя внимание, что во всех трех сериях 120-суточного опыта эта закономерность полностью сохранялась; при этом в большей степени повышался тонус артерии руки, чем ноги. В одной из серий он достигает на 63-е сутки опыта 150% от исходного. В этом же эксперименте велось определение и ряда других показателей, которые представляют определенный интерес для понимания происходящих явлений. Так, во всех сериях 120-суточного эксперимента у 10 обследуемых происходило явно выраженное падение удельного периферического сопротивления, незначительное изменение среднединамического артериального давления и отчетливое снижение мышечного тонуса на голени, рис. 21 (Крупина Т. Н. и др., 1971; Панферова Н. Е., 1972, 1977).

Таким образом, можно сказать, что в этом опыте СРПВ по аорте существенно не менялась, а по сосудам мышечного типа увеличивалась и особенно на сосудах руки и ноги. Падало удельное периферическое сопротивление. Обращало на себя внимание существенное падение тонуса мышц ноги.

Еще более детальный анализ сосудистого тонуса в различных участках тела при 10—15-суточной гипокинезии был проведен Н. Е. Панферовой и В. А. Тишлером (1968). Оказалось, что СРПВ в сосудах эластического типа (аорта) в процессе опыта практически не менялась, а СРПВ по сосудам мышечного типа (рука) увеличивалась на 0,5—1 м/с и еще больше возрастала по сосудам ноги (на 2—4,5 м/с). После опыта эти показатели возвращались к исходным. Авторы попытались изучить не только скорость распространения пульсовой волны по сосудам, но и саму пульсовую амплитуду колебания сосудов пальца руки и ноги. Амплитуда сосудов пальца руки менялась мало, но пульсовая амплитуда сосудов пальца ноги при гипокинезии уменьшалась в 4—7 раз, причем наиболее выражено в первые 4 сут опыта. Затем эта амплитуда оставалась резко сниженной весь период гипокинезии, а после прекращения гипокинезии нормализовалась. Одновременно проводилось измерение термодарой температуры кожи лба и груди, которая почти не изменилась при гипокинезии, а температура кисти несколько повысилась. В это же время температура кожи стопы и голени существенно понизилась.

Таким образом, видно, что изменения тонуса сосудов нижних конечностей существенно повышаются, а сдвиги в сосудах других изучаемых областей менее значительны. СРПВ по сосудам ноги после гипокинезии значительно возрастала, а по сосудам руки была минимальной. Следовательно, тонус артерий ноги после воздействия гипокинезии при ортостатическом положении увеличивается больше, чем при этой же пробе до гипокинезии. В то же время выяснилось, что после гипокинезии при ортостатической пробе пульсовая амплитуда пальца



ноги снижалась с 4,7 до 2,6 мм<sup>3</sup> (на 2,1 мм<sup>3</sup>), а до гипоккинезии это колебание было большим — с 7,9 до 4,3 мм<sup>3</sup> (3,6 мм<sup>3</sup>). Это весьма важная деталь, говорящая о том, что сужается диапазон функциональной лабильности сосудистой реакции ног, и сосуды не могут после гипоккинезии в такой степени, как до нее, спазмироваться и поддерживать общее артериальное давление.

В определенной степени эти же данные подтверждаются и в других исследованиях при несколько иной методике создания гипоккинезии, с наклоном головного конца на 4° по отношению к горизонтали (Береговкин А. В., Калининченко В. В., 1974). Судя по скорости распространения пульсовой волны, здесь также отмечалось повышение тонуса магистральных сосудов. Особенно возрастала СРПВ по нисходящей аорте при проведении ортостатической пробы (с 7,30 до 11,1 м/с), что, по-видимому, являлось выражением компенсаторного спазма сосудов нижней половины тела, направленного для обеспечения кровоснабжения мозга. В то же время здесь выявилась и новая деталь, говорящая о расширении сосудов головы. В первые 5 сут этого опыта отмечалась гиперемия кожи лица, шеи, ушей, но через 5—7 дней эти явления проходили; по-видимому, тонус сосудов головы возрастал и происходила компенсация избыточного кровенаполнения этой сосудистой области.

При проведении 30-суточного опыта с пребыванием обследуемых на строгом постельном режиме А. Н. Александров и соавт. (1974) также отметили явную тенденцию к повышению минимального артериального давления и снижению амплитуды пульсовых колебаний в артериях голени. Вместе с тем в этом опыте капиллярскония стоп у всех обследуемых показала выраженную атонию капилляров, главным образом за счет уширения венозных банш с замедлением в них кровотока. После 30 сут гипоккинезии отмечалось также повышение проницаемости мелких сосудов кожи, грудной клетки и живота. Кроме того, в противоположность данным Н. Е. Панферовой (1977) здесь было установлено достоверное повышение температуры кожи стоп, а после устранения гипоккинезии температура стоп была даже ниже исходных данных, что указывало на более выраженный спазм сосудов при ортостазе.

Данные рассмотренных опытов показывают, что существующая точка зрения, объясняющая ухудшение приспособляемости человека к ортостатической пробе после гипоккинезии снижением тонуса артерий нижних конечностей (Gedall et al., 1964; Graveline D. E. et al., 1961; Melelly et al., 1963, и др.), не всегда подтверждается. Как видно, во время гипоккинезии тонус сосудов конечностей может быть даже повышенным. Во время же ортостатической пробы вазоконстрикторная реакция сосудов ног выражена не меньше, чем до гипоккинезии, но возможности амплитуды этого спазмирования уже снижены.

Важно и то, что спазмирование сосудов, по-видимому, распространяется и на артериолы кожи нижних конечностей, о чем говорит изменение кожной температуры при гипоккинезии.

Н. Е. Панферовой (1972, 1977) было проведено изучение сосудистого тонуса на различных участках сосудистого русла при более длительной гиподинамии (в течение 120 сут). Во время постельного режима изменения СРПВ по различным сосудистым областям были разнонаправлены. На крупных сосудах ноги и по сосудам кисти, начиная с 20—30-х суток, СРПВ явно увеличивалась; по сосудам стопы и головы снижалась. На крупных сосудах эластического типа: аорте, сонной артерии, артериях руки СРПВ не изменялась. Температура кожи стопы и голени после гиподинамии снижалась на 1,8 и 0,7° ( $P < 0,05$ ), а температура кисти повышалась на 0,4°. Естественно, важно было проследить изменения тонуса не только артерий, но и вен. Об этом можно было судить по увеличению объема пальцев или орбитальных тканей глаза при прекращении венозного оттока вследствие венозной окклюзии. Оказалось, что во время гипоккинезии степень прироста объема тканей пальца руки и орбиты глаза не изменилась, а пальца ноги уменьшилась, т. е. при гипоккинезии тонус вен пальцев ноги повысился, а на остальных участках тела не изменился. Аналогичные данные были получены в отношении повышения тонуса вен голени. Автор считает, что динамика наблюдаемых показателей как в этом, так и в ранее приведенном более коротком опыте обусловлена перераспределением тонуса сосудов в условиях гипоккинезии. Совершенно очевидно, что тонус артерий и вен нижней половины туловища, за исключением артерий стопы, повышался. Уменьшение кровенаполнения артериол, капилляров и венул ногтевого ложа ноги, которое также наблюдалось в этом опыте, свидетельствовало об общем сужении сосудов. Можно думать, что это способствует уменьшению общей емкости сосудистого русла этой части тела при гипоккинезии и клиностатическом положении. В целом можно себе представить, что происходит перераспределение тонуса артерий, вен, артериол и, возможно, капилляров, что является одним из механизмов регуляции физиологического соответствия между массой циркулирующей крови и емкостью сосудистого русла, причем это происходит не только в целом в организме, но и в тех или иных регионарных областях. В данном случае вся нижняя часть тела с мощной сосудистой системой ног в значительной части снижает запросы на кровоснабжение и, кроме того, происходит запросы на кровоснабжение в верхнюю половину тела. Следовательно, и сосудистая емкость этой части тела должна сократиться, что мы и видим в эксперименте.

Определенным доказательством общего спазмирования артериального русла и уменьшения его емкости могут быть мор-

фологические исследования, проведенные А. В. Дроздовой и соавт. (1974), в которых показано на большом количестве кроликов и крыс, что после гипоккинезии в течение 3 нед произошло сужение артерий почти во всех внутренних органах, за исключением селезенки. Рассмотренные фактические данные показывают, что тонус артерий и артериол нижней конечности при гипоккинезии повышается; исключение составляют артерии стопы и головы, тонус которых снижался. Допустимо считать, что в перераспределении сосудистого тонуса при гипоккинезии определенное значение имеют моторно-висцеральные рефлексы (Могендович М. Р., 1957, 1972). Этим в значительной мере можно объяснить также генерализованное повышение артериального тонуса сразу после окончания опыта при переходе к активному образу жизни. Очевидно, эта реакция имеет компенсаторный характер. Ввиду уменьшения общего объема крови она направлена на поддержание артериального давления и кровообращения в целом на должном уровне применительно к возросшим после гипоккинезии потребностям организма. Вместе с тем нельзя не думать и о том, что во время гипоккинезии может происходить усиление симпатических влияний, их преобладание над ослабленными влияниями парасимпатической регуляции ряда функций. Особенно это важно потому, что, как показали исследования Т. Н. Крупиной и соавт. (1967, 1968), А. Г. Панова и соавт. (1969), при длительной гипоккинезии развивается синдром выраженной астенизации центральной нервной системы и синдром вегетативно-сосудистых нарушений, одним из проявлений которых и могут быть указанные выше изменения.

**Морфологические изменения в сосудах артерий.** В условиях резкого ограничения двигательной активности и особенно при длительной гипоккинезии, как правило, отмечается выраженное нарушение липидного обмена и выраженное повышение в крови у кроликов и крыс общего содержания липидов, холестерина и  $\beta$ -липопротеидов (Тявокин В. В., 1966, 1967, 1975; Федоров И. В. и др., 1973а, 1974а; Лобова Т. М., 1973, 1974; Рыльников Ю. П., 1974, и др.). Во время исследования в условиях постельного режима продолжительностью 120 сут у человека также отмечалось повышение общего содержания липидов, холестерина и  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови (Крупина Т. Н. и др., 1971; Бычков В. П. и др., 1971) (табл. 2).

Т. М. Лобовой (1974) было показано, что при гипоккинезии у крыс в течение 60 сут происходят глубокие нарушения липо-холестеринного обмена. Отражением этих изменений является прогрессивное нарастание  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови, превышающее их уровень у контрольных животных к 15-м суткам обездвиживания на 73%, к 30-м на 86,7% и к 60-м суткам на 107,8%. В эти же сроки нарастало и содержа-

Изменение показателей липидного обмена в сыворотке крови при 120-суточной гипокинезии. Средние данные у 4 испытуемых (по Т. Н. Крупиной и соавт., 1971; В. П. Бычкову и соавт., 1971)

Показатель	Исходный период	Гипокинезия (дни)			После опыта
		35-е сутки	70-е сутки	105-е сутки	3—7-е сутки
Содержание общих липидов (в мг%)	578	788	725	572	556
Содержание общего холестерина (в мг%)	164	223	209	202	170
Содержание $\beta$ -липопротеидов (в % от общего содержания)	28	20,9	20,8	20,1	23
Содержание $\alpha$ -липопротеидов (в % от общего содержания)	71	79,1	79,2	79,9	77,0

ние холестерина в крови — на 37, 35,8 и 57,7% соответственно. Наблюдалось также повышение холестерина в мышце сердца, в печени, в скелетной мышце и в головном мозге. По мнению автора, при ограничении двигательной активности возрастает роль липидов как источника энергии. Это же подтверждается данными И. В. Федорова и соавт. (1973, 1974), наблюдавших при гиподинамии у крыс уменьшение жира в жировых депо, а также полученными Т. М. Лобовой (1974) данными о развитии липемии при гипокинезии и резком увеличении  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови. Последним принадлежит важная роль в «репереносе» триглицеридов из первичных депо (жировой ткани) в другие ткани и органы — печень, сердце, мышцу. Повышение интенсивности липолиза в значительной мере объясняется часто наблюдающимся уменьшением общего содержания жира в его депо в организме при длительной гипокинезии, хотя это явление и кажется первоначально пассивным, но оно имеет место и доказано (Кондратьев Ю. И. и др., 1969, 1972; Коваленко Е. А., Кондратьев Ю. И. и др., 1970б; Кротов В. П., 1977, и др.).

Т. М. Лобова (1973, 1974) нашла выраженное снижение уровня общих липидов в скелетных мышцах, печени и сердечных количествах ацетилкоэнзима-А, который может при данных условиях переключаться на синтез холестерина. Это обстоятельство, очевидно, и является одной из причин отмеченного в опытах ряда авторов прогрессирующего увеличения холестерина в крови и тканях. В то же время этот факт обусловлен

общим замедлением и нарушением процессов окисления углеводов (И. В. Федоров, А. В. Черный, 1974; И. В. Федоров, Рыльников Ю. П., 1974; Коваленко Е. А. и др., 1975, и др.), а также замедлением окисления и выведения холестерина в связи с переходом энергетического обмена и всех окислительных процессов на более низкий и качественно измененный уровень метаболизма.

В экспериментах на обездвиженных кроликах как при искусственном кормлении их холестерином, так и без него при обычном растительном рационе значительно ускорялось развитие атеросклероза. Холестерин крови у кроликов, находившихся на обычной диете, но в условиях гипокинезии к концу месяца возрос с  $81 \pm 1,43$  до  $176 \pm 15,0$  мг%, а через 140 дней обездвиживания составлял  $161 \pm 27,3$  мг% ( $P < 0,015$ ). В этом же эксперименте  $\beta$ -липопротеиды уже через неделю обездвиживания кроликов возросли с  $46,2 \pm 1,4$  мг% в исходном периоде до  $56,99 \pm 0,5$  мг%, а через 14 дней гипокинезии продолжали повышаться до  $58,8 \pm 1,75$  мг% ( $P < 0,04$ ) (Тявокина В. В., 1975). Следовательно, доказано, что и холестерин, и  $\beta$ -липопротеиды при гипокинезии резко возрастают.

Как видно, и у человека, и у животных динамика этих показателей однонаправленна. В этой связи естественно ожидать склеротических изменений. Обширные морфологические исследования аорты, коронарных сосудов и миокарда в экспериментах В. В. Тявокина (1966, 1967, 1975) показали ряд резко выраженных атеросклеротических поражений сосудов и миокарда. При ограничении подвижности от 5 до 14 сут у кроликов отмечались микроскопические изменения в аорте в виде небольшой шероховатости интимы и появления бляшек. При удлинении срока гипокинезии до 140 сут у 6 обследованных кроликов во всех случаях наблюдались более резкие изменения, которые автор градуирует по степени поражения в виде символа (+). В случае 14-суточной гипокинезии в аорте был 1 случай из 6 средней степени поражения (++), а при 140-суточной у 4 из 6 кроликов отмечена средняя степень поражения (+++) и у 1 сильно выраженное атеросклеротическое поражение аорты (+++). В контроле ни у одного кролика таких изменений в аорте не было. Через 140 дней гипокинезии отмечалось усиление пролиферации субэндотелиальных клеток. Под эндотелием возникают светлоокрашенные участки клеток с жировыми включениями. Местами над бляшками удавалось наблюдать отслойку эндотелия. В некоторых участках субэндотелиальный слой истончен. В дальнейшем именно в этих участках происходил разрыв эндотелия и образовывались язвочки. Таким образом, в этих опытах была доказана возможность возникновения атеросклероза при гипокинезии без введения экзогенного холестерина. Важно отметить, что начальные изменения могли появляться даже в течение пер-

вых 1—2 нед обездвиживания животных, а затем они прогрессировали.

В следующей серии опытов В. В. Тявокин (1975) создавал более резкое ограничение движений. Результаты этой серии превосходили все ожидания. Из 58 подопытных животных более половины (30) погибли через разные сроки от начала опыта, причем у 22 животных перед гибелью было нарушение дыхательного типа сердечной астмы. Почти у всех кроликов в этой серии экспериментов, за исключением 2, были отмечены выраженные изменения в аорте в виде шороховатости интимы, атеросклеротических бляшек и более грубые изменения в виде изъязвления атеросклеротических бляшек, язв и даже аневризмы аорты. Автор отмечает, что образование атеросклеротических бляшек начиналось обычно с отечности в субэндотелии. Далее появлялось облачко суданфильной субстанции, которое постепенно сгущалось и увеличивалось. Постепенно возникала усиленная пролиферация клеточных элементов в субэндотелии. Клетки, разные по величине и форме, захватывали жир, становились нафаршированными жировыми массами. Эти клетки нередко распадались. В погибшие клетки может происходить отложение солей кальция. Следует напомнить, что при гипокинезии содержание кальция в крови и тканевых средах может быть повышенным и, кроме обычного атеросклеротического процесса, может произойти и усиленный кальциноз сосудов. Затем над уточненным участком сосуда вследствие истончения отслоившегося субэндотелиального слоя происходит прорыв эндотелия и изъязвление бляшки. Так, в стенке сосуда возникают язвы и возможно развитие аневризмы аорты. Последнее и наблюдалось у отдельных животных.

Не менее грозная картина развивается и в коронарных сосудах. Из 17 обследованных гипокинетических кроликов у 13 В. В. Тявокин (1975) обнаружил изменения в венечных сосудах, которые развивались, как и в аорте, при образовании атеросклеротических бляшек, начиная чаще всего с отека в субэндотелиальном слое. Однако здесь не наблюдалось появления слабее, чем в аорте. По-видимому, при гипокинезии у кроликов имело место повышение проницаемости эндотелиальной стенки венечных артерий. Это мы уже видели на электронно-микроскопических снимках сосудов у крыс. В зависимости от степени указанных изменений просвет венечных артерий в Эти изменения являются хорошей основой для склероза артериальной стенки, который и отмечается в более поздний срок от начала гипокинезии у кроликов. Может происходить также утолщение мышечного слоя артерий и сужение просвета разного калибра ветвей коронарных сосудов. У одного и того же

кролика в сосудах сердца можно наблюдать разную стадию изменений — от начинающегося отека до склероза с полным закрытием просвета сосуда.

Как видно, изменения в важнейших сосудах организма весьма серьезны. Они соответствуют общей картине развития патологии при гипокинезии у кроликов в этих экспериментах. Интересно отметить, что проведение аналогичных опытов, но одновременно с добавлением в корм кроликам холестерина существенно усугубляло патологическую картину со стороны как морфологических данных, так и переносимости самой гипокинезии. Все эти факты заставляют серьезно задуматься над проблемой влияния гипокинезии на развитие и ускорение процессов атеросклероза.

На выраженные морфологические изменения в сосудах и других органах указывают и ряд других авторов. В частности, В. В. Куприянов и соавт. (1974) обращают внимание на резкий спазм периферического артериального русла у собак после длительной гипокинезии и изменения в сосудистой стенке. Венозные и лимфатические сосуды были расширены; происходил застой крови в тканях. В. Я. Карупу и соавт. (1974) отмечают, что гипокинезия у кроликов и крыс по мере увеличения ее сроков вызывает пеструю картину застойной гиперемии и перикапиллярного отека в миокарде. В эндотелиальных клетках происходит очаговый лизис профилей эндоплазматического ретикулума, накопление пиноцитозных пузырьков, деструкция митохондрий сосудистых клеток, снижается концентрация мукополисахаридов. Увеличивается количество коллагеновых волокон и уменьшается объем эластических волокон. Весьма важные изменения обнаружила у кроликов при различных сроках гипокинезии (от 1 до 24 нед) Л. А. Алексина (1974). Она выявила в сосудах сердца довольно полиморфные изменения: сосуды приобретали более извитой ход, имели неодинаковый диаметр по протяжению, повышалась их проницаемость. Имели место и более резкие изменения в виде разрыва стенок отдельных капилляров, стенка внутригранных артерий утолщалась за счет разрастания соединительной ткани, мышечный же слой сосудов становился тоньше. Отмечалась фрагментация наружной эластичной мембраны и лимфоцитозная инфильтрация стенок.

Глубокие ультраструктурные изменения как в мышечной ткани, так и в сосудах миокарда при гипокинезии нашел и В. С. Романов (1977). При этом автор не только провел качественное исследование наблюдающихся изменений, но и сделал попытку количественной оценки. Он обнаружил у крыс очаговый лизис протофибрилл миоцитов, фрагментацию СПР, а в капиллярах отек, дегенерацию эндотелия и митохондрий. Особого внимания заслуживал тот факт, что по ходу сосудов наблюдались микроварикозные свежие пристеночные

тромбы. В этой связи нам хотелось бы обратить внимание на одно важное обстоятельство. При проведении 120-суточной гипокинезии у обследуемых было выявлено отчетливое повышение тромбообразующих свойств крови, начиная с 15-х суток опыта, достигавшего максимальной величины к 70-му дню пребывания в постели. На 70—105-е сутки опыта отмечено понижение фибринолитической активности крови, а у 2 лиц из 10 в этом опыте были явления, которые можно было расценивать как вероятное претромботическое поражение: у 1 из них возникла резкая боль, гиперемия кожи и припухлость в области V пальца левой стопы, у другого внезапно развилась глухота, сопровождавшаяся определенным повышением коагулирующих свойств крови (Парин В. В. и др., 1970; Крушина Т. Н. и др., 1971, 1974).

На изменения в дуге аорты и брюшном отделе аорты с выраженной пролиферацией интимы и отложениями липидов в стенке сосудов указывает Braupe G. H. и соавт. (1973), которые они обнаружили у обезьян, пробывших 6 мес в гипсе.

Таким образом, видно, что в артериальных сосудах при гипокинезии возникают весьма серьезные изменения, связанные с выраженными нарушениями жирового обмена в органах и тканях (Федоров И. В. и др., 1974а). При этом даже могут образовываться токсические продукты перекисного характера. Основными и достаточно изученными из них являются О-хиноны и липидные перекиси (эпоксиды, кетоны, оксикислоты). Неблагоприятное действие этих продуктов на организм может проявляться в нарушении синтеза нуклеиновых кислот, изменений клеточного деления, повреждении хромосом, оболочек митохондрий, микросом и лизосом с вытекающими отсюда последствиями. Липидные перекисные продукты обладают сильным цитолитическим действием. О. Г. Голотным и соавт. (1975) показано, что гипокинезия у крыс в течение 2 мес приводит к накоплению в организме именно этих токсических пероксидов выше физиологического уровня. Накопление О-хинонов и липидных перекисей происходило в печени у гипокинетических крыс, причем накопление этих веществ происходило буквально с первых дней гипокинезии. Так, концентрация О-хинонов уже через сутки гипокинезии составила 180% от контроля, а увеличение токсических липидов повышалось чемечали, развиваются выраженные деструктивные и ультраструктурные изменения в миокарде и сосудах (Романов В. Н., 1977).

Следовательно, при резком ограничении движений, кроме обычных процессов жировой инфильтрации сосудов и тканей, создаются предпосылки к накоплению токсических пероксидов и усилению деструктивных изменений в сосудах.

**Изменения венозных сосудов.** В условиях пребывания человека в горизонтальном положении в постели устраняется давление гидростатического столба крови, расположенной в магистральных сосудах вдоль продольной оси тела. При вертикальном положении тела это давление в нижних отделах сосудов ног может быть весьма существенным и составить дополнительно к общему давлению в артериях около 90—100 мм рт. ст. Так, если давление крови на уровне сердца в аорте составляет 120 мм рт. ст., то на уровне артериальных сосудов стопы это давление будет равно около 220 мм рт. ст., а в венах стопы оно составит около 100—110 мм рт. ст. Как видно, в вертикальном положении вены ног испытывают постоянное и достаточно высокое гидростатическое давление. Упругие свойства структур оболочек сосудов, наличие хорошо скоординированной регуляции тонуса артерий и частично вен, зависящего от гуморальных, нейрогенных и метаболических влияний, а также постоянный высокий тургор прилежащих тканей и особенно тонус окружающих сосуды мышц — все это создает соответствующее противодействие повышенному давлению крови и поэтому особого растяжения сосудов нижней половины тела в норме не происходит. Следует добавить, что в обычных условиях при систематической работе мышц ног «мышечный насос» постоянно тренируется. При гипокинезии и особенно во время длительного пребывания в постели можно ожидать, что весь этот комплекс будет в значительной мере нарушаться. Как мы увидим ниже, это действительно имеет место.

По мнению ряда авторов, тонус вен при длительной гипокинезии существенно снижается. Об этом говорят прежде всего чисто внешние признаки, наблюдающиеся после гипокинезии. Р. В. Miller, R. L. Jonson (1965) отмечают появление выраженного цианоза нижних конечностей, что говорит о явном усилении застойных явлений в венах после гипокинезии. Как было показано McCally M. et al., (1970), даже при сравнительно короткой гипокинезии в течение 12 сут после вставания объем ног существенно увеличивался по сравнению с контрольным измерением.

Возможны несколько причин нарушения тонуса вен. Это неспособность гладкой мышцы венозных сосудов реагировать на нормальные сосудосуживающие раздражители или нарушения в высвобождении эндогенного норадреналина, являющегося адренергическим медиатором (Давыдова Н. А., 1976).

McCally и соавт. (1970) определяли реактивность гладких мышц сосудов при гипокинезии прямым вливанием в сосуды норадреналина. Синтез же и высвобождение эндогенного норадреналина в венах проверяли путем введения тирамина. Как известно, попадая в концевой адренергический нерв, он вызывает высвобождение местного норадреналина и суже-

ние сосудов. Оказалось, что реакция сосудов на введение тирамина была в 3 раза слабее после гипокинезии, а реакция на норадреналин венозных сосудов мало отличалась от исходной. Следовательно, главным нарушением в механизме потери тонуса вен является не только само снижение реакции стенки вен на адренергический медиатор, а нарушение синтеза эндогенного норадреналина в концевых участках симпатических нервов. Это важная деталь в выяснении тонкого и раннего механизма нарушения тонуса вен при гипокинезии. Интересно, что и сама продукция норадреналина в этих опытах (McCally et al., 1970) судя по выведению его с мочой, также снижалась (Тявокин В. В., 1975; Давыдова Н. А., 1977).

Следовательно, одна из ранних причин потери тонуса сосудов и, в частности, тонуса венозного русла ног при гипокинезии заключена в уменьшении синтеза норадреналина при гипокинезии. Надо сказать, что это мнение в настоящее время разделяется не всеми исследователями. В частности, Н. Е. Панферова (1973, 1977) не обнаружила при гипокинезии в течение 120 сут снижения тонуса вен нижней конечности и увеличения объема ног. Она считает, что главным моментом в патогенезе ортостатических нарушений после гипокинезии является уменьшение объема крови вследствие усиления фильтрации ее жидкой части в межклеточное пространство. Однако и в этом случае должно было бы происходить увеличение объема ног.

Исследования В. В. Куприянова и соавт. (1974) показали, что гипокинезия у собак в течение длительного периода (до 6 мес) вызывает достоверное изменение тонуса сосудов, определяемое на вскрытии. Происходит генерализованное сужение артериального русла. В то же время расширяются венозные и лимфатические сосуды. Отмечается застой крови в тканях. Интересно, что даже через месяц после этой гипокинезии в тканях конечностей собак не происходило полного восстановления изменений сосудистого русла. В работе А. В. Дроздовой и соавт. (1974) также показано, что гипокинезия у кроликов и крыс в течение даже 3 нед вызвала выраженное сужение артерий и расширение вен и капилляров. Удлинение срока гипокинезии до 4—8 нед приводило к еще большему расширению вен и капилляров во всех органах и тканях. Сосуды вышались проницаемостью их стенки, отчетливо по Дроздовой и соавт. (1974), воздействие на организм продольных постели вызвало расширение сосудов значительно больше, чем до гипокинезии. Эти данные согласуются с результатами исследований А. Р. Котовской и соавт. (1969) и М. П. Суворова (1974), показавших, что воздействие перегрузок после 70-суточной гипокинезии у человека переносится значительно

хуже, чем до нее; при этом возникают явления преколлаптоидного состояния.

Таким образом, существуют доказательства, что при длительной гипоккинезии происходит расширение венозных сосудов и снижается их тонус. В этой связи напомним, что для поддержания циркуляторного гомеостаза весьма важно сохранение механизмов, контролирующих содержание крови в венозных сосудах. На функцию этих механизмов существенное влияние оказывают как активные (нервно-рефлекторные), так и пассивные (многочисленные) изменения. В работе В. Öberg (1967) был установлен количественный вклад активной вазоконстрикции и пассивных изменений в мобилизации крови из сосудистых областей, подвергшихся влиянию различного трансмурального давления. Было показано, что растяжимость вен высока при низком трансмуральном давлении и снижается при более высоком трансмуральном давлении. Это, несомненно, имеет место и при длительной гипоккинезии, в результате чего может иметь место дополнительное расширение вен и частичное депонирование в них крови после гипоккинезии в постели. Если учесть, что сосудистый тонус в мелких резистивных сосудах складывается из целого ряда составляющих: нейрогенного, гуморального, многогенного тонуса и, наконец, непосредственно структурного сопротивления стенки сосуда (Ushida E., 1972), то становится ясным многогранность механизмов регуляции сосудистого тонуса и необходимость дальнейшего исследования вопросов его изменений при гипоккинезии.

В условиях гипоккинезии существенно ослабевает собственный тонус всех мышц и особенно мышц нижней части тела и ног (Черепанин М. А., 1968). Следовательно, и давление мышц на вены этой сосудистой области снижается. Последнее не может не привести к снижению общего тонуса и емкости венозных сосудов. Напомним, что в венах содержится до 50—60% всей крови. Более того, в последнее время Н. И. Ариничным и Г. Д. Недвецкой (1974) обнаружены новые факты, показывающие, что мышечная система в целом и особенно крупные мышцы конечностей обладают не только функцией обычной, известной ранее «мышечной помпы», но и активной насосной функцией. Этот вопрос крайне важен, и мы на нем еще остановимся подробнее, а пока только укажем, что ослабление тонуса мышц при гипоккинезии также существенно способствует понижению возможности венозного русла сохранять неизменной свою емкость. Емкость венозного русла может возрастать. Отметим также, что сам по себе вопрос о венозном тонусе и возможности депонирования в венах части крови при гипоккинезии является одним из центральных вопросов механизмов нарушения гемодинамики при длительном обездвиживании и особенно при ортостатическом воздействии. Как известно, от венозного тонуса в значительной степени зависит возврат кро-

ви к сердцу, однако именно этот вопрос практически не решался при изучении гемодинамики в условиях гипоккинезии.

**Капиллярная система и микроциркуляция.** Роль и значение капиллярной системы при изучении гипоккинезии многие годы недооценивалась в должной мере, хотя этот участок сосудистой системы выполняет важнейшую функцию тонких транспортных модуляций и обменных процессов между кровью и тканями. Работ об изменении функции капилляров при гипоккинезии крайне мало.

При 120-суточной гипоккинезии у обследуемых определялось изменение капиллярной системы кожи ногтевой складки рук и ног. В первый период, с 10-го по 50-й день, имело место незначительное увеличение числа функционирующих капилляров (на 1—4 капилляра) в ногтевой складке руки на 1 линейный миллиметр. Начиная с 50-х по 70-е сутки определялся выраженный спазм обеих бранш капилляра со значительным уменьшением числа капилляров (вдвое по сравнению с 1-м днем эксперимента). В конце опыта, начиная с 100-х суток, наблюдался признак атонии — расширение венозного колена капилляров.

После окончания гиподинамии у всех обследуемых отмечалось изменение капилляроскопической картины верхней конечности, выражавшееся в удлинении капилляров, увеличении их числа и расширении венозного колена. На 20-е сутки восстановительного периода число функционирующих капилляров увеличилось, но полная нормализация соотношения бранш капилляров наступила только через 2 мес после опыта (Куколевская Е. В., 1969).

Капилляроскопическая картина на стопе ноги была следующей. В начале опыта появлялись признаки сужения артериальных и венозных бранш и некоторое увеличение числа функционирующих капилляров. Реже наблюдалось уменьшение числа капилляров. Начиная с 20—40-х и до 100-х суток опыта держалось увеличенное число капилляров. После 100-го дня и до 120-х суток происходило резкое спазмирование артериальных и венозных браншей капилляров и резко уменьшалось число функционирующих капилляров. После окончания эксперимента при вертикальном положении тела капилляроскопическая картина стоп ног у всех 10 обследуемых не изменилась. Капилляры оставались укороченными, резко суженными с «булавовидными» расширениями на переходных концах. Наблюдалась явная деформация капилляров, они часто принимали форму «запятых» или «подковок» при крайней степени сужения артериальных и венозных бранш. Изменения капилляров оставались длительными. Только у 3 из 10 человек через 60 сут после гипоккинезии капилляров восстановилась полностью (Крупина Т. Н. и др., 1971; Куколевская Е. В., 1969).

Таким образом, капиллярное кровообращение верхних конечностей изменялось под влиянием гипокинезии меньше, чем нижних. Если после эксперимента на капиллярах верхних конечностей наряду со спазмом отмечались признаки атонии (расширения венозных браш), то в капиллярах нижних конечностей развивались резко выраженные и долго длящиеся состояния спазма.

В этом же опыте проводилось определение резистентности и проницаемости капилляров кожи предплечья у локтевого сгиба созданием отрицательного (300 мм рт. ст.) давления под стеклянной кюветой диаметром 1,5 см по А. И. Нестерову (1929, 1961). Результаты проб учитывались по количеству появившихся геморрагий.

Начиная с 20—40-х суток гипокинезии, происходило увеличение степени проницаемости капилляров кожи выше исходных величин: возникло 56—86 геморрагий против 38—67 в контроле. Возможно, это было связано с усилением притока крови к верхней половине тела. С 50—60-х суток опыта отмечалось некоторое уменьшение проницаемости сосудов кожи рук, а с 70-го по 120-й день обездвиживания имело место стойкое повышение ломкости кожных капилляров.

Авторы (Куколевская Е. В., 1969; Парин В. В. и др., 1970) склонны объяснять нарушения капиллярного кровообращения за счет тканевого отека или застоя в капиллярах кожи, так как всегда отмечалось резкое увеличение проницаемости и ломкости капилляров именно на той конечности, на которой большую часть суток лежал обследуемый. Подтверждением этому явилось также уменьшение геморрагий при принятии вертикального положения после окончания гипокинезии.

Приведенные данные показывают, что гипокинезия повышает ломкость сосудов, что, по-видимому, связано как с метаболическими процессами в тканях, изменяющими прочность и проницаемость капилляров, так и с застойными явлениями в коже. Сопоставляя динамику капилляроскопической картины верхней конечности с проницаемостью кожных капилляров на руке, можно выявить определенный параллелизм этих изменений. С 10-х по 50-е сутки гипокинезии при компенсаторном увеличении числа функционирующих капилляров на верхней конечности наблюдалось постепенное увеличение ломкости капилляров на предплечьях. Характерно, что с 50—70-х суток и до 100—120-х сут гипокинезии уменьшение числа капилляров, укорочение их, выраженный спазм обеих браш или сочетание сужения артериальных браш с атоническим расширением венозных браш сопровождалось повышенной ломкостью кожных сосудов на предплечьях. Вертикальное положение тела после опыта меняло картину капиллярного русла руки. Капилляры увеличивались в количестве, удлинялись, расширялось венозное колено капилляра, т. е. наступала нор-

мализация, и в это же время проницаемость сосудов резко снижалась.

Следовательно, повышенная проницаемость сосудов при гипокинезии сопровождается признаками укорочения, деформации капилляров и резким сужением обеих бранш капилляров (Крупина Т. Н. и др., 1971а).

При более кратковременной гипокинезии (в течение 30 сут) А. Н. Александров и соавт. (1974) не нашли существенных изменений со стороны капилляров кисти руки, но в то же время при капилляроскопии стоп у всех обследуемых была обнаружена умеренно выраженная атония капилляров главным образом за счет уширения венозных бранш с замедлением в них скорости кровотока. После 30-дневной гипокинезии отмечалось умеренное повышение проницаемости мелких сосудов кожи, грудной клетки и живота.

О повышенной ломкости капилляров говорят также данные исследований после гиподинамии и испытания при вращении на центрифуге (Котовская А. Р. и др., 1965). Несмотря на уменьшение времени вращения на центрифуге у обследуемых после гиподинамии возникало большее количество геморрагических проявлений на кожных покровах. Количество, характер и размеры петехий и общая площадь после вращения и гиподинамии были значительно более выражены. Кровонизлияния были множественными, местами сливными и занимали обширные участки в области спины, боковых поверхностей живота, а также поясницы и ягодиц. Этого не отмечалось при вращении до гиподинамии.

Следовательно, гиподинамия понижала прочность капилляров и мелких сосудов не только на руках и ногах, но и на других участках кожи. Л. И. Какурин (1968) также отмечает, что гипокинезия в ряде случаев вызывала явления, характерные для спастико-тонического состояния капилляров. Нарушения капиллярного кровообращения и микроциркуляции при гипокинезии могут возникать не только в коже, но и в ряде внутренних органов и, в частности, в сердце и желудке, о чем мы уже подробно говорили выше. Рядом исследователей (Bradie D. A., 1962; Bonfils S. et al., 1963; Guth P. H. et al., 1966; Edlich R. F. et al., 1968), в том числе при проводимом нами 120-суточном опыте на крысах в отдельных случаях во время гиподинамии наблюдалось образование язв желудка. Патогенетическая причина этого, как показали исследования R. F. Edlich и соавт. (1968), заключается в острых нарушениях микроциркуляции в слизистой оболочке желудка, которая при гипокинезии снижается на 66,3—65,8% по сравнению с кровотоком у собак в контрольном опыте. Авторы полагают, что эти сосудистые изменения могут быть вызваны непосредственно деградацией тучных клеток сосудов с последующим высвобождением из них биологически активных веществ, а

это в свою очередь приведет к нарушению целостности слизистой оболочки желудка.

Интересные данные были получены при изучении микрогемодиализации в конъюнктиве глаз у 6 лиц при антиортостатической гипоккинезии в постели с углом наклона в  $-4^\circ$  (Газенко О. Г., Чернух А. М. и др., 1977). На 60-й день гипоккинезии при биомикроскопии сосудов обнаружено некоторое помутнение и помутнение фона склеры глаза. У одного обследуемого выявлена микроаневризма вены диаметром 50 мкм. Отношение диаметра артериол к диаметру венул (А/В) составило в среднем 1 : 3 против 1 : 2 в исходном периоде. Кровоток в венах замедлен. В отдельных венах диаметром 20—30 мкм наблюдалась прерывистость кровотока. По сравнению с нормой было уменьшено число перфузируемых капилляров. Далее эти явления с удлинением срока гипоккинезии прогрессировали. На 120-й день гипоккинезии сохранялось помутнение и бледность склеры. Отношение А/В достигало значения 1 : 4, а иногда 1 : 5. Отмечались более выраженное замедление кровотока в венах, а также явления прерывистого кровотока в венах диаметром 30—40 мкм и даже в артериолах диаметром 15—20 мкм. Резко снижалось число перфузируемых капилляров. Иными словами, происходили выраженные изменения микрогемодиализации в сосудах бассейна сонной артерии.

В. И. Удовиченко (1978) подробно изучила изменения микроциркуляции у крыс при 100 суточной гипоккинезии. Было установлено, что гипоккинезия вызвала перестройку ангиоархитектоники микроциркуляторного русла брыжейки крыс. Происходила редукция капиллярной сети и открытие большого количества функционирующих артерно-венозных и артериоло-венулярных анастомозов, по которым направляется значительный объем циркулирующей крови. При этом происходит уменьшение капиллярного кровотока и возрастает удельный вес внекапиллярного тока крови.

Кроме того, гипоккинезия изменяет реологические свойства крови: увеличивается динамическая вязкость крови и особенно при низких скоростях сдвига, а это сопровождается повышением предельного напряжения сдвига. Все это свидетельствует о снижении текучести крови. Изменяются и другие реологические показатели (увеличивается агрегация, адгезивность форменных элементов крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов и снижается суспензионная стабильность крови).

Далее В. И. Удовиченко установлено, что редукция капиллярного кровотока и ухудшение реологических свойств крови приводили к снижению перфузии тканей, а это обуславливало накопление в организме недоокисленных продуктов и сдвиги кислотно-щелочного состояния крови в сторону метаболиче-

ского ацидоза. Естественно, что в этих случаях можно было ожидать и ухудшения доставки и утилизации кислорода в тканях.

В последнее время З. Ф. Савик (1979) в обстоятельном электронно-микроскопическом исследовании микроциркуляторного русла антигравитационных мышц у крыс установила, что при гипоккинезии происходят резкие изменения. Начиная с первых 5 дней гипоккинезии происходит расширение просвета капилляров и венул, усиливается пиноцитоз в клетках эндотелия, возникает их набухание, разрыхление базальной мембраны и основного вещества соединительной ткани. Особенно резкие изменения наблюдаются через 14 сут гипоккинезии: выраженные дистрофические и атрофические изменения в стенке капилляров, артериол и венул прогрессируют. Наступает развите периваскулярного склероза и венозного застоя. Все описанные изменения микрососудов наиболее выражены в камбаловидной мышце и менее в икроножной. На 30—60-е сутки гипоккинезии в микрососудистом русле наряду с дистрофическими изменениями в стенках артериол и капилляров начинают проявляться и выраженные адаптационные реакции.

Таким образом, в самых различных участках микрососудистого русла в коже пальцев, в конъюнктиве глаза, в мышцах, в брыжейке и т. д. и у человека, и у животных удается установить хорошо выраженные нарушения функционального и морфологического характера при гипоккинезии.

Интегральным показателем ухудшения кровоснабжения тканей и особенно ухудшения микроциркуляции в тканях являются, как известно, показатели локального кровотока и параметры кислородного режима.

В нашей лаборатории изучалась микроциркуляция и непосредственно зависящий от нее кислородный режим тканей в коже предплечья при 182-суточной гипоккинезии у 18 обследуемых, находящихся в постели с наклоном головного конца кровати на  $-4^\circ$ . В. Н. Семенцов и М. П. Бобровицкий (1977, 1978) в этом опыте показали, что на 175-е сутки антиортостатической гипоккинезии происходит явное уменьшение величины локального кровотока в коже предплечья с  $50 \pm 7,0$  до  $35,7 \pm 5,3$  мл/100 г·мин. Более того, уровень напряжения кислорода, также определяемый на кончике иглы, снижался с  $38 \pm 0,8$  до  $30 \pm 2,2$  мм рт. ст. Кроме того, удалось установить, что происходит и резкое снижение скорости потребления кислорода в коже по мере удлинения сроков гипоккинезии с  $14,7 \pm 0,9$  до  $8,0 \pm 1,0$  мм в минуту. Следовательно, и величина объемной скорости кровотока, определяемая строго локально на точечной поверхности в коже, и характер кислородного режима в этой точке при гипоккинезии существенно менялись.

Таким образом, эти данные также говорят об изменении микроциркуляции и одной из ее конечных целей — доставки

кислорода в ткани. Вместе с тем К. Д. Рохленко (1977) было показано, что в условиях длительной гипоккинезии при атрофии красных и белых скелетных мышц происходит пролиферация соединительной ткани эндомизия и резкие нарушения артериол, венул и капилляров (Португалов В. В., Рохленко К. Д., Савик З. Ф., 1973). Разрастание соединительной ткани, несомненно, приводит к нарушению микроциркуляции, а следовательно, и транспорта метаболитов и кислорода из русла микроциркуляции к мышечным волокнам. Количество капилляров, функционирующих при гипоккинезии, естественно, будет при этом уменьшаться. Затруднение же доставки кислорода приведет к развитию гипоксии и недостаточному питанию структуры паренхимы органов. Возможность развития гипоксии в скелетных мышцах по такому механизму в последнее время прямо доказана В. Н. Семеновым и соавт. (1977, 1978) у кроликов при длительной гипоккинезии.

Как видно, нарушения микроциркуляции и капиллярного кровообращения при гипоккинезии могут приводить к серьезным изменениям не только в сердце, но и в мышцах, желудке, коже, конъюнктиве глаза и, возможно, в других органах и тканях.

Имеются также данные о том, что в детренированном или даже мало тренированном сердце у животных общее количество капилляров и, следовательно, возможности кровоснабжения значительно меньше, чем после интенсивной и систематической мышечной работы (Романов В. С., 1977). А. Леон и соавт. (1968) показали, что тренировка крыс плаванием вызывала увеличение поперечного сечения основных коронарных артерий на 27%, поперечное сечение экстракардиальных анастомозов возросло на 92%, а отношение между числом мышечных волокон и коронарных капилляров увеличилось по сравнению с контролем на 34%. А. Lunguis и соавт. (1973) показали, что происходит интенсивный синтез ДНК именно в эндотелии капилляров при тренировке крыс и этого не происходит при отсутствии тренировки. Таким образом, отсутствие активной мышечной деятельности приводит к меньшей интенсивности роста и развития капилляров в сердце.

Следовательно, дело не только в нарушении качества и прочности капиллярного русла, но и в поддержании достаточного их количества, что особенно существенно для таких жизненно важных органов, как сердце.

Для регуляции гемодинамики и объема циркулирующей крови в организме крайне важно еще одно обстоятельство. В обычных условиях при вертикальном положении тела артериальное давление крови в нижней части сосудов тела и особенно ног увеличивается за счет гидростатического компонента, который, по мнению некоторых авторов (Mellander S. et al., 1964), увеличивает капиллярное давление в ногах на 75—

80 мм рт. ст. и способствует выходу жидкой части крови из артериальной части капилляра во внесосудистое пространство. Это происходит потому, что артериальное давление превышает онкотическое и осмотическое давление, удерживающее жидкость крови. В венозной части капилляров картина складывается иная. Здесь онкотическое и осмотическое давление начинает превышать сниженное кровяное давление, и вышедшая из артериальной части капилляра жидкая часть крови вновь присасывается в кровяное русло в основной своей массе. Это явление давно известно в физиологии под названием эффекта Старлинга.

При вертикальном положении тела выход жидкой части крови мог бы быть весьма существен. Однако этого не происходит в полном объеме. По расчетам S. Mellander и соавт. (1964), выход жидкости в ногах в норме составляет лишь 0,5—1 л/ч, затем эта жидкость всасывается капиллярами обратно. Поэтому в норме отека на ногах обычно не происходит. При активном стоянии увеличивается тканевое давление за счет напряжения мышц ног, улучшается лимфатический дренаж и функционирует «мышечный насос». Но все эти факторы не могут полностью предупредить выход жидкости, не могут компенсировать перепад давления в капилляре с тем, чтобы жидкость могла опять всасываться в венозные участки капилляров. S. Mellander и соавт. (1964, 1971), Öberg B. (1964) считают, что главная «защита» микроциркуляции от избыточной потери жидкости происходит в результате повышения тонуса прекапиллярного сфинктера. Это вызывает шунтирование крови через меньшее количество капилляров и существенно уменьшает фильтрационную поверхность — до  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{8}$  от нормальной ее величины. Авторы называют этот процесс «ауторегуляцией транскапиллярной фильтрации», который контролируется в основном механизмами локального порядка (метаболические и миогенные реакции сосудов и т. д.), находящимися в конкурентных отношениях с центральными влияниями. Кроме того, в регуляции динамики жидкости из сосудов в окружающую ткань и обратно в сосуды играет роль еще один механизм изменения препосткапиллярного сопротивления. В этом случае капиллярное давление может изменяться даже при постоянном общем артериальном давлении и постоянном центральном венозном давлении (Öberg B., 1964).

Однако последний механизм имеет значительно меньшее значение, чем изменение площади фильтруемых капилляров в результате их частичного шунтирования. Как видно, здесь имеется сложный и весьма тонкий механизм, который после длительной гипокинезии, по-видимому, может нарушаться. Наряду с этим уже доказано, что проницаемость капилляров при длительной гипокинезии существенно увеличивается (Кротов В. П., 1977). Поэтому есть основания полагать, что

и эти защитные механизмы при отсутствии постоянного или, точнее, периодического действия гидростатического давления (во время пребывания в горизонтальном положении) и их постоянной тренировке, при принятии вертикального положения могут быть значительно ослаблены или нарушены. Об этом же говорят и данные М. McCally и соавт. (1970) об увеличении объема ног у обследуемых при ортостатической пробе после 12 сут постельного режима.

Вместе с тем при наличии нарушений взаимодействия входа и выхода жидкости из капилляров, по-видимому, могут происходить изменения и со стороны лимфатических сосудов и путей дренажа лимфы в тканях. О наличии образования дополнительных и окольных лимфатических путей при гипокинезии в тканях говорят исследования Л. А. Алексина (1969). Таким образом, видно, что важнейшая часть сосудистой системы (капилляры), имеющая огромную площадь и длину в мышцах более 100 000 км и выполняющая непосредственный контроль над доставкой и удалением всех продуктов метаболизма, при гипокинезии может подвергаться весьма существенным изменениям, приводящим в дальнейшем к нарушению метаболизма и ультраструктуры тканей.

Мы рассмотрели некоторые данные об изменениях функции сердца и сосудов при гипокинезии у здоровых людей. Вместе с тем необходимо хотя бы кратко обратить внимание на важнейший и давно известный в медицине постулат о том, что в целом ряде случаев при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, как и при других видах патологии, постельный режим в разумных пределах является необходимым условием целесообразного лечения. В этой связи приведем следующие важные данные.

В обстоятельной работе В. В. Парина, Р. М. Баевского, Ю. Н. Волкова, О. Г. Газенко (1967) приведено весьма интересное сопоставление изменений ряда показателей функций сердца и гемодинамики, а также внешнего дыхания в течение 3-недельной гипокинезии у здорового 24-летнего мужчины и больного (64 года), страдающего медленно текущей формой гипертонии II стадии, атеросклеротическим кардиосклерозом, коронаросклерозом, атеросклерозом аорты, стенокардией, недостаточностью кровообращения первой степени. Последнее особенно важно, так как свидетельствует об уже наступившей перегрузке функции сердечно-сосудистой системы и определенной ее декомпенсации.

У здорового человека в процессе гипокинезии происходило небольшое снижение ударного объема сердца в покое в течение 21 дня пребывания в постели с 80,8 до 79,5 мл. Однако это уменьшение стало более заметным при физической работе — с 83,1 до 77,5 мл, что явно могло говорить о детренированности сердца. Одновременно отмечалось и некоторое сни-

жение минутного объема как в покое (с 4,9 до 4,6 л), так и при физической нагрузке (с 7,5 до 7,3 л.). Интересно, что противоположные изменения, направленные в сторону увеличения ударного (с 44 до 45 мл) и минутного объема крови (с 2,8 до 3,2 л), происходили во время пребывания на постельном режиме больного с начальной формой декомпенсации сердца, когда постельный режим оказывал явное благоприятное влияние, снимая дополнительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Эти данные интересны потому, что они наглядно показывают и отрицательное, детренирующее действие гипокинезии на функцию гемодинамики и даже внешнего дыхания у здорового человека, и лечебное действие постельного режима при сердечной недостаточности. Следовательно, в клинике во многих случаях гипокинезия в постели явно необходима для улучшения функции сердечно-сосудистой системы.

#### **4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ**

Изменение основных гемодинамических показателей. Главной причиной изменения гемодинамики при длительной гипокинезии является снижение систематической и достаточно интенсивной мышечной деятельности. Естественно, что это приводит к уменьшению запроса мышечной системы на обеспечение кровью и кислородом. Это может привести к уменьшению интенсивности сердечной деятельности и своеобразным изменениям сосудистой системы. Вместе с тем при специальном изучении влияния длительного пребывания в горизонтальном положении было установлено, что у человека, кроме обычного снижения функции мышц, возникает еще ряд моментов, воздействующих на гемодинамику. Во-первых, это уменьшение напряжения всех мышц, обеспечивающих пребывание в вертикальной позе, т. е. всего комплекса антигравитационной группы мышц. Во-вторых, это снижение гидростатического давления крови.

При вертикальном положении тела в основных магистральных сосудах, идущих вдоль продольной оси тела, к давлению, создаваемому работой сердца, присоединяется давление массы вертикального столба крови. Это и есть так называемое гидростатическое давление, и оно весьма существенно. Так, у человека ростом 180 см расстояние от сердца до ступней ног равно примерно 135—140 см, а от сердца до мозга — 40—45 см. Следовательно, давление крови в сосудах нижней части ног будет приблизительно на 100 мм рт. ст. выше, чем на уровне сердца. Упругие свойства оболочки сосудов, их постоянный тонус, тургор прилежащих тканей и особенно тонус окружающих мышц — все это создает соответствующее противодав-

ление этому повышенному давлению крови, в результате чего существенного растяжения сосудов ног не происходит. Кроме того, при ходьбе ритмичные сокращения мышц обуславливают движение крови вдоль вен, т. е. проявляется действие «венозной помпы» (Gayton A., 1963). Хорошо регулируемое рефлекторное повышение тонуса сосудов ног и всей нижней части тела также способствует нормальному кровообращению. Однако, несмотря на наличие целого комплекса компенсаторных приспособлений, все же при вертикальном положении тела происходит некоторое депонирование части крови в несколько растягивающиеся сосуды нижней половины тела. А. Gayton (1963) считает, что нормальная степень растяжимости сосудистой стенки в среднем равна 0,02 мл на 1 мм рт. ст. давления крови. При обычной перемене позы тела из горизонтальной на вертикальную минутный объем сердца может уменьшаться на 20—40%. Понятно, что эти сдвиги были бы, несомненно, большими, если бы вся система указанных механизмов компенсации не препятствовала бы смещению крови под действием сил гравитации. Во всей этой ситуации особого внимания заслуживает венозная часть сосудистого русла. В венах в норме сосредоточена основная масса крови (60—70%) (Gauer et al., 1963; Wigeman M. P., 1963). Гидростатическое давление столба венозной крови направлено против ее движения к правому предсердию. Иными словами, существует весьма значительное препятствие венозному возврату крови к сердцу. В области головы и верхней части тела, наоборот, сила тяжести крови и направление сил гидростатического давления будут способствовать возвращению венозной крови в верхнюю полую вену и к правому предсердию.

При принятии человеком горизонтального положения основные крупные магистральные сосуды располагаются перпендикулярно к вектору земной гравитации. Гидростатическое давление крови снимается. Возникает перераспределение объема циркулирующей крови, кровенаполнение ног может снизиться до 50%, снижается давление крови на сосуды нижней половины тела. Кровоснабжение мозга увеличивается почти на 20%. Существенно возрастает венозный возврат крови из нижней половины тела, так как исчезает препятствующая кровотоку к сердцу сила гидростатического давления. По мнению А. Gaulton (1963), минутный объем крови может увеличиться на 20—40%, а по данным L. Lamb (1964, 1965), при переходе из вертикального положения в горизонтальное минутный объем сердца возрастает от 4000 до 5000 мл/мин и более. В этих условиях увеличивается кровенаполнение всей верхней половины тела и резко снизится нагрузка на сосудистое русло нижней половины тела и ног.

Кроме того, во время пребывания в постели происходит расслабление мышц ног, снижение тонуса мышц живота и сни-

жение внутрибрюшного давления, а следовательно, и давления на сосуды, расположенные в этих частях тела. Обычно эта ситуация возникает ежедневно, когда человек ложится отдыхать, и каждое утро вновь создается ортостатическое положение, включаются все компенсаторные механизмы. Однако при гипокинезии в постели в течение длительного срока эта ежедневная тренировка гемодинамики переходом от клиностатического в ортостатическое положение будет отсутствовать, что вызовет детренированность компенсаторных механизмов, обеспечивающих адекватную реакцию гемодинамики. Будет потеряна в той или иной степени и адекватность включения рефлекторной регуляции тонуса сосудов, снижен тонус мышечной системы, уменьшится общий тургор тканей. Иными словами, возникнут изменения, которые обычно наблюдаются после длительного пребывания в постели и хорошо известны клиницистам. Итогом этого при переходе в вертикальное положение после длительного постельного режима может быть развитие ортостатической гипотензии и даже коллапса.

В первый период перехода от вертикального положения в горизонтальное, как сказано выше, возникает перераспределение крови. В результате увеличения венозного возврата крови может наступить определенная перестройка всех хорошо сбалансированных при обычном образе жизни взаимодействий сердечных и сосудистых рефлексов, в частности, может возникнуть увеличение рефлекторных депрессорных влияний из синокаротидной зоны. Это приведет к некоторому снижению артериального давления, т. е. к снижению тонуса артерий, а также к урежению частоты сердечбиений, что иногда и наблюдалось в самый первый период экспериментального воспроизведения гипокинезии в постели. Однако могут возникнуть и рефлекторные влияния со стороны устья полых вен — усилится рефлекс Бейнбриджа, направленный на разгрузку полых вен, и произойдет рефлекторное увеличение частоты сердечбиений. Взаимное воздействие этих рефлексов может оказывать в известной степени противоположное влияние. Депрессорный рефлекс при переполнении сонных артерий будет направлен на урежение пульса, а рефлекс Бейнбриджа — на учащение пульса. Вместе с тем афферентные влияния с мышечной системы, снизившей свой тонус при клиностатическом положении тела, могут привести к ослаблению моторно-висцеральных рефлекторных влияний на частоту сердечных сокращений и тонус сосудов (Могендович М. Р., 1972). Возникает довольно сложный комплекс противоположных влияний, которые строго согласованы и ежедневно тренируются в обычном положении могут длительного пребывания в горизонтальном положении могут длительно проявляться те или иные стороны того, при повышении давления в малом круге кровообраще-

ния и в легочных артериях может проявиться рефлекс Парина в виде расширения сосудистого депо селезенки и печени и рефлекс Китаева из левого предсердия и вен легкого, приводящий к некоторому спазму сосудов легочной артерии. Как известно, этот рефлекс направлен на защиту капилляров легкого и вен от избыточного поступления крови при ее перераспределении. Это в свою очередь может вызвать снижение минутного объема крови. Рефлекс Парина также может привести к частичному депонированию избытка притекающей по венам крови в сосудах печени и селезенки.

Увеличение венозного возврата крови на первом этапе пребывания в клиностатической гипокинезии приведет к повышению диастолического наполнения сердца, к увеличению его ударного и минутного объема и к определенному урежению частоты пульса. Вместе с тем включается и ряд разгрозочных рефлекторных влияний. Однако обычно эти изменения редко регистрируются при изучении длительной гипокинезии, так как они отмечаются только в первые часы или сутки пребывания в постели. Частично эти изменения могут маскироваться определенной стрессовой ситуацией, часто наблюдающейся на ранних этапах экспериментального проведения гипокинезии. Особенно рельефно отмеченные изменения гемодинамики могут проявиться в тех случаях, когда гипокинезия проводится в антиортостатическом положении (с наклоном головного конца), так как перераспределение крови здесь выражено еще больше. В частности, в работе Д. Г. Максимова и М. В. Домрачевой (1976) при создании гипокинезии в антиортостатическом положении ( $-4^\circ$ ) в двух экспериментах в течение 35 и 49 сут удалось отметить в первые дни гипокинезии урежение пульса до 91—94% и одновременно увеличение и постепенную нормализацию ударного объема сердца до 127—105%. В это же время возрастал и минутный объем до 114—104%, а общее периферическое сопротивление сосудов снижалось до 82—92% от исходного. Уже на 2-й неделе эти изменения исчезали, а затем становились противоположного направления.

Второй этап в развитии гемодинамических изменений при гипокинезии, по-видимому, начинается с того, что переполнение сосудистого русла приводит к стимуляции барорецепторов центральных венозных сосудов, а это в свою очередь способствует угнетению секреции антидиуретического гормона и альдостерона (рефлекс Генри — Гауэра). Происходит усиление водного и натриевого диуреза (Andersen C. H. et al., 1959; Kle-Gauer O. H., Henry G. et al., 1961; Mills L. H., 1965; Tichman M. P., 1967). Определенную роль может играть и уменьшение продукции гипотетического, так называемого третьего фактора, регулирующего клубочково-канальцевую фильтрацию на уровне нефронов (Ricker N. S., 1967).

Все это приводит к существенному уменьшению объема внутрисосудистой жидкости, а следовательно, и объема крови.

Р. В. Miller и соавт. (1965) при месячной гипокинезии в постели у 6 обследуемых установили снижение общего объема крови в среднем на 1212 мл, плазмы на 672 мл и массы эритроцитов на 539 мл за весь период опыта. При этом отмечалась следующая деталь: в первые 2 дня постельного режима из общих потерь плазмы за весь опыт (672 мл) терялся 481 мл, т. е. основная масса плазмы снижалась именно в самом начале опыта. Эритроцитарная же масса в эти 2 дня уменьшалась только на 84 мл, а главная потеря эритроцитов происходила к концу опыта и достигала 539 мл. Аналогичные данные о потере плазмы в первые дни гипокинезии приводит Ф. В. Vogt (1967). Следовательно, происходит общее уменьшение объема крови, но прежде всего уменьшается объем плазмы за счет потери жидкой части крови при усиленном диурезе, а затем уменьшается объем эритроцитов, так как, по-видимому, при снижении запросов на кислород при гипокинезии снижается количество транспортирующих его клеток крови. На выведение части жидкости из организма указывает и эксперимент, проведенный на 2000 крысах, находившихся в течение 100—120 дней в условиях гипокинезии. Здесь удалось обнаружить увеличение диуреза на 70—80% по сравнению с контрольными данными (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1974). Уменьшение общей массы крови у крыс без изменения ее относительной массы при гипокинезии обнаружены также П. В. Васильевым и соавт. (1973).

Следовательно, у человека и даже у животных, находящихся большую часть времени в горизонтальном положении, длительная гипокинезия сама по себе приводит к существенному увеличению выведения жидкости из организма и, следовательно, к уменьшению массы крови. Вместе с тем потеря жидкости происходит не только за счет плазмы. Так, при постельном режиме уменьшается объем внеклеточной жидкости (определенной по  $^{35}\text{S}$ ) и общий объем воды в организме человека (Vogt V., Johnson P., 1967; Коваленко Е. А., Кротов В. П. и др., 1977; Кротов В. П., 1977).

Как было показано в последнее время В. П. Кротовым (1977), при помощи меченого трития при создании длительной в течение 49 сут гипокинезии в антиортостатическом положении тела ( $-6^\circ$ ) происходит выраженное уменьшение общего содержания жидкости в организме на  $2,96 \pm 0,39$  л. Методом введения меченого брома ( $^{82}\text{Br}$ ) также установлено (Nyatt K., 1970). Уменьшение общего объема крови, запросов на доставку кислорода, субстратов окисления и удаление продуктов метаболизма — все это приведет к снижению ударного и минутного объема крови, что наблюдали многие исследова-

тели при изучении гипокинезии различной продолжительности (Панферова Н. Е., Тишлер В. А., Попова Т. Г., 1967; Какурин Л. И., 1968; Пекшеев А. П., 1969; Крупина Т. Н. и др., 1971; Иоффе Л. А., 1971; Максимов Д. Г. и др., 1976; Левитес Э. П. и др., 1977; Панферова Н. Е., 1977, и др.). При этом после первоначального увеличения центрального, а точнее интраторакального объема циркулирующей крови происходит его уменьшение как естественная реакция регуляции гемодинамики, направленная на снижение увеличенной централизации кровообращения.

Есть основания считать, что очень важным звеном в регуляции гемодинамики при гипокинезии является уменьшение кислородного, а точнее энергетического запроса тканей многих систем организма при снижении систематической мышечной деятельности. Это обстоятельство обусловлено тем, что «кислородный регуляторный механизм» в тканях может играть иногда даже большую роль, чем нервные регуляторные механизмы. Последнее было доказано путем полной перерезки вегетативных нервов мышц, при этом строго сохранялась регуляция мышечного кровотока в зависимости от кислородной потребности данной ткани (Gayton A., 1963). Уменьшение кислородного запроса при снижении нагрузки на мышечную систему может привести к изменению такого важного и центрального показателя гемодинамики, как минутный объем крови. Правда, как мы отмечали, в первый период действия клиностатической гипокинезии он вследствие перераспределения крови может увеличиваться. Однако затем по мере адаптации к гипокинезии и снижению запросов на кислород, а также при включении рефлекторных влияний он может уменьшиться. Так, во время 70-суточной гипокинезии снижение минутного объема продолжалось в течение 4 нед, а затем стабилизировалось на постоянном уровне. Одновременно снижался ударный объем крови. Существенно уменьшилась скорость кругооборота крови (на 70%). Происходило снижение массы центрального объема и общей массы циркулирующей крови. (Пекшеев А. П., 1969). На уменьшение объема циркулирующей крови после первоначального увеличения центрального объема крови при 40-суточной гипокинезии указывает также Л. А. Иоффе (1971).

При проведении 49-суточной гипокинезии в антиортостатическом положении ( $-4^\circ$ ) Э. П. Левитес и соавт. (1976) отметили при определении объема циркулирующей крови методом разведения красителя следующую динамику этого показателя в расчете на 1 кг массы тела: в исходном периоде  $77,9 \pm 1,12$ , через 5—9 дней гипокинезии  $70 \pm 1,4$ , через 25—28 сут  $68 \pm 1,9$  и через 40—48 дней обездвиживания  $67 \pm 1,7$  мл/кг. Интересно, что после гипокинезии через 12 дней объем циркулирующей крови опять возрос до  $71 \pm 1,7$  мл. Таким образом,

при гипокинезии происходят существенные изменения основных показателей общей гемодинамики. Последовательность этих изменений представляется в следующем виде: перераспределение крови в верхнюю половину тела, увеличение ударного и минутного объема сердца, которое сменяется на постепенное уменьшение и ударного, и минутного объема крови. Уменьшение объема циркулирующей крови после первоначального увеличения, происходившего в основном за счет повышения интраторакального объема крови. Постепенное медленное уменьшение общей массы крови организма, происходящее вначале за счет уменьшения плазмы, а затем за счет постепенно уменьшающегося объема эритроцитарной массы. Нарастает снижение скорости кругооборота крови. В этих же условиях происходит увеличение частоты сердечных сокращений после первоначального замедления. Примерно через 1—2 мес основные показатели гемодинамики стабилизируются.

Можно полагать, что в условиях гипокинезии емкость сосудистого русла постепенно должна прийти в соответствие с общим уменьшением массы крови и особенно с уменьшением объема циркулирующей крови. Этот процесс начинается прежде всего с рефлекторного изменения сосудистой емкости. При гипокинезии может происходить повышение тонуса артерий и артериол. Данные Н. Е. Панферовой (1973, 1977) говорят об этом, а также об увеличении скорости распространения пульсовой волны по различным участкам артериальной системы и особенно по артериям ног. В 120-суточном эксперименте с созданием гипокинезии у обследуемых скорость распространения пульсовой волны по артериальным сосудам в ряде случаев повышалась на 25—39% в течение первого же месяца гипокинезии (Панферова Н. Е., 1977). Указания на повышение тонуса артерий имеются и в других работах (Какурина Л. И., 1968; Иоффе Л. А., 1971, и др.). Об увеличении тонуса более мелких сосудов и артериол можно судить по показателям удельного периферического сопротивления, которые, по данным Э. П. Левити и соавт. (1976), возрастают с  $41 \pm 5,2$  до  $50 \pm 4,2$  и  $50,7 \pm 3,9$  мм рт. ст. Аналогичные данные приводят и Д. Г. Максимов и соавт. (1976). В исследованиях Н. Е. Панферовой, В. А. Тишлера и соавт. (1967) также показано, что при гипокинезии у 15 обследуемых в течение короткого периода — от 5 до 20 сут возникает увеличение периферического сопротивления с 1285 до 1384  $\text{дн/с}^{-1} \text{см}^{-5}$ . Правда, в некоторых исследованиях и, в частности, при 70-суточном создании гипокинезии В. В. Симоненко (1969) упоминает о том, что периферическое сопротивление снижалось. В другом исследовании в условиях 120-суточного пребывания обследуемых в постели удельное периферическое сопротивление в первые 10—20 дней повышалось на 5—9%, а затем снижалось довольно существенно — до 87—76% от исходного (Крупина Т. Н. и др., 1971).

Обобщая данные изменения ряда косвенных показателей тонуса артериальных сосудов, наблюдающиеся в исследованиях Н. Е. Панферовой (1977), а именно снижение температуры кисти, уменьшение величины пульсовой волны и выраженность дикротической волны по артериям пальца ноги, усиление прессорного эффекта при холодной пробе, а также замедление реакции исчезновения белого пятна на коже после введения адреналина следует сделать вывод о направленности артериальной системы к спастическим реакциям. Об этом же говорят данные о повышении тонуса сосудистой системы и некоторая тенденция к повышению диастолического давления (Какурин Л. И., 1968; Симоненко В. В., 1969; Панферова Н. Е., 1977, и др.). Учитывая эти косвенные признаки, можно ожидать как будто ту же тенденцию и с капиллярами. Однако, как показывают капилляроскопические исследования в 120-суточном опыте и исследование микроциркуляции в конъюнктиве глаза, это далеко не всегда подтверждается (Газенко О. Г., Чернух А. М. и др., 1977).

Как уже говорилось ранее, вначале отмечалось увеличение капилляров на верхней конечности и уменьшение на нижней. С 50—70 сут до 100-го дня опыта происходил спазм как артериальной, так и венозной части капилляров. Затем наступала атония капилляров и уменьшение их общего числа. Об этом же говорят данные О. Г. Газенко и А. М. Чернуха с соавт. (1977). Восстановление и нормализация капиллярного русла после 120-суточной гипокинезии происходили весьма медленно и даже через 2 мес после опыта изменения в этой части сосудистого русла еще имели место (Крупина Т. Н., 1971). Таким образом, важнейшая часть сосудистого русла огромной протяженности в организме, обладающая огромной обменной поверхностью, при гипокинезии подвергается существенным изменениям.

Необходимо обратить внимание и на то, что длительное перераспределение крови при гипокинезии в верхнюю половину тела и, в частности, в область головы и мозга также не проходит безразлично для организма. По данным Н. Т. Дроздовой и О. Н. Нестеренко (1969), после 70-суточного пребывания обследуемых в состоянии гипокинезии происходило нарушение кровообращения в бассейне внутренней сонной артерии. Оно проявлялось в виде расширения вен сетчатки и указывало на застойные явления в венозной системе ретинального кровообращения. Вместе с тем наблюдалось расширение и артерий сетчатки, что говорило о понижении их тонуса. Отмечалось побледнение диска сосочка зрительного нерва, по-видимому, связанное с нарушением питания нервных волокон, вследствие застойных явлений. Все это говорит и о возможных нециркуляторных изменениях мозга, что подтверждается и неврологическими исследованиями в данном эксперименте (Па-

нов А. Г. и др., 1969), а также работами, в которых изучалось состояние мозгового кровообращения (Крупина Т. Н. и др., 1970, 1971а).

**Ортостатические изменения.** После 20-суточной гипокинезии Л. И. Какурин (1968) наблюдал у 1 обследуемого во время ортостатической пробы резкое снижение давления крови, с последующим развитием коллапса, с потерей сознания. Наблюдалась коллапсы и после 60-суточной гипокинезии, при этом отмечалось явное ухудшение показателей гемодинамики и развитие ортостатической неустойчивости. При проведении 70-суточного опыта с гипокинезией И. Д. Пестов и соавт. (1969) наблюдали развитие ортостатического коллапса после гипокинезии у всех 4 обследуемых.

Таким образом, даже не рассматривая отдельные показатели гемодинамики, можно сделать вывод о резком снижении ортостатической устойчивости при длительной гипокинезии. После проведения 120-суточной гипокинезии у 3 из 4 обследуемых произошел коллапс на 12-й, 14-й и 20-й минуте ортостатической пробы. У них с первых минут пробы появлялись бледность лица, акроцианоз, выраженная мраморность кожи конечностей, потливость ладоней и стоп. Обращает на себя внимание бледность лица и признаки анемии мозга (головокружение, тошнота и потеря сознания) и одновременно акроцианоз стоп, свидетельствующий о переполнении сосудов ног (Крупина Т. Н. и др., 1971а; Панферова Н. Е., 1977). При удлинении срока гипокинезии коллапс развивается значительно чаще. В опытах Ф. В. Vogt и соавт. (1967) у 4 обследуемых после 14 дней гипокинезии при проведении 32 проб после опыта только у 1 больного наблюдалось предобморочное состояние, а при 120-суточной гипокинезии коллапс наступил у всех 4 обследуемых. В исследованиях К. Н. Nyatt (1970) после 28-суточной гипокинезии в отдельных случаях во время ортостатической пробы происходила остановка сердца (при полном отсутствии сокращения желудочков) на несколько секунд. Необходимо напомнить, что все эти изменения представляют большую опасность, когда они происходят на фоне уже нарушенных функциональных возможностей сердца и сосудов, как это имеет место, например, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Механизм изменения гемодинамики при ортостатическом воздействии на человека весьма сложен. Экспериментальные данные и расчеты, проведенные К. Н. Nyatt (1970), показывают, что при гипокинезии в горизонтальном положении объема внутрисосудистой жидкости до проведения ортостатической пробы составила около 500 мл, а при переходе в вертикальное положение во время пробы теряется еще около 500 мл жидкой части плазмы вследствие усиленной ее фильтрации из детренированных сосудов. Таким образом, объем

крови может уменьшиться на 1000 мл. Одновременно может происходить и депонирование крови в потерявших тонус или расширенных сосудах нижней конечности. Все это может вызвать анемию мозга и нарушение функции сердца.

По данным Р. В. Miller и соавт. (1965), даже при сравнительно короткой гипокинезии, в течение 4 нед, общий объем крови уменьшается на 1212 мл, а плазмы на 672 мл, т. е. весьма существенно. Понятно, что в этом случае при проведении ортостатической пробы у 5 обследуемых из 6 развивался коллапс и обморок. В тех же случаях, когда обследуемые надевали специальный компенсирующий костюм, создававший давление на область живота и ног, обморок развился только у 2 обследуемых, а общее самочувствие остальных лиц было значительно лучше.

Следовательно, важнейшим моментом при ортостатической пробе после гипокинезии является значительное и быстрое уменьшение объема циркулирующей крови, несмотря на включение ряда указанных выше механизмов компенсации. При этом сказанное происходит на фоне уже уменьшенной общей массы крови и уменьшенного общего сосудистого русла.

Объяснение причин ухудшения переносимости ортостатической пробы явилось одним из центральных вопросов трактовки основных нарушений гемодинамики, возникающих при длительной гипокинезии. В настоящее время существует по меньшей мере три точки зрения по данной проблеме.

Во-первых, отдельные исследователи (Melally et al., 1963, 1968, 1970; Godall M. et al., 1964 и др.) наступающие изменения при ортостатической пробе связывают с недостаточной констрикцией артериальных сосудов нижней половины тела, что приводит к снижению артериального давления и нарушению гемоциркуляции. Однако они не исключают значения и других факторов. В этой связи можно привести результаты исследований Н. Е. Панферовой и соавт. (1967, 1968, 1977), в которых было показано, что тонус артерий при гипокинезии, а также при ортостатической пробе, которая проводится во время гипокинезии, не ниже исходного. Следовательно, по-видимому, нет оснований придавать этому фактору решающее значение. К. Н. Nyatt (1970) указывает, что наряду с уменьшением объема крови происходит повышение сосудистой реактивности, повышение сопротивления кровотоку и, возможно, развивается неспособность сердца к увеличению ударного объема, но главное он видит в повышении периферического сопротивления и уменьшении емкости сосудов ног. Все это говорит о гиперреактивности сосудистой системы.

Во-вторых, ряд авторов (Л. И. Какурин, 1968; Grave-line D. E. et al., 1961—1962; Vogt F. B. 1965, 1967; Miller P. B., 1965; Nyatt K. N., 1970, и др.) придают главное значение выходу жидкой части крови и уменьшению ее циркулирующего

объема. Эта точка зрения располагает вескими доказательствами. Однако, по-видимому, постепенно сосудистое русло сокращается и приходит в соответствие с уменьшенной массой крови. Это хорошо подтверждается общей картиной повышения тонуса крупных и более мелких сосудов вплоть до капиллярного русла (Крупина Т. Н. и др., 1971). Наконец, существует третья точка зрения (Георгневская В. С., 1968; Михайлов В. М., 1969; Иоффе Л. А., 1971; Ditrick G. et al., 1948; Lawton R. W., 1962; Miller P. B., 1964, и др.), согласно которой главное место в расстройствах отводится снижению тонуса вен нижней половины тела при гиподинамии. В результате в ортостатическом положении происходит значительное депонирование венозной крови, что и ведет к нарушению гемодинамики.

Проблема доказательства значимости всех компонентов и гемодинамических, и внесосудистых, определяющих венозный возврат крови при действии гидростатического давления, еще далека от своего окончательного решения. На симпозиуме, проходившем в 1970 г. в США в университете штата Индиана, ряд крупных специалистов Америки и Европы высказались за ведущее значение при ортостатической неустойчивости после гипокинезии именно фактора повышенного растяжения вен и депонировании в них крови (Gauer O., 1970; Ненгу, 1970; Mhedon, 1970; Remml, 1970; Webb, 1970, и др.). Эту гипотезу не поддерживает Н. Е. Панферова (1973, 1977), которая вместо ожидаемого увеличения объема голени и пальца ноги при пережатии вен бедра в процессе 120-суточной гипокинезии обнаружила даже снижение этого объема. Не нашла она и увеличения объема ног при стоянии после 10-суточного постельного режима. В данном случае, по-видимому, время гипокинезии было слишком малым для того, чтобы проявилась детренированность венозного русла ног. Исходя из своих данных, автор приходит к выводу, что ее исследования не дают основания отнести ведущую роль в патогенезе ортостатических нарушений после гиподинамии снижению вазоконстрикторной реактивности артериального русла, так же как и уменьшению тонуса венозных сосудов.

Правда, эти данные не вполне согласуются с выраженным акроцианозом, наблюдавшимся после 120-суточной гипокинезии и говорящим о расширении вен и застое в них крови, а также с нарушениями микроциркуляции. Н. Е. Панферова (1977) не находит также тесной корреляции между потерей влаги из организма и ухудшением ортостатической устойчивости. Поэтому она полагает, что нельзя признать уменьшение объема циркулирующей крови в условиях гиподинамии в качестве ведущей причины снижения адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы при ортостатической пробе. Нам кажется, что с этой точкой зрения нельзя полностью со-

гласиться, поскольку она обосновывается только косвенными показателями изменения объема внутрисосудистой жидкости.

Ряд исследователей главное в механизмах расстройств видят в рассогласовании координации цепи условных и безусловных рефлексов, объединенных в сложный синтетический рефлекс или функциональную систему по П. К. Анохину. Выпадение или нарушение какого-либо звена этой цепи или изменение функционального состояния центральной нервной системы приводит к нарушению или распаду сложной функциональной системы, обеспечивающей позу прямостояния и гемодинамику при ней.

Одним из примеров этого может быть сужение диапазона адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы при изменении позы. В связи с повышением тонуса артерий при гипокинезии еще до ортостатической позы сужается диапазон констрикторных реакций артериальных сосудов при ортостатической пробе, необходимых для компенсации гемодинамических сдвигов. До гипокинезии амплитуда пульсовых колебаний артериальных сосудов пальцев ног уменьшалась при ортостатической пробе на  $3,6 \text{ мм}^3$  (с  $7,9$  до  $4,3 \text{ мм}^3$ ), а после гиподинамии всего на  $2,1 \text{ мм}^3$  (с  $4,7$  до  $2,6 \text{ мм}^3$ ). Сужение диапазона возможных изменений констрикторных реакций снижает компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы (Панферова Н. Е., 1977).

Вместе с тем при гипокинезии существенно снижается общий тонус коры головного мозга, возникает симптом вегетативных сосудистых дисфункций и нервно-психической астенизации (Крупина Т. Н., Тизул А. Я. и др., 1967; Крупина Т. Н., Тизул А. Я., 1968, 1971; Панов А. Г. и др., 1969; Ефименко Г. Д., 1969, и др.). Не возражая в принципе против определенной справедливости такой точки зрения, мы считаем необходимым отметить следующее. При гипокинезии, несомненно, происходит уменьшение общего сосудистого русла — и артерий, и вен, и капилляров. Причина этого кроется в уменьшении кислородного запроса тканей и общей массы крови. В дальнейшем уже на фоне в той или иной степени развившихся изменений могут проявляться нарушения в согласовании взаимодействий рефлекторной регуляции при изменении положения тела. Но опять-таки они возникнут только при перераспределении крови в нижнюю часть тела, что проявится в уменьшении объема циркулирующей крови, в падении артериального давления, а в итоге в недостаточности кровоснабжения мозга и в нарушениях функции сердца. Это и отмечалось в наиболее выраженных случаях ортостатической неустойчивости.

Особую роль при этом, конечно, играют венозные сосуды всей нижней половины тела. Здесь нельзя не согласиться с

точкой зрения ряда авторов (Gayton A., 1963; Gauer O., 1970; Lamb L., 1964, 1965; Miller et al., 1965, и др.). По данным Nyatt (1970), уменьшение объема циркулирующей крови при ортостазе происходит примерно на 1000 мл, т. е. на 50% больше, чем до гиподинамии. Минимальный объем сердца, по мнению Лэмба (1964, 1965), может уменьшиться при вертикальном положении тоже на 1 л. По данным Л. И. Какурина (1968), минутный объем крови после 60 сут постельного режима при ортостатической пробе снижается с 3,3 до 2,5 л/мин, т. е. на 0,8 л/мин, а при тренировке во время гипокинезии он возрастает до 3,8 л/мин. Это убедительные факты. Следовательно, уменьшение объема циркулирующей крови при ортостазе после гиподинамии проявляется явно в большей мере, чем до нее. По мнению Т. Н. Крупиной и соавт. (1971), Н. Е. Панферовой (1977), 120 сут гипокинезии, безусловно, приводят к резкому нарушению сосудистого тонуса на периферии, вследствие длительного бездействия механизмов антигравитационной компенсации. В конечном итоге развиваются временные нарушения функциональных способностей сердечно-сосудистой системы по типу детренированности рефлекторной регуляции циркуляторного гомеостаза и депонированию крови. Следовательно, принципиальных противоречий между различными точками зрения на механизм нарушений гемодинамики при ортостазе нет, скорее они делают акцент на различные его звенья. Детренируются как интегральные механизмы нервно-рефлекторной регуляции, так и непосредственные исполнители этих рефлекторных влияний, прежде всего в области венозной и особенно огромной емкости капиллярной части сосудистого русла. Последнее теперь убедительно показано рядом авторов (Александров А. Н. и др., 1974; Семенов В. Н., Бобровницкий М. П., 1977; Газенко О. Г. и др., 1977; Удовиченко В. И., 1978).

Кроме того, надо учесть еще и то обстоятельство, что резкое растяжение вен и увеличение объема ног при ортостазе можно обнаружить до развития ортостатических расстройств и до наступления сосудистого коллапса, когда обычно тонус сосудов еще хорошо сохранен и даже может быть повышенным. Кроме того, как установила Н. Е. Панферова (1977), при гипокинезии происходит общее уменьшение объема и окружности конечностей за счет частичной атрофии ее тканей. В случае же наступления преколлаптоидного и коллаптоидного состояния именно и произойдет основная потеря тонуса сосудов и депонирование в них крови. Этот момент, к сожалению, обычно и не учитывается, он, как правило, ускользает из поля зрения исследователя: ухудшение общего состояния обследуемого вынуждает прерывать всякие исследования и для снятия обморока.

**Значение тонуса мышц в изменениях гемодинамики при гипокинезии.** Скелетная мускулатура благодаря своему постоянному тону и большой массе развивает внутримышечное давление значительной величины и с широким распространением на больших площадях, которое является как бы основой — упругим фундаментом для общего фонового тонуса капилляров и венул и не дает давлению крови в них упасть ниже, чем среднее давление, создаваемое внутримышечным тонусом. По мнению Б. К. Панфилова (1968), энергия, сообщаемая левым желудочком, может дольше сохраняться в капиллярах и венозной системе именно при высоком мышечном тоне, а это дольше и лучше сохраняет общий кровоток в тканях. В тех случаях, когда мышечная система расслаблена, дрябла и внутримышечное давление в ней низко, пульсирующий импульс систолы сердца значительно больше, чем обычно, теряется в капиллярах и венах, а это снижает и существенно затрудняет венозный возврат крови. Таким образом, мы видим, что тонус мышечной системы, особенно в нижних конечностях, играет весьма существенную роль в гемодинамике, способствуя продвижению крови по капиллярам, венулам и более крупным венам. В свете сказанного представляет интерес рассмотреть состояние мышечного тонуса при гипокинезии.

М. А. Черепяхин (1968) было установлено снижение мышечного тонуса передней большеберцовой мышцы за 20 сут гипокинезии в постели со 100—106 до 81—92 относительных единиц. В это же время двуглавая мышца плеча меняла свой тонус с 71—79 до 70—77, т. е. значительно меньше. При более длительной гипокинезии — в течение 62 сут произошло изменение мышечного тонуса в передней большеберцовой мышце в среднем с 99 до 81, в четырехглавой мышце бедра — с 60 до 55 и в двуглавой мышце плеча — с 58 до 53 относительных единиц (Черепяхин М. А., 1968; Какурин Л. И., 1968).

В условиях 70-суточного пребывания в постели А. Г. Панов, В. С. Лобзин и соавт. (1969) также обнаружили снижение мышечного тонуса и атрофию мышц. В большей мере и скорее указанные изменения происходили в тех мышечных группах, на которые приходилась меньшая нагрузка. Так, при несущественных изменениях тонуса мышц верхней конечности в четырехглавой мышце бедра к окончанию режима гиподинамии наблюдалось снижение как тонуса покоя, так и тонуса сокращения на 10 единиц (миотонов). Одновременно окружность бедра уменьшилась с 51 до 49 см, а плеча осталась без изменений — 29 см. Отмечалась и еще одна важная деталь. По окончании гиподинамии заметно снизилась амплитуда биотоков мышц при максимальном мышечном усилии. Это снижение оказалось значительным в проксимальных мышечных группах и особенно в мышцах ног, что достигало иногда четырехкратного уменьшения амплитуды по сравнению с исходной



мало. По-видимому, он заслуживает самого серьезного внимания.

О возможных нарушениях при гипокинезии внутримышечного «периферического сердца». В последние годы Н. И. Аричинным и Г. Д. Недвецкой (1973) было обнаружено в сравнительно простых и остроумных опытах новое свойство скелетных мышц. Икроножная мышца собаки полностью выделялась из окружающей ткани, но с сохранением нервно-сосудистых (седалищный нерв, бедренная артерия и вена) связей с организмом. Велась непрерывная запись артериального и венозного давления при помощи Т-образной канюли. После этой подготовки производилось пережатие венозного оттока крови на одном из колен Т-образной канюли. Таким образом, приток артериальной крови в мышцу сохранялся, а отток венозной крови полностью прекращался. До пережатия артериальное и венозное давление в среднем составило  $99,9 \pm 4,43$  и  $3,2 \pm 0,80$  мм рт. ст. соответственно. После пережатия вены венозное давление через 10 мин повышалось до  $84,3 \pm 4,96$  мм рт. ст., но оно все же не достигало уровня артериального давления. В тех случаях, когда в этих опытах при длительной венозной окклюзии отмечалась видимая фибрилляция мышечных волокон изолированной мышцы, то регистрировалось дальнейшее повышение застойного венозного давления и почти полное приближение его к уровню максимального артериального давления.

В следующей серии опытов при таком же нормальном артериальном притоке и преграждении венозного оттока проводилось раздражение седалищного нерва одиночными периодическими импульсами различной продолжительности. Естественно, мышца при этом сокращалась. В это время венозное давление повышалось от  $3,81 \pm 0,566$  до  $111,4 \pm 3,92$  мм рт. ст. и было достоверно выше артериального, составившего  $83,5 \pm 2,12$  мм рт. ст. Повышение венозного давления при одиночных ритмических сокращениях мышцы в изотоническом режиме было больше, чем при тетанических сокращениях, когда венозное давление повышалось с  $4,7 \pm 0,97$  до  $100,3 \pm 3,79$  мм рт. ст. В тех случаях, при артериальном давлении  $87 \pm 1,85$  мм рт. ст. В тех случаях, когда сокращения мышцы посредством электростимуляции сочетались с ручным ее массажем (внешнее сдавление), венозное давление повышалось еще больше — до 240 мм рт. ст., т. е. становилось намного выше артериального.

Следовательно, существует насосная функция мышц, которая в целом организме скрыта большим бассейном венозной крови, заключенной в емкостных венозных сосудах, опорожняемых правым сердцем, и низким исходным общим венозным давлением. Внутриорганный насосная функция скелетных мышц отчетливо проявляется лишь в условиях преграждения оттока крови из мышцы при ее сокращении, т. е. когда есть

препятствие венозному возврату крови. Эти простые опыты по сути дела открыли новую, не известную ранее функцию мышц.

Однако авторы не остановились на этом. В следующей серии опытов на изолированной икроножной мышце собаки к артерии и вене этой мышцы была подключена замкнутая система из стеклянных и полиэтиленовых трубок, заполненная кровью и физиологическим раствором с гепарином. При раздражении седалищного нерва импульсами оказалось, что изолированная мышца способна сама поддерживать кровоток по составленному из трубочек замкнутому кругу, причем без помощи сердца, сил «vis a tergo» и без «венозной помпы». Так было открыто и доказано принципиально новое явление — новая функция мышц, что дало основание авторам назвать мышцу «внутримышечным периферическим сердцем».

Оказалось, что насосная функция мышцы может обеспечить объемную скорость кровотока до  $10,4 \pm 1,6$  мл/мин  $\cdot 100$  см<sup>3</sup> ткани. Причем, было установлено, что мышца проталкивает кровь по искусственному кругу кровообращения как при односторонних, так и при тетанических сокращениях, нагнетая при этом кровь в вены до значительных величин, даже при крайне низком артериальном давлении, и что величина этого нагнетания тем выше, чем лучше развиты мышцы. Сочетание насосной функции мышцы с внешним ее массажем, имитирующим естественное в организме межмышечное периодическое взаимное давление, резко повышало нагнетательные свойства мышц. В любом двигательном акте всегда участвуют несколько мышц и, следовательно, каждая сокращающаяся мышца может масировать и сдавливать расположенные рядом мышцы, взаимно усиливая насосную мышечную функцию.

Кроме того, в серии опытов было показано, что нагнетающая способность мышцы действует только в одном направлении — от артерий через капилляры в вены, чему способствуют венозные клапаны. Интересно, что мышца, находящаяся в состоянии покоя, также обладает, хотя и значительно более слабой насосной функцией, которая зависит от тонуса данной мышцы. Если воздействовать на нее кураре, то эта функция нагнетания почти полностью исчезает. Нагнетательная функция мышцы отчетливо проявляется и при ритмическом растяжении мышцы. В этом случае венозное давление повышалось с  $3,6 \pm 0,7$  до  $170 \pm 9,5$  мм рт. ст. при артериальном давлении  $107 \pm 4,2$  мм рт. ст. Следовательно, не только сокращение, но и периодическое растяжение мышц очень важно. Таким образом, Н. И. Аринчиным и Г. Д. Недвецкой в разнообразных опытах было доказано наличие «периферического внутримышечного сердца» в организме, которое авторы четко дифференцируют от обычно хорошо известных свойств «мышечной помпы».

Далее в специальных исследованиях, но уже с людьми, при использовании методики ангиотензиотонографии с одновременной регистрацией электромиограммы и фономиограммы было показано, что существует тесная взаимосвязь между объемной скоростью кровотока, биоэлектрическими и звуковыми явлениями при произвольном статическом напряжении мышцы руки. Авторы объясняют возможность усиления объемного кровотока через мышцу в этом случае (70—80% от максимального) активной насосной функцией «внутримышечного периферического сердца».

Механизм внутримышечного периферического сердца, по-видимому, связан с наличием в мышцах вибрационных асинхронных колебаний отдельных мышечных волокон, которые есть и в покое, но резко усиливаются при активной мышечной деятельности и способствуют проталкиванию крови по капиллярам. Этот механизм полностью еще не выяснен. Однако существует предположение, что при сокращении мышц, когда длина их волокон уменьшается, а толщина увеличивается, под воздействием возросшего внешнего давления в области прилежащих капилляров уменьшается их длина и диаметр. Таким образом, объем капилляров уменьшается, и кровь из них выталкивается в сторону меньшего давления, т. е. в вены и вены. При расслаблении мышечных волокон длина и диаметр близлежащих капилляров увеличатся, и их полость заполнится кровью из артерий, в которых давление больше. Это может иметь место в миомах, ибо входящие в них группы мышечных волокон сохраняются почти одновременно. Между собой мионы сокращаются асинхронно, поэтому в одних сокращающихся мионах кровь будет выталкиваться, а в других, расслабляющихся, наоборот, заполняться кровью. Но это пока что только гипотеза. Важно подчеркнуть, что между насосной функцией мышцы, увеличением нагнетаемой ею объемной скорости крови и вибромиограммой, фономиограммой и электромиограммой существует хорошая корреляционная связь. Особенно высокая корреляция существует с вибромиограммой и несколько меньше с фономиограммой и электромиограммой.

При исследовании функции мышц при длительной гипокинезии мы видели, что имеются данные о резком снижении амплитуды ЭМГ и ослаблении тонуса мышц. Это дает основание думать, что при статических напряжениях после гипокинезии при резком снижении амплитуды ЭМГ, по-видимому, страдает и функция мышцы как периферического сердца.

Недавно Н. И. Аринчиным и его сотрудниками (Аринчин Н. И., Алабин В. Г., Борисевич Г. Ф., Володько Я. Т., Ефимова Л. А., Концев В. И., Недвецкая Г. Д., Филипович Н. Ф., Ярошевич С. А., 1979) в обстоятельном исследовании прямо доказано, что уменьшение или резкое ограничение двигательной активности приводит к существенному снижению суммар-

ной деятельности внутримышечной нагнетательной функции периферических сердец, а также функции известной ранее венозной помпы.

Более того, было доказано, что прямым нагнетательным свойством обладает и сам миокард, который не только выбрасывает кровь из полостей сердца, но и способствует кровотоку в капиллярах самой толщи сердечной мышцы. При гипоккинезии страдает и эта функция сердца.

Наряду с этим было показано, что тренировка и физические нагрузки в разумных пределах усиливают функциональные возможности как внутримышечных периферических сердец скелетных мышц, так и самой стенки миокарда.

Следовательно, рассматривая различные стороны возможных нарушений сердца и сосудов при длительной гипоккинезии, необходимо учитывать открытое недавно новое свойство скелетных мышц и миокарда как органов, способствующих нагнетанию крови из артерий в вены, особенно при наличии затруднений венозного возврата крови. Если иметь в виду, что в нашем организме имеется около 600 мышц и что значительная часть наиболее мощных мышц расположена в нижней части тела, то становится понятным, какой существенный фактор циркуляции, способствующий осуществлению венозного возврата крови, выключен при длительной гипоккинезии и особенно при сопутствующей ей гиподинамии. При гипоккинезии и гиподинамии происходит детренированность функции внутримышечных периферических сердец и одновременно существенно снижается функция и мышечной «венозной помпы». Нам кажется, что длительное ослабление этих подсобных механизмов гемодинамики может быть одной из крайне важных причин общих нарушений гемодинамики при гипоккинезии.

## **5. О МЕХАНИЗМЕ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПОККИНЕЗИИ**

Уже указывалось, что длительная гипоккинезия приводит к уменьшению запросов на доставку и выведение из организма продуктов метаболизма. Одновременно со снижением спортивных запросов резко уменьшается афферентная стимуляция механизмов нейроэндокринной регуляции сердечно-сосудистой системы потоком импульсов из мышц. Эти основные причины вызывают целый ряд последующих изменений.

Во время длительной гипоккинезии у человека, как правило, происходит определенное увеличение частоты сердечных сокращений, которое возрастает при продлении сроков гипоккинезии и отражает снижение экономической функции сердца (Парин В. В. и др., 1967, 1970; Какурин Л. И., 1968; Воскре-

сенский А. Д. и др., 1969; Крупина Т. Н. и др., 1971; Генин А. М., 1969; Иоффе Л. А., 1971; Панферова Н. Е., 1973).

При изучении динамики изменений частоты сердечных сокращений отмечается определенная периодичность в изменении этого показателя, но общая тенденция остается неизменной и выражается в увеличении частоты пульса. Особенно выражена эта тенденция при физических нагрузках. Иногда в начале пребывания в постели в покое отмечается некоторое сравнительно кратковременное снижение частоты пульса. Причина этого может заключаться в перераспределении крови в верхнюю половину тела (Лобачик В. И. и др., 1975) и в усилении депрессорных влияний из синокаротидной области, а также в том, что при переходе к горизонтальной позе срабатывает клиностатический рефлекс, снижающий частоту сердцебиения. Вместе с тем нельзя не отметить, что снижаются и дополнительные запросы на кислород, расходуемый обычно всем комплексом антигравитационных мышц при вертикальной позе. Однако это первоначальное урежение сердцебиений постепенно сменяется возвращением пульса к исходным величинам, а затем и его медленным нарастанием по мере наступления детренированности сердечной мышцы. Увеличение частоты пульса при гипокинезии есть не что иное, как проявление общефизиологической закономерности процесса детренированности организма, а также частный случай энергетического правила двигательной активности» (Летунов С. П., 1957; Аршавский И. А., 1967). Эта же закономерность наблюдается и у животных — крыс, кроликов, собак (Аршавский И. А., 1967). Следовательно, есть основания считать эту особенность как общебиологическую закономерность, отражающую детренированность сердца при резком ограничении движений.

В экспериментах с длительным обездвиживанием удалось установить достоверное нарушение рефлекторной регуляции сердечной деятельности. Особенно страдала адекватная регуляция рефлексов, связанных с замедлением сердцебиений — рефлекс Ашнера, клиностатический (Ванюшина Ю. В. и др., 1966, 1967). При создании функциональных нагрузок в виде мышечной работы или при проведении ортостатической пробы возникло более резкое увеличение частоты пульса, чем в исходном состоянии при этих же пробах. Выявилось, что при гипокинезии страдает не только безусловнорефлекторная, но и условнорефлекторная регуляция сердечной деятельности. Изучение гуморальных свойств крови у обследуемых выявило ослабление парасимпатического эффекта и преобладание симпатических влияний (Панферова Н. Е., 1973). Кроме того, было установлено, что во время пребывания в условиях обычного режима происходит определенное нарушение обычного хорошо выраженной в норме дыхательной аритмии сердца.

Происходил распад дыхательной периодики на кривых автокорреляционного анализа интервала  $R-R$  (Воскресенский А. Д. и др., 1969).

Таким образом, длительная гипокинезия приводит к выраженным нарушениям всего комплекса хорошо скоординированной рефлекторной регуляции сердечной деятельности как по линии условно-безусловных рефлексов, так и со стороны гуморальных механизмов регуляции. Снижаются парасимпатические и усиливаются симпатические регуляторные влияния, что является выражением общефизиологической направленности, свойственной переориентации вегетативных влияний, идущей по линии детренированности функций организма и сердца.

В экспериментах с длительным действием гипокинезии наряду с учащением пульса происходит уменьшение ударного объема сердца. Этот показатель меняется постепенно и в его динамике также отмечаются периодические колебания. Одновременно отмечается уменьшение минутного объема крови. При этом даже учащенная сердечная деятельность не может компенсировать снижение этого интегрального показателя функции сердца и общей гемодинамики (Какурин Л. И., 1968; Пекшеев А. П., 1969; Иоффе Л. А., 1971; Крупина Т. Н. и др., 1971; Панферова Н. Е., 1973, 1977, и др.). Понятно, что в самом начале клинистатической гипокинезии вследствие перераспределения крови и ударный, и минутный объем могут быть увеличены. Однако на последующих этапах пребывания в постели наступает неизменное уменьшение ударного и минутного объема. Более того, происходит уменьшение объема циркулирующей крови и, в частности, ее интраторакальной части. Эти явления можно понять как компенсаторное рефлекторное уменьшение объема циркулирующей крови. Вследствие выведения из организма жидкости происходит потеря прежде всего плазмы крови. Кроме того, при длительной гипокинезии возникает существенное снижение запросов на доставку кислорода, что также приводит к уменьшению ударного и минутного объема крови.

Длительное уменьшение ударного и минутного объема крови приводит к постепенному снижению постоянно необходимого функционального объема циркулирующей крови. Со временем величина ударного и минутного объема крови стабилизируется на более низком уровне или периодически, волнообразно колеблется. Этот новый уровень гемодинамики, по-видимому, может длительный период времени сохраняться постоянным. Однако возможна и дальнейшая детренированность сердца. Существенным моментом является также уменьшение емкости сосудистого русла и приведение его в соответствии с уменьшенной массой крови. Потребностей в большем

объеме крови, как это бывает при обычном двигательном режиме жизни, периодически не возникает; объем крови снижается, так как нет запроса на его увеличение. Весьма примечательно, что одновременно по мере развития гипокинезии возникает и резкое замедление скорости общего кругооборота крови. Интересно еще одна особенность. Усиление перераспределения крови при создании гипокинезии в антиортостатическом положении тела приводило к еще более выраженному снижению ударного и минутного объема крови на более поздних этапах гипокинезии (Панферова Н. Е., 1977). Характерно также, что при длительном обездвиживании в большей мере снижается ударный объем, чем минутный, так как последний частично компенсируется за счет учащения сердцебиений. Это также демонстрация определенной детренированности функции сердца.

При изучении изменений сердца на рентгенокимограммах удалось установить, что происходит уменьшение общего размера сердца как во время систолы, так и особенно во время диастолы. Изменяется сократительная функция миокарда, что проявляется в виде мелких заостренных и расщепленных на верхушке зубцов с большим количеством их в каждой полосе рентгенокимограммы. Наблюдающиеся изменения размеров и сократительной функции миокарда оставались после 70-суточной гипокинезии в течение 2 мес (Красных И. Г., 1969, 1973). Следовательно, уменьшение нагрузки на сердце приводило к выраженному изменению его размеров, а следовательно, и массы миокарда.

При детальном фазовом анализе сердечного сокращения было установлено укорочение механической систолы и укорочение диастолы. Происходило удлинение периода напряжения и укорочение периода изгнания. Удлинялась фаза изометрического сокращения желудочков, укорачивался период изгнания и механической систолы. Снижалась начальная скорость повышения внутрижелудочкового давления и понижалась средняя скорость опорожнения желудочков. Увеличивался индекс напряжения миокарда. Все это говорило о детренированности функции сердца. Возникла функциональная «гиподинамия сердца» по В. Л. Карпману (1965). В исследованиях на животных при фазовом анализе сердечных сокращений, а также при детальном изучении характера изменения силы и скорости сокращения миокарда также удалось установить достоверное и существенное снижение функции сердца. Особенно важно, что было экспериментально доказано существенное снижение интенсивности функционирования структуры миокарда и функционального резерва сердца, снижавшихся на 24—31% от исходного к концу 100-суточной гипокинезии (Кузнецов В. И., 1974).

Во время длительной гипокинезии происходят изменения

и биоэлектрической активности сердца, регистрируемые на ЭКГ. Отмечается укорочение интервала  $R-R$ , возникает «распад» дыхательной аритмии. В ряде случаев наблюдается сглаживание циркадных ритмов пульса (Баевский Р. М. и др., 1970). Со стороны ЭКГ типичными были смещение оси сердца, которое принимало более горизонтальное положение, увеличение зубца  $T_v$ , который становился больше зубца  $T_v$ , и уменьшение зубца  $R$  во всех отведениях, что особенно отчетливо проявлялось при длительной гипокинезии, начиная с 60—70-х суток опыта. Иногда отмечалось и смещение сегмента  $S-T$  ниже изоэлектрической линии. В целом на ЭКГ при гипокинезии можно отметить признаки замедления проводимости, изменения процесса реполяризации, а также амплитуды и формы ряда важных элементов ЭКГ. Все это позволяло думать, что одной из причин нарушений обменных процессов в миокарде могут быть изменения биоэнергетики миокарда и электролитного баланса, которое часто возникает при гипокинезии (Воскресенский А. Д. и др., 1969; Тишлер В. А. и др., 1970; Иоффе Л. А., 1971; Панферова Н. Е., 1973, и др.).

Для гипокинезии типичным является также нарушение кальциевого обмена и усиление выхода кальция из костной ткани. В этой связи надо подчеркнуть, что при определенной ослабленности процессов ресинтеза АТФ в миокарде может в значительной мере страдать и такой важный элемент механизма биоэлектрических и механических явлений в сердце, как транспорт кальция внутрь в миофибриллы и особенно его обратный быстрый выход против концентрационного градиента в полость продольных канальцев саркоплазматического ретикулума из миоплазмы миокардиальных клеток (Ebash S. et al., 1962). Без достаточно быстрого и полного вхождения и освобождения кальция из миофибрилл не будет строго координированной деполяризации и реполяризации миокардиальной клетки и эффективной систолы и полноценной диастолы. В условиях же выхода кальция в кровь из костной ткани и повышения его содержания в жидких средах организма, а также усиленного его поглощения тканями этот механизм может существенно нарушаться.

Вместе с тем существует мнение, что основная причина биоэлектрических изменений в сердце заключена не в самом сердце, а в экстракардиальных механизмах его регуляции, в частности в определенной нейроциркуляторной дистонии, облегчающей адренергические реакции. Последние и могут сопровождаться проявлением разнообразных изменений на ЭКГ и в том числе близких к приведенным выше. По нашему мнению, одно не включает другого и на фоне изменения биоэнергетики и кальциевого механизма в самом сердце могут отчетливо проявиться и экстракардиальные явления.

Все наблюдающиеся при гипокинезии изменения на ЭКГ

не носят выраженного патологического характера у здоровых лиц. В то же время у больных людей при наличии патологических изменений в сердце в ряде случаев сам чрезмерный постельный режим может существенно усугубить изменения показателей ЭКГ и вызвать резкие патологические изменения зубца *R*, комплекса *QRS*, зубца *T* и смещение интервала *RS—T* на фоне общего ухудшения функции сердца (Парин В. В. и др., 1967; Тявокин В. В., 1975). Этот вопрос имеет исключительно важное значение, так как установлено, что именно чрезмерно строгий постельный режим вызывает отрицательную электрокардиографическую динамику изменений. После прекращения строгого постельного режима (даже кратковременного) ряд изменений на ЭКГ исчез. Изучение влияния гипокинезии на изменения ЭКГ у больных ишемической болезнью сердца важно потому, что сама по себе гипокинезия и длительный постельный режим могут служить источником «гипердиагностики» инфаркта миокарда, особенно у больных с затяжной формой стенокардии. Для диагностики важно то, что изменения на ЭКГ, вызванные гипокинезией, обратимы и после ее прекращения исчезают или существенно уменьшаются (Тявокин В. В., 1975).

Подчеркнем еще одну деталь. Как было показано Б. М. Федоровым (1977), при гипокинезии в случае возникновения различных эмоциональных реакций человека (боль, страх, психическое напряжение) на ЭКГ появлялись экстрасистолы, изменения зубца *R*, *T* и др.

Длительная гипокинезия приводит к уменьшению массы сердца. Абсолютная масса сердца во всех случаях неизменно снижалась, вместе с тем в это время происходило более быстрое уменьшение общей массы тела и, в частности, скелетных мышц. Относительная масса (отношение массы сердца к массе тела) сердца в этих условиях даже возрастала (Коваленко Е. А. и др., 1975). Следовательно, такой важный орган, как сердце, снижает свою массу медленнее, чем другие системы. Причем это снижение происходило в начале гипокинезии более резко, затем оно нормализовалось и к концу опыта вновь снижалось на 18—24% (Кузнецов В. И., 1974). Импульс стимуляции синтетических процессов в мышце сердца также снижается, что указывало на преобладание процессов катаболизма над анаболизмом. Это же подтверждалось также тем, что скорость включения меченых аминокислот в белки миокарда уменьшалась на 27—60% (Федоров И. В. и др., 1970) и падала общая концентрация белка в миокарде на 9—18% к концу 100-суточной гипокинезии у крыс (Кузнецов В. И., 1974). Происходило снижение синтеза белка и общее уменьшение массы мышцы сердца.

Первичным импульсом снижения стимуляции генетического аппарата в клетках миокарда могло быть снижение потен-

циала фосфорилирования, т. е. отношения продуктов распада макроэргов (АДФ, креатина и неорганического фосфора) к самим этим продуктам. Это могло возникать вследствие того, что не происходило достаточно интенсивного, а главное, систематического распада макроэргов, так как мышечные сокращения были резко ограничены. Кроме того, в экспериментах на крысах были установлены качественные нарушения процессов фосфорилирования и потребления кислорода тканью сердца (Коваленко Е. А. и др., 1975). Все это указывало на снижение интенсивности биоэнергетических процессов в тканях и на качественные нарушения их энергодающей функции, которые, естественно, могли отразиться и на недостаточности энергетического обеспечения структурных процессов в тканях.

Морфологические исследования сердца при длительной гипокинезии у животных также выявили ряд весьма выраженных изменений: нарушалась микроциркуляция в мышечных волокнах, появлялись липидные капли, исчезала поперечная исчерченность волокон, происходил распад волокон. В миокарде встречались очаги некроза. Развившиеся изменения чаще всего возникали в субэндокардиальных слоях миокарда. Кроме того, происходили резкие нарушения в коронарных сосудах. Повышалась проницаемость эндотелиального барьера и наблюдалось проникновение плазмы в стенку венечных артерий. Иногда просвет ветвей коронарных сосудов суживался или даже полностью закрывался. Эти изменения являлись хорошей предпосылкой развития выраженного склероза коронарных сосудов, который очень часто наблюдался у кроликов на более поздних стадиях гипокинезии. Одной из причин развития склеротических изменений в миокарде может быть изменение липидного обмена (Федоров И. В. и др., 1973 а; Тявкин В. В., 1975). У крыс в миокарде при гипокинезии также происходят выраженные изменения в виде лизиса протофибрилл, их отека, нарушения поперечной исчерченности.

Детальные электронно-микроскопические исследования установили, что страдает и рабочий аппарат миокарда, его протофибриллы и трофические системы. Происходит выраженное увеличение саркоплазматического ретикулума, расширение Т-систем, появляются включения липидных капель. Возрастает число лизосом. Нарушается ядерная карноплазма и приматрикса митохондрий, их количества, формы и размеров. Изменяется и стенка капилляров, возрастает и усиливается ее проницаемость.

В целом картина ультраструктурных изменений в миокарде как бы отражает две тенденции. С одной стороны, резко преобладают катаболические процессы, свидетельствующие о ны и компенсаторные тенденции, направленные на недопуше-

ние чрезмерной деструкции миокарда и его сосудов (Романов В. С., 1977).

Гипокинезия вызывает существенные биохимические нарушения и в миокарде. Прежде всего следует отметить явное изменение белкового обмена. При этом на первых этапах гипокинезии не происходит усиления распада белковых структур, а отмечается снижение синтеза белка, определяемого по интенсивности включения меченых аминокислот (Федоров И. В. и др., 1967—1975). Причина снижения синтеза белка могла заключаться в снижении потенциала фосфорилирования и ослаблении стимуляции генетического аппарата клеток миокарда, направленной на усиление синтеза белка. Однако не возникло снижения ДНК, а происходило уменьшение содержания в миокарде РНК. Процесс, по-видимому, не затрагивал сам генетический аппарат клетки, а только сдерживалась интенсивность синтеза белка в уже имеющемся количестве клеток и ядер. Следовательно, имела место не гипоплазия, а гипотрофия и снижение наращивания массы миокардиальных клеток. Со стороны биоэнергетических процессов в миокарде установлено наличие снижения активности окислительного фосфорилирования и разобщение фосфорилирования и окисления в тканях миокарда (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1971). Отмечались также изменения спектра ЛДГ и определенное изменение и усиление процессов гликолиза в мышце сердца.

В тканях сердца при длительной гипокинезии могут происходить определенные изменения и электролитного баланса, и в частности, снижение содержания ионов натрия и калия (Кузнецов В. И., 1974). Эти же изменения наблюдались и в крови. Весьма важным являлось также обнаруженное при гипокинезии повышение выхода кальция из костной ткани, увеличение содержания кальция в крови и существенное увеличение выделения его с мочой (Коваленко Е. А. и др., 1975; Воложин А. И., 1977). Эти данные наблюдались у людей и животных. Естественно, что повышение содержания кальция в жидких средах организма могло сказаться на сократительной функции сердца: перфузирование сердца растворами с повышенным содержанием кальция приводит к ослаблению силы сердечных сокращений (Меерсон Ф. З., Капелько В. И., 1973).

Во время длительной гипокинезии отмечается существенное снижение катехоламинов в миокарде у животных. Причем в значительной мере снижается содержание норадреналина (Кузнецов В. И., 1974; Тявокин В. В., 1975; Давыдова Н. А., 1976, и др.). Следовательно, и по линии гуморальной регуляции сердца возникают явные предпосылки к снижению тонизирующего влияния катехоламинов на функцию сердца. Важно, что эти же изменения наблюдаются и у людей.

Гипокинезия оказывает существенное влияние и на сосудистую систему. Как указывалось ранее, максимальное арте-

риальное давление имеет тенденцию к некоторому снижению, а минимальное — к повышению. Пульсовое давление обычно несколько уменьшается. Среднее динамическое давление также несколько уменьшается (Какурин Л. И., Панферова Н. Е., 1973; Крупина Т. Н. и др., 1971а, и др.). У животных, в частности, у собак при гипокинезии обнаружено явное повышение артериального давления (Яременко Б. Р., 1970). По поводу изменения тонуса артериальных сосудов существуют различные точки зрения. Одни авторы полагают, что происходит снижение тонуса, а другие, напротив, говорят о его повышении (Панферова Н. Е., 1977), а изменение гемодинамики при ортостатической пробе относят в большей мере за счет нарушения системной координации рефлекторной регуляции, которая нарушается при длительной гипокинезии. Нарушение липидного обмена может привести к ускорению развития атеросклероза сосудов и другим последствиям этого патологического процесса (Федоров И. В., 1975). Так, у кроликов удавалось воспроизвести развитие выраженных склеротических изменений в миокарде, в аорте и коронарных сосудах (Тявокин В. В., 1975). У ряда обследуемых при гипокинезии отмечалось повышение тромбообразующих свойств крови (Крупина Т. Н. и др., 1970). Все эти данные говорят о возможности развития значительных патологических нарушений при гипокинезии и особенно у лиц с уже имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Важным звеном изменений гемодинамики при длительной гипокинезии может быть нарушение тонуса венозного русла, особенно если учесть, что емкость венозных сосудов намного больше, чем артериальных. Ряд авторов отмечает, что при длительной гипокинезии происходит потеря тонуса вен, а это может способствовать депонированию крови при ортостатических пробах после гипокинезии (Какурин Л. И., 1968; McCally et al., 1970; Miller P. V. et al., 1965, и др.). Вместе с тем существует и другая точка зрения, в соответствии с которой венозный тонус при гипокинезии не снижается, а сохраняется или даже повышается (Панферова Н. Е., 1973, 1977). По этим представлениям причина ортостатической неустойчивости может заключаться в усилении выхода из кровяного русла жидкой части крови, что в свою очередь может привести к уменьшению массы циркулирующей крови и одновременно с этим может происходить рассогласование хорошо скоординированных процессов регуляции тонуса сосудов и в различных сосудистых областях. Весьма существенным моментом может быть снижение упругую основу для сохранения тонуса внутримышечных сосудов, а также нарушение функции «периферических мышечных сердец» и самого миокарда (Аринчин Н. И. и др., 1979). В условиях гипокинезии происходят изменения проницаемости

капиллярного русла, уменьшается количество функционирующих капилляров в тканях, нарушается микроциркуляция в отдельных участках сосудистого русла и происходит нарушение кислородного режима тканей (Газенко О. Г., Чернух А. М. и др., 1977; Удовиченко В. И., 1978; Коваленко Е. А., Бобровницкий М. П., 1978).

Таким образом, видно, что при гипокинезии имеют место изменения со стороны сердца и сосудистой системы — артерий, вен и капилляров. В возрастающей мере проявляются влияния сниженных запросов к транспорту  $O_2$  и метаболитов. Постепенно развивается общая детренированность и снижается функциональный потенциал сердечно-сосудистой системы. На этом фоне могут развиваться и патологические изменения вначале в виде вегетативной сердечно-сосудистой дистонии, и на наиболее поздних этапах и атеросклеротические изменения сосудов и сердца. Все сказанное свидетельствует о том, что длительная гипокинезия может явиться не только предпосылкой, но и перманентно действующей причиной развития патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Основным этиологическим фактором гипокинезии является длительное уменьшение объема и интенсивности мышечной деятельности. Следовательно, важнейшим объектом нашего внимания должна быть именно мышечная система и прежде всего изменения самой функции мышц, а также нарушения регуляции движений. Требуется рассмотреть также макро- и микроморфологические изменения и изменения молекулярных процессов, наблюдаемые в мышцах. Естественно, что при изменениях в мышцах, вызванных гипокинезией, важнейшую роль играют и процессы биоэнергетики. Этот вопрос был достаточно подробно рассмотрен во второй главе, и здесь мы будем касаться его только в тех случаях, когда необходимо понять или углубить рассмотрение аспектов, связанных с изменением функций и структуры мышц или регуляции их деятельности. Очевидно, что наиболее интегральными показателями функции мышц являются работоспособность, сила и выносливость.

#### 1. ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ МЫШЦ ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ

**Изменения работоспособности, силы и выносливости мышц.** В исследованиях Л. И. Какурина (1968) было показано, что при 20-суточном пребывании в постели у здоровых молодых людей уменьшается объем возможной работы на велоэргометре на 26%, а после 62-суточного опыта на 43,4%. Уменьшается и продолжительность работы соответственно на 21 и 32,4%.

В результате 2-месячного ограничения движений становая сила мышц у этих лиц снижалась до 76—88%, сила кистей — до 87—90%, выносливость к кратковременным статическим напряжениям снижается до 76—88% от исходной, а выносливость к кратковременным динамическим напряжениям сохранялась.

Исследования М. А. Черепихина (1968) на обследуемых при 2-месячной гипокинезии в постели показали, что силовые параметры различных мышечных групп снизились на 14—

24%, динамическая выносливость — на 26—55%, статическая выносливость — на 24%. Специальные виды физической тренировки, проводимые в постели в течение 2½ часов в сутки, привели не только к сохранению силовых характеристик мышц, но даже повысили их на 19—21%, причем динамическая выносливость превысила исходные данные на 25—27%, статическая на 20—30%.

При более длительном, 70-суточном, пребывании в постели А. В. Еремин и соавт. (1969) установили, что все 3 обследуемых после гипокинезии не могли самостоятельно передвигаться. На 2-й день после гипокинезии они не были в состоянии удержать положение тела при полуприседании на полу. Только на 6-й день один из обследуемых выполнил это упражнение в течение 16 с (при исходном 74 с), а второй — в течение 24 с (при исходном 91 с). Особенно показательными были изменения в статической выносливости мышц туловища и разгибателей ног (табл. 3).

Таблица 3

Изменение статической выносливости отдельных групп мышц (в секундах) после гиподинамии (по А. В. Еремину и др., 1969)

Группа мышц	Исходный уровень	День восстановления		
		2-й	6-й	11-й
Сгибатели туловища	67	0	16	27
Разгибатели туловища	130	0	58	105
Разгибатели ног	140	0	63	104

Возникали выраженные изменения со стороны силовых характеристик отдельных мышц, причем сила мышц верхних конечностей менялась меньше и восстанавливалась к 6-му дню после пребывания в постели, а сила мышц ног (за исключением сгибателей бедра) не достигала исходного уровня даже к 11-му дню восстановительного периода.

Анализ изменений двигательных реакций в этом опыте показал, что в быстроте отдельных движений (моторный компонент) наблюдаются более стойкие изменения по сравнению с изменениями скрытого периода. Во всех случаях после 70-суточного гипокинезии зафиксировано существенное увеличение времени отдельных движений, остающееся в течение недели после опыта. Даже такую нагрузку, как 20 приседаний, обследуемые смогли выполнить только через 11 дней после опыта.

Таким образом, гипокинезия в течение 70 сут вызвала резкое снижение не только работоспособности, но даже и возможности самостоятельного передвигаться и совершать самые элементарные двигательные акты.

В этом же эксперименте А. Г. Панов и соавт. (1969) также отмечают снижение общей работоспособности и мышечной силы, особенно в ногах, появление резких болей в мышцах. Снижались даже сила мышц кисти в среднем на 7,5 кг для правой и на 4,9 кг для левой руки. Весьма интересно, что в другом опыте даже при кратковременной гипокинезии после пребывания в кресле или в воде в течение от 2 до 11 сут Н. И. Таранов и соавт. (1965) обнаружили существенное уменьшение длительности выполнения работы на плечевом и кистевом эргографе и весьма быстрое утомление и появление болей в мышцах. При этом происходило резкое увеличение вариабельности времени рабочих циклов (подъем и опускание груза). Известно, что ритмичность работы является очень чувствительным показателем функционального состояния двигательного анализатора. После гипокинезии этот параметр качества работы резко нарушается. При еще более длительной гипокинезии (120-суточное пребывание в постели) обнаружено резкое снижение суммарной максимальной мышечной работы в заданное время у 10 обследуемых, которая выражалась в условных единицах при работе на специальном приборе (Душков Б. А., Продунов В. П., Косилов С. А., 1967). До опыта эта суммарная максимальная работа составила в среднем 40,4, а после 120 сут гипокинезии 25,8 условные единицы.

После этого опыта, как отмечает В. В. Парин, Т. Н. Крупина, Г. П. Михайловский, А. Я. Тизул (1970), кроме резкого снижения работоспособности, силы мышц, резкого повышения утомляемости и невозможности совершить даже обычные двигательные акты (ходить, стоять и т. д.), отмечались также резкие боли в мышцах ног.

Таким образом, работоспособность и сила мышц при гипокинезии, проводимой в строго горизонтальном положении, резко снижаются. При создании гипокинезии в антиортостатическом положении (с наклоном головного конца кровати на  $-4^\circ$ ) физическая работоспособность человека в течение 30 сут снижалась еще больше (Катковский Б. С. и др., 1974). Однако в другом исследовании также при 30-суточной гипокинезии у двух групп обследуемых, находившихся с приподнятым ( $+6^\circ$ ) и опущенным ( $-6^\circ$ ) головным концом кровати по отношению к горизонтали, эти авторы не обнаружили статических различий в снижении работоспособности. Объем выполненной за пробу работы снижался на 16,7 и 16,3%, а величина максимального потребления кислорода при физических нагрузках снизилась здесь на 18,6 и 16,7% для первой и второй групп соответственно (Катковский Б. С. и соавт., 1975). На основании этих и ряда других данных авторы приходят к важным сред организма при различном расположении тела не являются ведущим фактором в снижении работоспособности;

главное звено данного процесса — это само ограничение мышечной активности.

В исследовании влияния на работоспособность еще более длительной гипокинезии в антиортостатическом положении ( $-4^\circ$ ) у 6 обследуемых в течение 49 и 90 сут найдено прогрессирующее во времени снижение возможности выполнения максимальной физической нагрузки. В тех случаях, когда у другой группы обследуемых проводился комплекс физических упражнений, снижение работоспособности было намного меньше (Бобров А. А. и др., 1977).

Все эти данные, полученные в исследованиях на людях, нашли хорошее подтверждение и в опытах на животных. В экспериментах со 120-суточной гипокинезией при динамической пробе время плавания крыс в воде с грузом (15% к массе тела) сократилось с  $340 \pm 23$  до  $53 \pm 5,6$  с ( $P < 0,001$ ). При этом даже через месяц после гипокинезии не произошло полного восстановления динамической работоспособности. Она восстановилась только до 260 с ( $P < 0,05$ ) и только к концу 2-го месяца приблизилась к контрольному уровню, составив 328 с ( $P < 0,1$ ). Еще более резкие изменения произошли со стороны возможности выполнения статического усилия (удержание на вертикальном шесте). Если в контроле крысы удерживали статическое усилие в течение  $115 \pm 8,0$  с, то к 120-му дню гипокинезии они почти полностью теряли эту возможность, удерживаясь на шесте только  $3 \pm 0,35$  с ( $P < 0,001$ ). Даже к концу 2-го месяца после прекращения гипокинезии не произошло полного восстановления возможности выполнять статические усилия. Удержание на шесте продолжалось всего  $83 \pm 4,4$  с при  $115 \pm 8,0$  в контроле ( $P < 0,02$ ). Таким образом, за 120 дней гипокинезии динамическая работоспособность снизилась до 15,5%, а статическая до 2,65% по сравнению с контролем (Коваленко Е. А., Галушко Ю. С. и др., 1975).

Длительная гипокинезия в течение 2 мес у крыс линий Август и Вистар приводила к снижению их двигательной активности, регистрируемой электромагнитным счетчиком с  $58 \pm 0,9$  в контроле до  $44 \pm 0,5$  движений и с  $79,9 \pm 1,0$  до  $61 \pm 0,5$  движений для первой и второй групп, причем эти данные были высоко достоверны ( $P < 0,001$ ) во всех случаях (Коган Б. И., 1974). Таким образом, и на животных весьма убедительно удалось установить, что динамическая и особенно статическая работоспособность, а также произвольная двигательная активность резко страдает после гипокинезии и гиподинамии.

Следовательно, установленные в исследованиях на людях и в опытах на животных факты свидетельствуют о снижении суммарных функциональных возможностей мышечной системы после гиподинамии.

**Изменения регуляции и координации движений. Совершенство**

ние различных двигательных актов зависит не только от сохранения силы и выносливости мышечной системы, но в значительной мере определяется регуляцией любых движений, мышечного тонуса, сохранения позы и осуществления всех манипуляций, связанных с мышечной деятельностью.

Как показывает опыт, гипокинезия в значительной мере нарушает даже самые элементарные двигательные акты, требующие координированного взаимодействия различных мышечных групп.

После 14-суточного постельного режима у 7 обследуемых наступало значительное ухудшение сохранения равновесия при стоянии на рельсе. Проводимые тренировочные упражнения для ног в положении лежа не корригировали эти нарушения (Haines R. F., 1973). Полученные данные позволили предположить, что в основе ухудшения функции сохранения равновесия лежат не только мышечная слабость или атрофия мышц ног от бездействия. Постельный режим оказывает влияние на передачу сенсорной, кинетической и проприоцептивной нейронной информации к центрам, регулирующим равновесие, и эта информация отличается от той, которая передается в нормальном вертикальном положении тела. Автор подчеркивает, что некоторые обследуемые отмечают, что при имитации падения они не могут достаточно быстро передвинуть ноги или туловище, чтобы компенсировать возникающий в начале падения опасный наклон тела. Проба на равновесие, выполняемая на одной ноге с открытыми глазами, оказалась наиболее чувствительной при определении ослабляющего влияния постельного режима.

На существенное нарушение возможности сохранения вертикальной позы после 20- и особенно после 62-суточной гипокинезии в постели указывают ряд авторов (Петухов Б. Н. и др., 1967; Черепяхин М. А., 1968; Черепяхин М. А., Какурин Л. И., 1968).

Н. Е. Панферова (1977) установила, что гипокинезия у 6 больных значительно снижает устойчивость тела в вертикальной позе при стоянии (на одной ноге) и хождении по буму шириной в 5 см, высотой 10 см и длиной 2,5 м. Было установлено отклонение от вертикальной оси туловища и увеличение частоты соскоков с бума при пробе с открытыми глазами после 11 сут пребывания в кресле полулежа в положении «среднефизиологического покоя» в 12 случаях при полном отсутствии в контроле.

При проведении пробы с закрытыми глазами этот показатель вырос до 29 при 11 в контроле.

После пребывания в водной среде от 3 до 11 сут случаи нарушения равновесия возросли с открытыми глазами до 14 при одном в контроле до опыта, а с закрытыми глазами до 30 раз при 11 до опытов. Из этих опытов видно, что чем боль-

ше степень гипокинезии, тем сильнее нарушения возможности удержания равновесия в вертикальной позе. Вместе с тем обращает на себя внимание большая роль ориентации в пространстве зрительного восприятия, а при его выключении основная информация о положении тела ложится на тактильные рецепторы кожи, воспринимающие давление в коже стоп, а также проприоцептивное чувство в мышцах, которое, как видно, существенно нарушается при гипокинезии.

В 70-суточном опыте было проведено обстоятельное изучение ряда автоматизированных навыков движения (удержание вертикальной позы, ходьба, подъем из положения лежа) и иннервационных отношений, лежащих в основе этих навыков (Гурфинкель В. С. и др., 1969). Сразу после окончания постельного режима у всех обследуемых резко снижалась устойчивость тела в вертикальной позе. Амплитуда колебаний общего центра тяжести тела увеличивалась по сравнению с исходной в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза и более. В стабиллограммах отчетливо проявлялись высокочастотные колебания (9—12 Гц), которых не было в норме. В течение 2—3 мин пребывания на стабиллоплатформах происходило нарастание амплитуды колебаний, что говорило о быстром утомлении (рис. 22). Интересно, что колебания тела в вертикальной позе приобретали прямую связь с дыхательными движениями, чего не наблюдается в норме. Даже обычное поднятие руки вызывало затруднение сохранения равновесия тела.

В этих же исследованиях авторы обнаружили явные нарушения кинематики и динамики ходьбы. Наступала значительная вариабельность длины шагов, уменьшалась амплитуда движений в суставах, снижалась устойчивость тела при движениях и нарушалась плавность движения в голеностопном суставе. Особенно резко все эти изменения проявлялись в первых шагах после прекращения гипокинезии и в большей степени они были выражены при ходьбе с закрытыми глазами. Возникало уменьшение длины шага, увеличение длительности двухопорного периода и появление ряда других признаков, характеризующих ходьбу как неустойчивую и осторожную. Возникало уменьшение амплитуды динамических толчков в вертикальной составляющей опорных реакций, затягивание времени отслаивания стоп от опоры, уменьшение темпа ходьбы. Происходили выраженные отличия от нормы перекрестных влияний со стороны спинного мозга. На фоне повышенной рефлекторной возбудимости спинного мозга при вызове коленного рефлекса у этих лиц были резко ослаблены как перекрестные компоненты торможения, так и облегчения возбудимости. Хотя восстановление двигательных актов происходило довольно быстро (в течение 1-х суток), но даже через месяц после постельного режима не наступало полного восстановления двигательной сферы. Вестибулярные влияния у

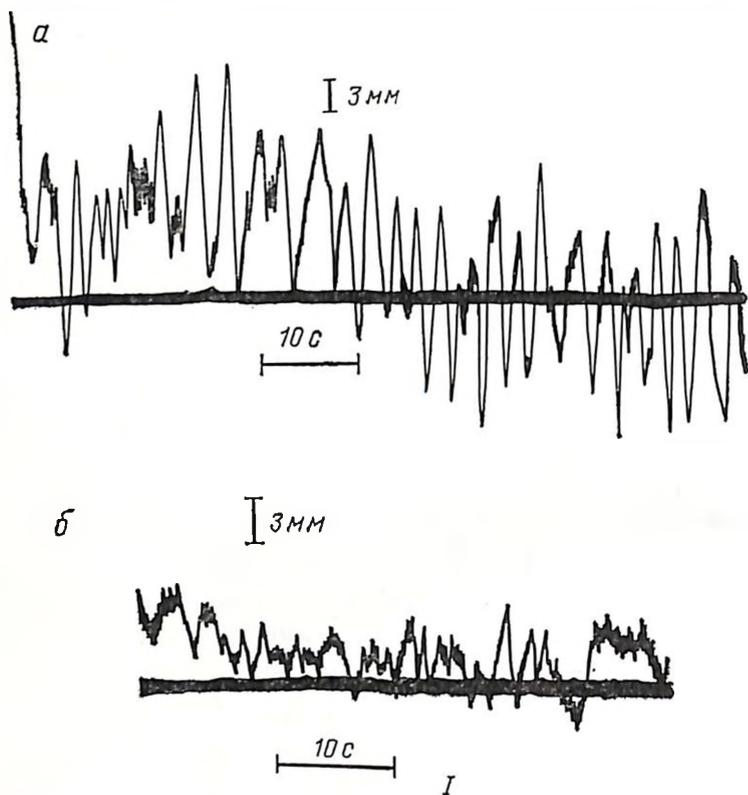


Рис. 22. Колебания общего центра тяжести тела (сагиттальная стабилосограмма) при стоянии в обычной вертикальной позе после 70-суточной гипокинезии:

*а* — сразу после гипокинезии, *б* — контрольный обследуемый в этот же день (по В. С. Гурфинкелю и др., 1969).

всех обследуемых были также ослаблены. Об этом говорило уменьшение второго компонента облегчения коленного рефлекс при имитации падения назад на специальном опрокидывающемся кресле. У отдельных лиц была нарушена синергия вставания из положения лежа, т. е. подъем без помощи рук затруднен не только с горизонтальной, но и с наклонной к ногам плоскости (Гурфинкель В. С. и др., 1969).

В этом же эксперименте В. Г. Скрыпником (1969) при изучении биомеханических особенностей ходьбы отмечено, что в первый период после вставания с постели обследуемые ходили мелкими шагами, с трудом передвигая и волоча ног, шаркая то пяткой, то носком, наклоня при этом туловище в сторону и, балансируя туловищем зигзагообразно, отклонялись от первоначального направления движения. Все обследу-

двумя после опыта жаловались на общую слабость, боль в мышцах, особенно в ягодичной и икроножной.

Интересно, что не только у человека, но и у животных после гипокинезии в течение 60 и особенно 120 сут также происходят резкие изменения в обычных двигательных реакциях. В частности, у собак после длительной гипокинезии А. С. Рахмановым (1978) было обнаружено отчетливое нарушение биомеханики движений при детальном и методически хорошо оснащенном исследовании, составляющих кинематику ходьбы и бега собак. В исследовании на крысах мы также установили крайне резкие нарушения возможности передвигаться в пространстве после 100- и 120-суточной гипокинезии. Ряд животных после этого опыта полностью лишались возможности ходить или двигались крайне медленно, хромя и часто падая на бок. Постепенно в течение нескольких дней возможность ходить по клетке у них восстанавливалась. Однако окончательное восстановление полноценной двигательной активности происходило через 1—2 мес (Коваленко Е. А. и др., 1975).

После постельного режима в течение 120 сут регуляция вертикальной позы и возможность совершения локомоторных актов у человека нарушалась еще в большей степени, чем после 70 сут. Ю. Н. Пурахин и соавт. (1972) отмечают, что после такой гипокинезии при вставании и ходьбе обследуемых надо было поддерживать, чтобы они не упали. Во время стояния отмечались выраженные миоклонические сокращения мышц голени, бедра, спины и даже брюшного пресса, шеи и рук. Нарушения координации и силы мышц в первые сутки после гипокинезии достигали такой степени, что обследуемые могли вставать и садиться только с посторонней помощью. После вставания у них резко увеличивались параметры колебания центра тяжести на стабиллоплатформе, причем особенно возрастала частота колебаний и в меньшей степени (в 2 раза) их амплитуда. С закрытыми глазами колебания тела были еще больше, что говорит о большой роли в этих случаях зрительного контроля за положением тела в пространстве. В первые 1—2 нед после вставания обследуемые жаловались на резкие боли в области поясничного отдела позвоночника, в мышцах и связках нижних конечностей. Сухожильные и мышечные боли были особенно выражены в области голени, бедер, в области пяток и плантарной поверхности стоп. Все это резко затрудняло ходьбу. Обследуемые были вынуждены передвигаться только с палкой и периодически садиться, а отдельные лица ощущали во время ходьбы столь сильные боли, что даже требовали костыли. Во время ходьбы перенесшие гипокинезию лица широко ставили ноги, чтобы увеличить устойчивость тела. Через 2 нед боли значительно уменьшились, походка стала увереннее, но все же и статика, и дина-

мика движений оставались еще измененными и не вернулись к исходной. Через месяц симптомы нарушений стали меньше. У отдельных лиц периодические боли после ходьбы, небольшие отеки в области стоп и повышенная утомляемость оставались еще и через 5 мес после окончания пребывания на постельном режиме в течение 4 мес.

Приведенные данные убедительно показывают, что с удлинением сроков гипокинезии характер нарушения координации движений нарастает и существенно увеличивается период последствий.

Естественно, что длительная гипокинезия может приводить к нарушению координации не только важнейших и жизненно необходимых локомоторных актов, но и различных хорошо отработанных двигательных навыков, координированных движений, выработанных в процессе конкретной жизненной ситуации или трудовой деятельности (Карпова Л. И., 1967; Опищенко В. Ф., 1968; Коробова А. А. и др., 1969, 1971; Завялов Е. С., 1970; Еремин А. В. и др., 1970; Чекирда И. Ф. и др., 1974).

Причина наблюдающихся нарушений координированных статических и динамических актов заключается как в снижении силы мышц, в их повышенной утомляемости, так и в ухудшении взаимодействия различных мышечных групп вследствие расстройств и распада синергий, лежащих в основе сохранения вертикальной позы человека.

Из литературных данных известно, что слаженность синергий может быть расстроена у человека во всех случаях, когда он длительное время ею не «пользуется» и, напротив, она может восстановиться, как и всякий утраченный навык (Гурфинкель В. С. и др., 1969). Эти же авторы полагают, что такой сложно координированный акт, как ходьба человека, также нарушается в результате распада рефлекторной перекрестной регуляции мышц при гипокинезии. С распадом рефлекторной регуляции синергии взаимодействия мышц связаны и другие двигательные нарушения, наблюдающиеся при гипокинезии и, в частности, возможность сесть из положения лежа без помощи рук. Это так называемая «асинергия различных мышечных групп координации взаимодействия от действительно имевшего место повышения утомляемости мышц. Об этом говорят всегда и особенно при статических нагрузках наблюдаемый тремор, увеличение амплитуды колебаний центра тяжести при пребывании в вертикальной позе, а также результаты пробы Ромберга. Кроме того, определенную роль играет и снижение вестибулярных афферентных влияний, вносящих свой весомый вклад в общий комплекс регуляции позы человека и совершения сложных двигательных актов.

Таким образом, гипокинезия приводит к выраженным, хорошо регистрируемым нарушениям рефлекторной регуляции позы и двигательных актов человека.

**Изменения тонуса мышц.** Рядом авторов в условиях длительной гипокинезии и сопутствующей ей гиподинамии установлено снижение мышечного тонуса. Необходимо здесь же отметить, что мышечный тонус зависит от ряда факторов и прежде всего от наличия постоянного напряжения мышц за счет определенного тонического влияния со стороны нервных импульсов. Важным моментом является тот факт, что длительное тоническое напряжение мышц поддерживает естественное положение тела или частей тела в поле земной силы тяжести.

В широком смысле слова мышечный тонус, рассматриваемый большинством авторов, изучавших его при гипокинезии с позиции исследования «твердости» мышц, по сути дела характеризует целый комплекс свойств мышц, истинная природа которого полностью еще не выяснена (Хилл А., 1972). Интересно, что именно этот интегральный показатель состояния мышцы при гипокинезии, как правило, достоверно снижается. Н. Е. Панферова (1977) при измерении «твердости» мышц миотонометром по Сирмаи установила, что даже сравнительно короткая гиподинамия после пребывания в кресле в положении «среднефизиологического покоя» в течение 8—11 сут снижает тонус мышц в состоянии их расслабления на 10,3—17%, а при напряжении — на 4,9—14,1%. Пребывание в иммерсионной среде (в воде) также 8—11 сут снижает тонус мышц при их расслаблении на 7,5—11,8%, а при напряжении на 5,2—10,2%. Интересно, что уже через сутки после этих коротких экспериментов наблюдалось значительное восстановление «твердости» мышц и иногда до исходного уровня. Важно также, что тонус мышц снижался как в расслабленном, так и в напряженном состоянии.

В серии обстоятельных исследований мышечного тонуса тем же методом М. А. Черепяхиным (1968, 1968а) при несколько более длительной гипокинезии (20-суточное пребывание в постели) установлено снижение тонуса большеберцовой мышцы на 19—14 миотонов, а в двуглавой мышце плеча всего на 1—2 миотона. Трехкратное увеличение сроков гипокинезии до 62 сут привело к снижению тонуса передней большеберцовой мышцы в среднем на 18 миотонов, а двуглавой мышцы плеча всего на 5 миотонов.

В близком к указанному по срокам гипокинезии опыте с 70-суточным постельным режимом А. Г. Панов и соавт. (1969) установили снижение «твердости» четырехглавой мышцы бедер миотонометром Сирмаи на 10 миотонов, а тонус мышц верхней конечности почти не изменился. Как видно, изменения происходят сильнее именно в тех мышцах, с которых напря-

женне снято больше. В еще более длительном опыте с гипокинезией в течение 120 сут М. А. Черепашин обнаружил снижение тонуса передней большеберцовой мышцы в среднем со 113 до 96 миотонов через 15 сут опыта, затем снижение его происходило медленнее до 75-го дня гипокинезии, после чего он стал равен 88—87 миотонов. Уже на 4-е сутки после опыта тонус этой мышцы возрос до 100, а через месяц достиг исходного уровня, 112 миотонов. Тонус двуглавой мышцы плеча снизился в эти же сроки с 82,5 до 78, а к 60—75-му дню гипокинезии до 68—69 миотонов. После опыта тонус мышцы также стал возрастать.

Следовательно, тонус мышц снижается при гипокинезии в первые 10—12 дней весьма резко, затем медленнее, а после 2-месячной гипокинезии стабилизируется на низком уровне. Характерно также и то, что он очень быстро, буквально в течение нескольких дней после гипокинезии, возрастает. Указанные изменения мышечного тонуса происходят при различных способах создания гипокинезии.

О важной связи между тонусом скелетных мышц и функцией гемодинамики мы уже говорили в главе III. Особую роль тонус мышц играет в обеспечении прохождения крови по капиллярам и в поддержании ее венозного возврата. В недавно проведенном В. Е. Катковым и Л. И. Какуриным (1978) исследовании было показано, что полное расслабление скелетных мышц, вызванное введением листенона, даже без предварительной гипокинезии при проведении ортостатической пробы у 18 собак на поворотном столе вызывает резкие изменения первичной ортостатической реакции, зависящей от тонуса мышц. При миорелаксации во время ортостаза более резко падало давление в аорте, частота пульса при этом возрастала на 63 в минуту по сравнению с 8 в минуту в контроле. Расслабление скелетных мышц приводило к увеличению просвета капилляров, венул и вен, возрастала податливость интерстициального пространства и общего тургора тканей, наблюдалась повышенная фильтрация жидкости из капилляров, уменьшался ее возврат в сосудистое русло. Это в свою очередь приводило к уменьшению объема циркулирующей крови в организме. Кроме того, снижение тонуса мышц может приводить как к уменьшению нагнетательной функции самих отдельных мышц (Аринчин Н. И., Недвецкая Г. Д., 1974, «венозной помпы», т. е. нагнетанию крови не только по капиллярам и венулам внутри самой мышцы, но и проталкиванию крови по венам, расположенным снаружи между отдельными мышцами).

Следовательно, снижение тонуса мышц, отражающее определенное ослабление общей тонизирующей функции нейроэндокринной регуляции при гипокинезии, может иметь четкую

связь и с нарушениями гемодинамики. Снижение тонуса мышц при гипокинезии, кроме того, естественно приведет и к некоторому снижению общих энерготрат, входящих обычно в состав основного обмена. Последнее, как мы видели, действительно имеет место при гипокинезии (см. главу II). Таким образом, изменения мышечного тонуса, вызванные гипокинезией, имеют многогранные влияния и связи с другими функциями.

**Изменения возбудимости и сократимости мышц.** Длительное ограничение мышечной активности оказывает явное влияние на возбудимость мышц. Во время 70-суточного пребывания в постели было обнаружено двухфазное изменение электровозбудимости мышц ног на гальванический и фарадический токи у всех обследуемых. К 13-му дню пребывания в постели возбудимость повышалась, а на 22-й день заметно снизилась и оставалась сниженной до конца опыта (Панов А. Г. и др., 1969). Поскольку возбудимость мышц в значительной мере зависит и от возбудимости центральной нервной системы, интересно проследить ряд показателей, характеризующих комплексно реакцию возбудимости и мотонейронов, и самой мышцы. В 120-суточном эксперименте с гипокинезией в постели было установлено, что латентное время напряжения и латентное время расслабления мышц (сгибателей кисти и четырехглавой мышцы бедра) существенно увеличивается. Однако латентное время напряжения и расслабления мышц верхней конечности изменялось не столь резко и имело тенденцию сначала к снижению, а затем приближалось к исходному. Латентное время напряжения мышц нижней конечности в исходном периоде составляло  $262 \pm 16$  мс, а в конце 1-го месяца оно снизилось до  $231 \pm 15$ , к концу 2-го месяца повысилось до  $298 \pm 24$ , на 90-е сутки стало  $306 \pm 24$  и на 120-е сутки опыта возросло до  $339 \pm 25$ , а латентное время расслабления в течение всего опыта снижалось с  $207 \pm 21$  до  $166 \pm 19$ ,  $150 \pm 20$ ,  $156 \pm 14$  и  $168 \pm 18$  мс (Парин В. В. и др., 1970).

Известно, что латентное время напряжения является косвенным показателем процесса возбуждения и позволяет судить о нейрональной и корковой импульсации, т. е. о функциональном состоянии мозгового конца двигательного анализатора. Латентное время расслабления также является условнорефлекторной реакцией с участием корковых нейронов, в основе которых лежит процесс внутреннего торможения.

Таким образом, видно, что при длительной гипокинезии у человека не только страдает исполнительный аппарат мышц, но и изменяется и центральное звено двигательного анализатора.

Естественно, что наиболее детальный анализ возбудимости и характера сократительных свойств отдельных мышц может быть произведен при гипокинезии у животных. З. И. Барба-

шова, Е. К. Жуков и соавт. (1970), Е. К. Жуков (1971) у крыс при 30-суточной гипокинезии визуально регистрировали возбудимость по наличию сокращения после раздражения электрическим током от импульсного стимулятора. Чем быстрее повышался порог раздражения, тем, следовательно, меньше была резистентность мышцы.

Таблица 4

Изменение порога возбудимости икроножной мышцы крысы (в вольтах) при 30-дневной гипокинезии (по З. И. Барбашовой, Е. К. Жукову и соавт., 1970)

Группа крыс	Время, часы							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Контроль	2	4	6	8	12	14	18	32
Гиподинамия	4	10	16	24	32	32	32	32

Из приведенных в табл. 4 данных видно, что порог возбудимости в изолированной икроножной мышце во время гиподинамии рос значительно быстрее, чем у контрольных животных. Многографический анализ этой же мышцы показал, что в ней на 30-й день опыта резко падала способность к развитию напряжения, замедлялась скорость развития сократительного акта и падала сила сокращения.

Убедительные данные о функциональном состоянии мышц у крыс при 120-суточной гипокинезии были получены также А. Н. Потаповым (1969, 1975), В. С. Огановым и А. Н. Потаповым (1973, 1975). Частота слитного тетануса, т. е. частота раздражения, при которой плато изометрического ответа теряет зубчатый характер, претерпевала существенные изменения. На 3-м и 4-м месяцах гипокинезии частота слитного тетануса у всех исследованных мышц (длинный разгибатель пальцев, подошвенная, камбаловидная) становилась достоверно ниже, чем в контроле. Время развития напряжения одиночного ответа под влиянием гипокинезии достоверно увеличивалось на 4-м месяце у камбаловидной мышцы (на 11%). Время половинного спада напряжения одиночного ответа достоверно возрастало у камбаловидной мышцы на 3-м и 4-м месяцах (на 41 и 53% соответственно). Амплитуда изометрических одиночных ответов всех опытных мышц обычно достоверно снижалась со 2—3-го месяца опыта. Амплитуда максималного тетануса также со 2-го месяца гипокинезии становилась ниже, чем в контроле, за исключением подошвенной мышцы. Оценивая в целом характер изменения сократительных свойств мышц в длительном 120-суточном опыте, А. Н. Пота-

пов (1975) приходит к следующим выводам. В ранний период гипокинезии появляются признаки активации нервно-мышечного аппарата (в первые 1—1½ мес) отмечается даже некоторая тенденция к повышению возбудимости у всех обследованных мышц. В последующие сроки в мышцах постепенно развиваются признаки, указывающие на ухудшение их функционального состояния (снижение частоты слитного тетануса, уменьшение одиночных изометрических усилий, повышение утомляемости), которое обусловлено в основном снижением физической активности мышц. В камбаловидной мышце, помимо указанных изменений, при длительном ограничении подвижности отмечалось увеличение времени развития одиночных и тетанических усилий и времени их полуспада. Можно думать, что в основе нарушений в данной мышце лежат уменьшение мощности кальциевого насоса и сдвига обмена в сторону гликолиза, т. е. изменения на молекулярном уровне.

Заслуживает большого внимания отмеченный автором факт неравномерного восстановления функциональных показателей мышц даже через 2—2½ мес после 120-дневной гипокинезии. Наряду с полной нормализацией части показателей другие к концу периода обследования не достигали исходного уровня, а по некоторым из них отмечалось даже ухудшение по сравнению с уровнем, отмеченным в начале обследования. Это указывает на принципиальную возможность развития явлений типа декомпенсации и особенно при неосторожном переходе от режима длительного ограничения подвижности к «нормальной» или достаточно высокой активности. Это обстоятельство крайне важно и на него необходимо уже сейчас больше обращать внимание клиницистов.

Длительная гипокинезия не может быть полностью индифферентной для организма, особенно если он и без того ослаблен и имеет пониженные реактивность и реабилитационные возможности. Напомним, что отдельные изменения мышечной функции после 120-суточной гипокинезии у человека отмечались даже через 5 мес после опыта (Пурахин Ю. Н., Какурин Л. И. и др., 1972).

Таким образом, приведенные данные ясно показывают, что обнаруженные у человека при гипокинезии изменения в виде снижения работоспособности, силы мышц и скоростных свойств мышц, повышения утомляемости (Панов А. В. и др., 1969; Ванюшина Ю. В. и др., 1966; Черепахин М. А., 1968; Пурахин Ю. Н. и др., 1972, и др.) в известной мере могут быть обусловлены нарушениями в исполнительном звене мышечной системы. Не меньшую роль при этом играют нарушения нервной регуляции. В качестве примера рассмотрим некоторые исследования этого направления. М. А. Ширвинский и С. А. Скуратовой (1977) найдено, что при 75-суточной гипокинезии крысы происходит достоверное повышение порогов возбудимо-

сти экстенсорных моносинаптических рефлексов и недостоверное повышение порогов возбудимости флексорных рефлексов. Амплитуда экстенсорных моносинаптических рефлексов снижалась на 35—40% ( $P < 0,001$ ), а амплитуда флексорных рефлексов увеличивалась на 38—40% ( $P < 0,001$ ). Длительность латентного периода флексорных моносинаптических рефлексов достоверно уменьшалась, а изменения латентного периода экстенсорных рефлексов не была значима. Длительность экстенсорных и флексорных моносинаптических рефлексов уменьшалась. Исследование состояния пресинаптических структур мотонейронов в условиях гипоккинезии проводилось методом посттетанической потенции. Эксперименты показали, что после гипоккинезии эффект посттетанической потенции экстенсорных мотонейронов увеличивается, а флексорных уменьшается. Изучение действия гипоккинезии на один из видов постсинаптического торможения (прямое торможение) показало, что после длительного дефицита двигательной активности величина прямого торможения ядер сгибателей и разгибателей увеличивается. Все это говорит о повышении возбудимости популяции флексорных мотонейронов и о развитии истощения в ядрах экстенсорных мотонейронов, что в конечном итоге выражается в нарушении механизмов, обеспечивающих интегративную деятельность спинного мозга на сегментарном уровне. Это важные факты.

В исследовании Л. Н. Симаковой и соавт. (1977) при 60-суточной гипоккинезии у крыс установлены однонаправленные изменения в содержании «свободного» и связанного ацетилхолина в нервной ткани и мышцах. На 45-е сутки гипоккинезии содержание «свободного» и связанного ацетилхолина в ткани спинного, продолговатого мозга и гипоталамуса уменьшалось соответственно на 80, 62 и 69%. Уровень содержания связанного ацетилхолина и холинэстеразы не менялся. На 60-е сутки опыта содержание «свободного» и связанного ацетилхолина снижалось на 96 и 74% в спинном мозге, на 83 и 88% в продолговатом мозге и на 93 и 90% в гипоталамусе. При этом отмечалась тенденция к увеличению общей холинэстеразной активности во всех указанных тканях. Интересно, что в икроножной мышце к 45-му дню гипоккинезии еще не отмечались четкие изменения метаболизма ацетилхолина, а в миокарде наблюдалось уменьшение только «свободного» ацетилхолина (на 71%). Далее, на 60-е сутки опыта количество и «свободного», и связанного ацетилхолина падало в скелетной мышце на 92 и 70%, а в миокарде на 95 и 42% при наличии некоторой тенденции к снижению общей холинэстеразы.

Таким образом, гипоккинезия в результате общей пониженной активности многих систем организма приводит и к снижению медиаторного обмена холинергических систем, причем вначале это происходит в центральных звеньях регуляции

нервной системы, а затем постепенно распространяется и на периферию — в мышцы. Напомним, что ацетилхолин является важнейшим медиатором, синтезируемым в аксоплазме нервных окончаний, и выделяется в тот момент, когда нервный импульс достигает области синапса или концевой пластинки, непосредственно контактирующей с мышечным волокном.

Таким образом, длительные ограничения движений приводят к изменению как самого сократительного аппарата мышц, так и его регуляции со стороны центральной нервной системы, мотонейронов и медиаторного обмена.

**Изменения биоэлектрической активности мышц.** Весьма информативным показателем функционального состояния мышцы, как известно, является их биоэлектрическая активность. Напомним, что интенсивность электрической активности мышцы зависит прежде всего от количества функционирующих в данный момент двигательных нейромоторных единиц, соответствующих первичным мышечным пучкам, каждый из которых содержит от 20 до 60 мышечных волокон, разделенных перимизием. Следовательно, снижение или увеличение суммарного электрического потенциала мышцы будет зависеть от количества возбуждаемых в данный момент двигательных единиц, т. е. от синхронности их действия. Однако даже если эта синхронность будет неизменной, но количество мышечных волокон в первичной нейромоторной единице уменьшается, то биоэлектрическая активность данного участка мышцы также будет меньше. Возможна и другая ситуация: уменьшенное количество функционирующих двигательных единиц выполняет ту же работу, что и исходное их количество. Это приведет к большему напряжению и, следовательно, к генерации более интенсивного биопотенциала.

В условиях кратковременной гипокинезии (от 2 до 11 сут) при непрерывном пребывании в специальном кресле или в водной среде Н. И. Таранов и соавт. (1965) обнаружили уменьшение длительности выполнения работы рукой на эргометре (поднятие груза массой 5 кг на 50 см) и более быстрое утомление по сравнению с исходным периодом. Биоэлектрическая активность мышц плеча и предплечья после 1—3 дней гипокинезии во время этой работы сначала увеличивалась в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза по сравнению с исходной, а после более длительной гипокинезии снижалась. Анализ ЭМГ до и после опыта показал, что частота осцилляций ЭМГ изменяется мало, а величина амплитуды потенциалов снижается существенно.

При более длительном 30-суточном пребывании в постели у 18 обследуемых записывалась ЭМГ сгибателей и разгибателей кисти и стоп в покое и при выполнении функциональных проб (Белая Н. А. и др., 1973). На 14—15-е сутки опыта одновременно с уменьшением периметра бедра и голени в среднем на 1,5—2,5 см и снижением мышечного тонуса амплитуда по-

тенциалов при максимальных сокращениях снижалась. У части обследуемых к 29—30-м суткам опыта отмечалась тенденция к некоторому повышению амплитудных характеристик, но они не достигали исходных величин, а у 6 лиц даже через 2 нед после опыта амплитудные показатели ЭМГ оставались низкими. Частотные характеристики ЭМГ, особенно в мышцах разгибателей стопы, также снижались. Происходили и некоторые качественные изменения ЭМГ уже на 14—15-е сутки опыта, но встречающиеся с большей частотой на 30-й день опыта. Они проявлялись в спонтанных биоэлектрических разрядах типа уреженной ритмической активности и в отдельных потенциалах фасцикуляции. Указанные изменения чаще улавливались в ногах, особенно в икроножных мышцах, и наблюдались лишь в покое, при функциональной пробе на вдохе и при синергии.

В настоящее время признано, что эти изменения (потенциалы фасцикуляции) представляют собой, как правило, спонтанные разряды в отдельных двигательных единицах, возникающие обычно в мотонейронах (его теле или аксоне). Причиной этого может быть повышение возбудимости клетки, вызванное ее первичным (в данном случае за счет измененной гамма-афферентации с бездействующей мускулатуры) или вторичным (изменением супрасегментарной, в частности ретикулоспинальной, импульсации) раздражением. По мнению авторов данной работы, выявленная спонтанная, уреженная биоэлектрическая активность мышц может указывать на повышение синхронизации возбуждения мотонейронов, что связано с изменением возбудимости и лабильности их отдельных групп. Преходящий «функциональный» характер этих изменений подтверждается их исчезновением при максимальном сокращении. Следовательно, при 30-суточной гипокинезии еще не наступает необратимых патологических изменений в двигательных единицах мышц.

В 70-суточном опыте с непрерывным пребыванием на строгом постельном режиме у 4 человек А. Г. Панов и соавт. (1969) также изучали ЭМГ мышц конечностей в покое, при слабом и максимальном усилиях, а в ряде случаев с одновременной динамометрией. По окончании гипокинезии заметно снизилась амплитуда биотоков мышц при максимальном мышечном усилии. Это снижение оказалось особенно значительным в проксимальных мышечных группах и особенно в мышцах ноги, достигало иногда четырехкратного уменьшения по сравнению с исходной высотой. Изменений в частоте осцилляций отметить не удалось. В этом же опыте отмечалось уменьшение периметра бедра на 2 см, а голени на 4 см. На 8-й день после прекращения гипокинезии еще наблюдалось снижение амплитуды биопотенциалов ЭМГ при максимальном усилии, наиболее выраженное в мышцах голени. Указанные

явления могли быть следствием атрофии мышц. Отмечалась и асимметрия биопотенциалов мышц при максимальном усилии: амплитуда осцилляций справа была меньше, чем слева, что могло свидетельствовать о явлениях пареза в правых конечностях. Кроме того, была установлена одновременная электрическая активность в агонистах и антагонистах, что свидетельствовало о нарушении реципрокной иннервации. Согласно классическим исследованиям по ЭМГ, такое нарушение реципрокности является доказательством поражения центрального нейрона. Авторы считают, что разившиеся под влиянием гиподинамии изменения ЭМГ, как и целый ряд других симптомов, подтверждают наличие у отдельных обследуемых признаков «правосторонней пирамидной недостаточности». Следовательно, при 70-суточной гипокинезии изменения возникают не только в мышцах, но и со стороны их регуляторного аппарата в центральной нервной системе.

При 120-суточном пребывании в постели 10 здоровых мужчин в возрасте 23—45 лет в строго горизонтальном положении изучалась ЭМГ передней большеберцовой и икроножной мышц голени при стоянии в удобной позе и при напряжении мышц (вставание на носки). Расшифровка ЭМГ велась по амплитуде; для анализа брали средние значения (Петухов Б. Н., Пурахин Ю. Н., 1971).

Авторы отмечают, что в исходном периоде при записи ЭМГ в удобной позе амплитуда биопотенциалов икроножной мышцы составила 46, а большеберцовой 17 мкВ, при напряжении она возросла соответственно до 67 и 26 мкВ. Колебания общего центра тяжести тела до гипокинезии были обычными для здоровых людей. После 120 дней опыта через 4 дня наблюдались выраженные колебания тела большой амплитуды с яркой вегетативной симптоматикой: потоотделением, учащением пульса, головокружением и т. д. На ЭМГ икроножной мышцы при удобной позе найдено резкое снижение амплитуды — до 17 мкВ (на 65%), а в большеберцовой у 8 человек она снизилась и у 2 не изменилась, что составило в среднем 13 мкВ. При напряжении мышц амплитуда ЭМГ также была значительно ниже, чем до гипокинезии, что составило 30 и 16 мкВ для икроножной и большеберцовой мышцы, т. е. снижалось на 55 и 42% от исходной. Даже через месяц после длительной гипокинезии амплитуда ЭМГ икроножной мышцы, как при удобной позе стоя, так и при напряжении хотя и повышалась, но была ниже, чем до гипокинезии (рис. 23).

В этом же эксперименте проводилась регистрация ЭМГ четырехглавой мышцы бедра при дозированном статическом напряжении — удерживании выпрямленных в коленях ног, поднятыми над поверхностью кровати на 10 см в течение 60 с. Во время гипокинезии, как правило, происходило резкое снижение амплитуды потенциалов. Если в исходном периоде ам-

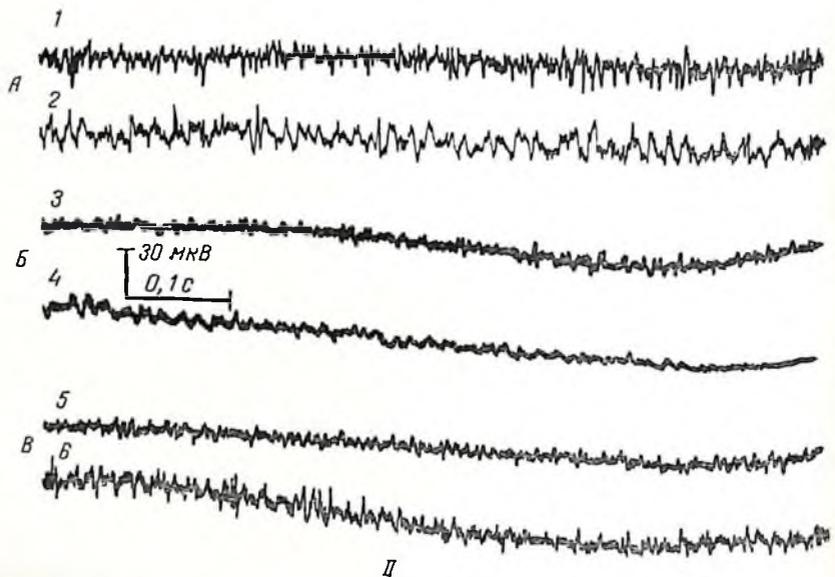
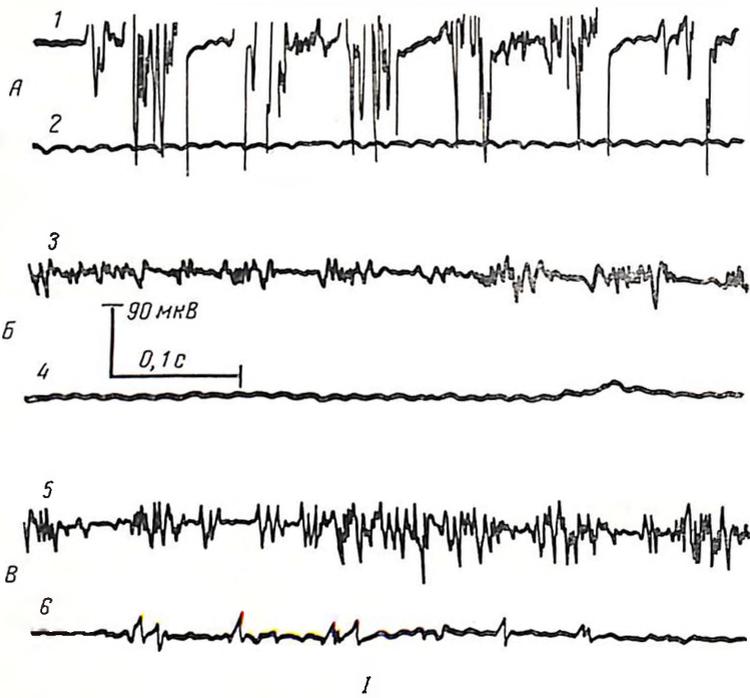


Рис. 23. Электромиограмма обследуемых X. (I) и П. (II):  
 А — до гипокинезии. Б — через 3 сут. В — через месяц после гипокинезии; 1, 3, 5 —  
 ЭМГ икроножной мышцы; 2, 4, 6 — ЭМГ большеберцовой мышцы (по Б. Н. Петухо-  
 ву и др., 1971).

плитуда ЭМГ составляла на 1-й, 30-й и 60-й секундах статического усилия 76, 72 и 85 мкВ, на 15-й день опыта она снизилась до 42, 47 и 55 мкВ, через 60 дней она достигла 37, 29 и 34 мкВ, а на 120-е сутки гипокинезии упала до 25, 22 и 18 мкВ соответственно.

Таким образом, и в данном опыте установлено, что биоэлектрическая активность антигравитационных мышц голени и бедра, представляющая результат интерференции возбуждения многих двигательных единиц, после длительной гипокинезии существенно ослабевает. Значительное снижение амплитуды ЭМГ в позе стоя и при дополнительном напряжении после окончания постельного режима связано как с физиологическими (снижение мышечного тонуса), так, возможно, и с морфологическими (атрофия мышц и нервных окончаний) изменениями в обследуемых мышцах вследствие длительного снижения нагрузки на мышцы ног.

## 2. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЫШЦ ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ

**Изменение массы и объема мышц.** Многие исследователи, занимавшиеся изучением длительной гипокинезии, отмечают, что она вызывает выраженное уменьшение объема мышечной массы тела. Подобное следствие гипокинезии само по себе вполне очевидно и понятно. Давно известно, что «функция творит орган» и что у спортсменов, занимающихся тем или иным видом спорта, увеличивается масса мышц, участвующих в выполнении тренируемых функций. При гипокинезии складывается противоположная ситуация. Прежде всего замечено, что вначале происходит снижение массы тела, которое возникает как за счет уменьшения массы мышц, так и за счет определенной потери жидкости (Газенко О. Г., 1969; Генин А. М., Какурин Л. И., 1972, и др.). В условиях 70-суточной гипокинезии М. С. Серегин и соавт. (1969) установили снижение массы тела на 2—6,4 кг, а при 120-суточном постельном режиме отмечено снижение массы тела у 10 человек в среднем на 2,4 кг (Парин В. В. и др., 1970; Крупина Т. Н. и др., 1970).

Детальный анализ изменения состава и массы тела при гипокинезии, проведенный В. П. Кротовым (1977), действительно показал, что в этих случаях имеет место потеря не только воды, но и мышечной массы. Естественно, что при гипокинезии в постели происходит прежде всего уменьшение массы объема нижних конечностей. Об этом свидетельствует ряд данных, полученных при измерении периметра конечностей. В экспериментах с 20- и 62-суточной гипокинезией в постели было обнаружено уменьшение окружности бедра и голени на 2—3 см (Какурин Л. И., 1968), а во время 70-суточ-

ной гипоккинезии окружность бедра и голени уменьшилась на 2 и 4 см соответственно (Панов А. Г. и др., 1969).

Интересно, что при этом не происходило изменений периметра плеча. Во время 120-суточной гипоккинезии окружность голени уменьшилась на 5—6 см (Парин В. В. и др., 1970). Детальное изучение периметров конечности с помощью специального водяного плетизмометра показало, что даже после 3—7-суточного пребывания в условиях тесной гермокамеры (объем 10 м<sup>3</sup>) без строгого постельного режима объем голени уменьшился на  $32 \pm 6$  мл, при нахождении в постели в течение 10 дней на  $58 \pm 16$  мл, а после 120-суточного постельного режима на  $182 \pm 23$  мл (Рожкова В. Н., Панферова Н. Е., 1977).

Как показали исследования Н. Е. Панферовой (1977), после этих опытов при ортостатической пробе не происходит резкого и быстрого увеличения объема ноги. Объем голени после 120 сут гипоккинезии при принятии вертикальной позы возрастает всего на 16 мл по сравнению с исходным до столь длительной гипоккинезии. Однако в дальнейшем по мере удержания вертикальной позы происходит увеличение объема ноги за счет усиленной фильтрации жидкости из сосудов в окружающую ткань, что наблюдается длительное время (до 60 сут) впоследствии.

Таким образом, можно считать доказанным, что у человека гипоккинезия приводит к выраженному уменьшению объема мышц, нарастающему по мере удлинения срока гипоккинезии.

Сходные изменения происходят в аналогичных условиях и у животных. В эксперименте, проведенном на крысах в течение 120 сут (Коваленко Е. А. и др., 1975), было установлено резкое отставание массы тела опытных животных по сравнению с контрольными. На 4-м месяце гипоккинезии масса тела гипоккинетических крыс в среднем составляла 68,5% от массы тела контрольных, а масса тушек (без кожи и внутренних органов) — 74,3% от контроля. Процентное отношение средней массы тела в опыте по сравнению с контролем в указанный срок эксперимента для мышц-сгибателей голеностопного сустава — передней большеберцовой и длинного разгибателя пальцев — составляло соответственно 67,5 и 67,4%, а для мышц-разгибателей того же сустава — подошвенной камбаловидной и икроножной — равнялось 70,2; 77,2 и 63,9%.

В опытах И. А. Букаевой (1968) показано, что общая масса тела крыс на 45-е, 60-е и 100-е сутки гипоккинезии снижалась на 41, 39,5 и 34%. Масса икроножной и четырехглавой мышцы бедра снижалась к 45 сут обездвиживания на 48,8 и 38,8%, а на 100-е сутки гипоккинезии — на 33,8 и 43% соответственно. Как видно, потеря массы тела хорошо коррелировала с потерей массы именно мышц. Кривая потери массы мышц у гипоккинетических животных интенсивно снижается к 30—45-м суткам опыта. Эта кривая, как полагает И. А. Букаева (1968),

по характеру приближается к кривой логарифмической зависимости. Изменения массы мышц могут быть выражены следующим уравнением:

$$K = \frac{1}{t} \log \frac{A}{A-x}$$

(по Kowolton G. C. et al., 1936),  
где  $K$  — характеристика скорости атрофии;  $t$  — время атрофии в днях;  $A$  — масса контрольной мышцы в процентах;  $x$  — масса мышцы экспериментального животного в процентах ко времени  $t$ .

Автор предложила это уравнение для более точного определения атрофии мышц при ее денервации. обстоятельное и детальное изучение отставания роста и уменьшения массы тела как всего организма, так и отдельных мышц при длительной 120-суточной гипокинезии было проведено А. Н. Потаповым (1972, 1975), который изучил не только динамику изменения массы различных мышц, но и ее зависимость от функциональной нагрузки данной мышцы и особенностей изменения ее возбудимости, сократимости и работоспособности, а также исследовал раздельное влияние на изменения в мышцах ограничения перемещения в пространстве, собственно гипокинезии и снижения силы сокращения мышц, т. е. гиподинамии.

В продолжении этой же серии работ Г. С. Катинас и А. Н. Потаповым (1971) были найдены не только весовые, морфологические, но и гистохимические изменения, проявлявшиеся по-разному в тех или иных группах мышц в зависимости от изменения их функциональной роли при гипокинезии и гиподинамии. Все эти данные убедительно показывают, что масса и объем мышц при гипокинезии и гиподинамии снижаются в прямой зависимости от уменьшения нагрузки на данную мышцу или мышечную группу.

**Морфологические изменения.** М. А. Черепахиным и соавт. (1977) было проведено исследование во время 49-суточной антиортостатической гипокинезии (с наклоном головы на 4—6°). До начала исследования и на 30-е сутки опыта у каждого из обследуемых путем биопсии из камбаловидной мышцы правой и левой ноги брали образцы мышечной ткани для морфологического и гистохимического исследования. Найдено, что при гипокинезии в камбаловидной мышце происходит статически достоверное уменьшение объема красных и белых мышечных волокон.

Электронно-микроскопические данные свидетельствовали о том, что в мышечных волокнах при гипокинезии происходят выраженные структурные изменения сократительного аппарата, проявляющиеся в разобщении миофибрилл, их локальном лизисе, утолщении и деструкции полоски «Z». В отдельных волокнах обнаружены некротические участки. При этом пе-

риметр мышцы голени снижался на 13%. При исследовании статической выносливости мышц ног наблюдалось снижение этого показателя на 10%. Объем выполняемой работы на велоэргометре уменьшался на 36%. Весьма важно, что применявшаяся электростимуляция мышц и физическая тренировка на велоэргометре при сохранении антиортостатического положения тела приводила не к уменьшению, а к достоверному увеличению площади поперечного сечения красных (на 14—50%) и белых мышечных волокон (на 8—14%), причем увеличение красных волокон было выражено больше, чем белых. Одновременно меньше снижался периметр голени и возрастала статическая выносливость мышц ног на 36—51%. Однако объем выполняемой работы на велоэргометре все же существенно снижался на 30—34%. Данные этого исследования убедительны и показывают прямую зависимость изменения рабочей структуры мышцы от снижения на нее физической нагрузки. Уникальны они и тем, что получены в исследованиях у человека.

Большой интерес представляют и данные, полученные в исследованиях на животных. П. З. Гудзь (1968) в опытах на крысах, помещенных в тесные клетки на 30 сут, не обнаружил заметных изменений в строении мышц, а при 60-суточной гипокинезии было найдено, что отдельные волокна приобретали резкую извилистость, отмечалась неодинаковая окраска саркоплазмы мышечного волокна, иногда возникало исчезновение поперечной и продольной исчерченности волокон, единичные мышечные волокна сильно истончались и слабо краснились эозинном. Изредка встречались фрагменты мышечных волокон, подвергшихся восковидной дегенерации. Заметной была также реакция со стороны эндомизия, в ней наблюдалась значительная пролиферация клеток соединительной ткани, которые иногда имели очаговое расположение. Прослойки эндомизия были значительно утолщены по сравнению с нормой. В первых волокнах мышц контуры осевых цилиндров становились неровными, местами наблюдались варикозные расширения, разволокнения, грибовидные выпячивания, в единичных случаях обнаруживались фрагментации нервных волокон. Структура самих двигательных бляшек в большинстве не изменялась, но размеры значительно уменьшались. Бляшки содержали небольшое число терминалей, пуговок и корзинок. Терминали в большинстве случаев становились короткими, иногда резко извитыми или крючкообразно изогнутыми. Единичные двигательные бляшки содержали огрубевшие, а иногда фрагментированные терминали и резко импрегнированные по-

После 90 сут гипокинезии стала заметна атрофия большого числа волокон, которые резко истончались и становились извилистыми. Чаше стала встречаться неравномерность окраски

и размеров диаметра волокон по длине. В области утолщений многие волокна гомогенизировались, отдельные претерпевали дегенерацию с вакуолизацией и восковидные превращения. Эндомизий вследствие значительного развития волокнистой соединительной ткани огрубевал и утолщался. В волокнах обнаруживались грубоволокнистые структуры, скопление клеток соединительной ткани. В эндомизии отмечалась значительная пролиферация лейкоцитов. Последние часто располагались очагами. В периферических отделах моторных нервных волокон чаще, чем в предыдущей серии (60 сут) отмечались явления раздражения, однако количество дегенерирующих нервных волокон несколько уменьшилось, реже встречались свежие процессы распада осевых цилиндров. Создавалось впечатление замедления деструктивных процессов в периферических отделах моторных нервных волокон. Несколько менее были выражены и изменения в двигательных бляшках. В них реже отмечался распад и огрубение терминалей. Большинство бляшек было существенно ниже, чем в норме. Интересно, что в этих же исследованиях было найдено, что многие капилляры находятся в спавшемся состоянии.

Таким образом, данный вид гипокинезии (пребывание в тесной клетке), причем не столь жесткой, как это обычно делается в клетках из сетки или пеналах (Португалов В. В. и др., 1968, 1969; Коваленко Е. А. и др., 1970, 1972, и др.) приводит к умеренным морфологическим изменениям в мышцах к концу 2-го месяца, которые нарушают структуру, как самого рабочего аппарата мышцы, так и их моторной иннервации. Отдельные нервные волокна после 60 дней гипокинезии животного подвергались дегенерации, а единичные двигательные бляшки и некоторые мышечные волокна атрофировались. После 90 дней дегенерировала значительная часть мышечных волокон, а реакция со стороны нервных волокон в это время была слабее. Намечалась некоторая тенденция к стабилизации процессов деструкции в мышцах.

В исследованиях П. З. Гудзь (1969) обращает внимание следующие важный момент. Дегенеративные изменения самого рабочего аппарата — мышечных волокон наблюдались больше в поздние сроки — к 90-м суткам гипокинезии, в то время как изменения со стороны конечного звена нервных окончаний в мышцах были отчетливо выражены уже к 60-м суткам. Иными словами, дегенерация мышечных волокон наступала после того, как нарушалась моторная иннервация. Интересно, что проведение до гиподинамии специальной динамической нагрузки, тренировавших функцию мышц, приводило к тому, что от осевого цилиндра моторного аксона отращивали коллатеральные веточки, и в дальнейшем из них развивалось дополнительное моторное нервное окончание, на некоторых волокнах развивались три и больше моторных бля-

шек. Более того, происходило продольное деление и самого мышечного волокна на два—три дочерних волокна. Таким образом, при увеличенной нагрузке на мышцы вначале наблюдалась интенсификация морфологических структур нервов, а затем происходило увеличение и самих рабочих структур мышц. Картина морфологических изменений была обратной тому, что происходит при гипоккинезии.

Весьма близкие морфологические изменения были обнаружены в мышцах и у кроликов, находившихся 90 дней в состоянии гиподинамии. Н. М. Быков и А. И. Герус (1971) установили прежде всего снижение массы тела подопытных кроликов с 1750 до 1500 г, при увеличении за этот срок массы тела контрольных с 1440 до 2610 г. В мионевральных синапсах найдено изменение деструктивного характера, возникала фрагментация и зернистый распад претерминалей. Моторные окончания становились прозрачно-сероватыми, и после разрушения ядер их подошвы превращались в пустые бляшки. Сами мышечные волокна, лишенные эффективной иннервации, приобретали волнистую структуру, в саркоплазме наблюдалась вакуолизация. Миофибриллы теряли свою исчерченность и отмечался их распад. В местах распада наблюдалось усиленное деление ядер, в связи с чем они скапливались в большом количестве. Ядра были разнообразной величины и формы, их структура выявлялась недостаточно четко. У некоторых из них происходили разрывы оболочки, т. е. нарушалась первичная возможность поддержания процессов синтеза белка в волокнах. Страдала и сосудистая сеть мышц. Уменьшался просвет сосудов, в некоторых участках сети сосудов наблюдалась облитерация капилляров, что приводило к разрежению сети в целом. Отдельные сосуды принимали извитую форму. Артериовенозные анастомозы представляли собой пульсирующие сосуды, усиленно проталкивающие кровь из артерий в вены, что являлось реакцией на застойные явления в приносящих артериях. Явные нарушения микроциркуляции во внутримышечных сосудах должны были сопровождаться гипоксией ткани и дальнейшими структурными изменениями с усилением пролиферации соединительной ткани и заменой ею миофибрилл. Это подтвердилось в других работах, где было установлено достоверное снижение кислородного режима тканей и понижение уровней  $P_{O_2}$  в мышцах у кроликов при гипоккинезии (Семенцов В. Н., 1977).

Важной деталью в работе Н. М. Быкова и соавт. (1971) является тот факт, что существенные морфологические изменения в мышцах наступали раньше, чем удавалось выявить функциональные и электрофизиологические изменения. Следовательно, степень компенсации функции в мышцах была весьма значительна.

В морфологических исследованиях мышц у крыс при еще

более длительной (до 150 сут) гипокинезии А. А. Зориной и Р. С. Акимжановой (1974) было установлено, что в начальные сроки обездвиживания (15-е сутки) в нервно-мышечном аппарате происходят реактивные изменения, затем возникают деструктивные процессы. В части волокон наступают полная атрофия и восковидные перерождения. В нервных окончаниях наблюдаются разные стадии реактивно-деструктивного характера вплоть до полного распада части моторных бляшек. Цитофотометрические исследования показали снижение концентрации как пластических материалов (белка), так и энергетических (гликоген).

В исследовании Е. А. Коваленко и соавт. (1975) также были проведены морфологические исследования мышц (икроножной и сгибателей бедра). После 30 сут гипокинезии оставались волокна, целиком или частично сохраняющие поперечную исчерченность. Продольная исчерченность у части мышечных волокон была усилена. Часто встречались волокна, целиком утратившие поперечную и продольную исчерченность. Саркоплазма их неравномерно базофильна. Лишенные фибриллярных структур эти волокна выглядели гомогенными (иногда только на отдельных участках). Встречались истонченные волокна с заметным увеличением количества клеточных ядер до 80 в поле зрения (объектив 40X, окуляр 6,3X). Отдельные мышечные волокна принимали извитую форму. В большинстве волокон ядра располагались по краям, имели хорошо выраженные ядрышки, обладающие четкой перипинофилией. Соединительные прослойки между пучками мышечных волокон содержали клеточные элементы типа гистиоцитов и фибробластов и состояли из волокнистых структур. Изменения в количественном отношении соединительной и мышечной ткани резко еще не выявлялись. Гликоген в мышечных волокнах, сохранивших свою структуру, располагался в аннотронных дисках. Количество его не было уменьшено. В волокнах, подвергшихся гомогенизации, наблюдалась слабая диффузная реакция на гликоген. Структуры мышечной ткани, обладающие сукцинатдегидрогеназной активностью, выявлялись неравномерными по величине, расположению и количеству гранул формазана. На срезах удавалось различать мышечные волокна, где активность сукцинатдегидрогеназы была значительно понижена. Холинэстеразная активность в зонах моторных бляшек еще не отличалась или была несколько понижена по сравнению с контролем.

В более поздние сроки, через 60 сут гипокинезии, морфологические проявления также характеризовались атрофическими и дистрофическими процессами в мышечных волокнах, но число таких волокон возрастало в общей массе мышечной ткани. Степень патологических изменений проявлялась значительно большим числом и групповым расположением истонченных

волокон, более обширными участками гомогенизации (исчезновением поперечной и продольной исчерченности) мышечных волокон, изменениями их тинкториальных свойств (базофилия, пиронинофилия), пролиферацией ядер, располагающимися ближе к центральной оси волокон и приобретающих округлую форму. Прослойки эндомизия содержали клеточные элементы (гистиоциты и фибробласты), состоящие из коллагеновых и эластичных волокон, и имели очаговые участки пролифераций элементов соединительной ткани. Активность сукцинатдегидрогеназы в срезах мышечной ткани была неравномерна — заметно понижалась в атрофированных волокнах. Гликоген содержался преимущественно в анизотропных дисках и диффузно в саркоплазме, образуя глыбки и гранулы на отдельных участках и как бы стирая нормальную картину структуры мышечного волокна. Холинэстеразная активность нейромышечных окончаний еще не отличалась существенно от контроля. Содержание и распределение общего белка в срезах мышечной ткани, как и в случаях 30-суточной гипокинезии, заметно не изменялось.

При гипокинезии в течение 100 сут также отмечались описанные выше морфологические изменения в мышечной ткани. Атрофические и дистрофические процессы в мышцах, присутствующие постоянно при гипокинезии, здесь были отчетливо выражены в полном объеме, но вместе с тем частично происходила как бы стабилизация морфологических нарушений.

Таким образом, в этом опыте авторы установили явные изменения структуры мышц в основном к концу 2 мес гипокинезии, а далее к 100 сут они как бы начинали постепенно стабилизироваться. Аналогичная тенденция отмечалась и в опытах К. Д. Рохленко к 30-м суткам и в опытах П. З. Гудзь (1969) к 90-м суткам гипокинезии. Следовательно, обычные морфологические методы исследования позволяют достоверно установить влияние гипокинезии и гиподинамии на мышцы. В условиях гипокинезии происходит изменение как мышечных волокон, так и их иннервации. Страдает при этом и система микроциркуляции, обеспечивающая мышечные волокна продуктами метаболизма.

**Ультраструктурные изменения мышц.** В большой серии работ, проведенных В. В. Португаловым и его сотрудниками (1967, 1968, 1969, 1971, 1972, 1974, 1975, и др.), было детально изучено влияние гипокинезии на ультраструктуру мышц. В частности, в работе К. Д. Рохленко (1977) было установлено, что гипокинезия у крыс буквально с первых дней вызывает выраженные изменения прежде всего камбаловидной (красной), а также икроножной (смешанной) мышц. При этом в первые 3—5 дней происходит отек в мышцах, гидратация волокон, разобщение пучков миофиламентов. Постепенно поперечная исчерченность отдельных мышечных волокон

исчезала, протофибриллы теряли свой параллельный ход и распадались на отдельные фрагменты, Z-полоски были представлены отдельными электронно-плотными глыбками. Уже через неделю резкого ограничения подвижности наряду с мало измененными волокнами наблюдались гибнущие волокна. Эти данные на ранних сроках гипокинезии находились в соответствии с результатами, приведенными И. А. Букаевой (1968) и И. А. Ильиной-Кокуевой (1974). Авторы отмечали, что на 3—5-е сутки гипокинезии пучки мышечных волокон были разделены друг от друга отечной жидкостью, а в самих волокнах наблюдались многочисленные вакуоли. Причина этого, по их мнению, лежит в нарушении проницаемости капилляров. Сб этом говорит разрыхление базальной мембраны и отек перикапиллярного пространства. В. В. Португалов и соавт. (1969, 1972, 1974) считают, что основная причина ранних изменений в мышцах заключается не столько в самой гипокинезии, сколько в создаваемых при ограничении подвижности у крыс стрессорных условиях, вызывающих усиленную «реакцию освобождения». Это хорошо подтверждалось наличием у крыс на фоне изменений в мышцах и существенных сдвигов в системе гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. В более поздние сроки, когда первичная стрессовая реакция проходила, были обнаружены изменения ультраструктуры, вызванные уже самой гипокинезией. На 15-е сутки обездвиживания число измененных мышечных волокон оказалось резко увеличенным. Во многих мышечных волокнах миофибриллы были резко редуцированы. Расстояние между ними было увеличено и возникли широкие просветы, заполненные веществом с низкой электронной плотностью, в котором располагались отдельные структуры саркоплазматического ретикулума и иногда митохондрий.

В части **мышечных волокон** пучки миофиламентов фрагментировались по дисковому типу, особенно в области тонких нитей диска I. В измененных волокнах митохондрии набухали. Часто под сарколеммой и между миофибриллами были митохондрии, полностью лишённые крист и представленные одной наружной мембраной. Иногда в митохондриях происходило растворение или фрагментация оболочек (см. рис. 11, 12). В таких случаях скопления митохондрий на электроннограммах казались образованиями, состоящими из одних крист. Деструкция самого сократительного аппарата сопровождается изменениями саркоплазмы. Трубочки и цистерны СПР были расширены и увеличены в размерах, многие каналцы СПР превращались в крупные вакуоли, часто имевшие овальные контуры, заполненные гомогенной жидкостью. Обращало на себя внимание и увеличение числа ядер. Встречались картины лизиса ядерной мембраны, сопровождаемые выходом содержимого ядер в саркоплазму. К. Д. Рохленко

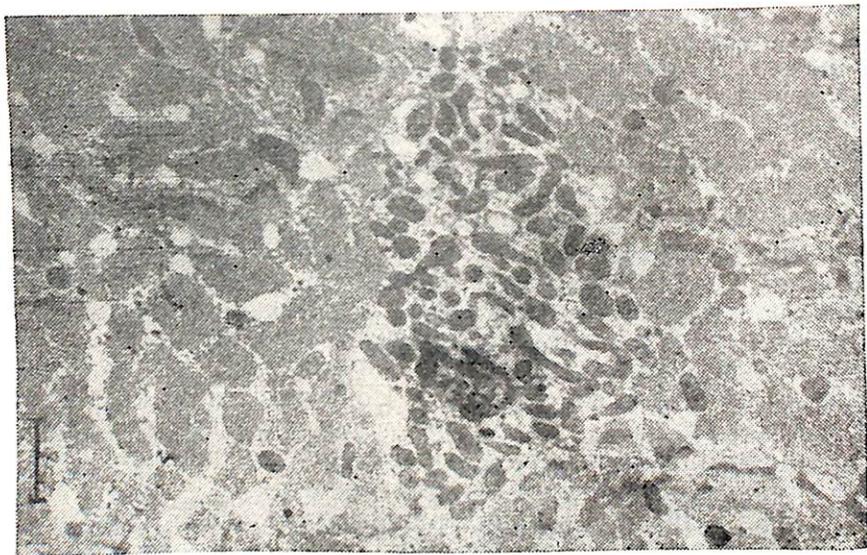


Рис. 24. Камбаловидная мышца крысы на 30-е сутки гипокинезии. Образование «волокон мишени». Скопление в центре митохондрий на фоне просветленной саркоплазмы в срединном отделе мышечного волокна (по К. Д. Рохленко, 1977).

(1977) на основании описанной картины считает, что в камбаловидной мышце к 15-м суткам уже развивается патологический процесс в виде интенсивной деструкции и атрофии мышечных волокон. Особенно характерными были изменения мышечных волокон к 30-м суткам гипокинезии. Возникали своеобразные «волокон-мишени», которые вообще характерны для некоторых видов миопатий и для гипокинезии (Португалов В. В. и соавт., 1972, 1975, и др.) (рис. 24). На электроннограммах периферические отделы таких волокон сохраняют почти нормальную структуру, но средняя зона волокна сильно меняется. Она представлена скоплением саркоплазмы, содержащим плотные полиморфные осмиофильные митохондрии (рис. 24), остатки миофиламентов, разобщенные и увеличенные в размерах пузырьки и трубочки СРП и, что особенно важно, — лизосомальные образования. Следовательно, здесь активность лизосом была большей. В этих участках гистохимические исследования показали, что активность миофибриллярной АТФ-азы снижена или полностью отсутствует. При формировании «волокон-мишеней» происходит перемещение митохондрий в центральную зону мышечного волокна, что обуславливает выпадение больших скоплений диформаза при гистохимическом выявлении окислительных ферментов. Об этом же говорило присутствие в средних отделах измененных волокон большого количества суданофильного материала,



*Рис. 25.* Камбаловидная мышца крысы на 60-е сутки гипокинезии. Локальные нарушения структуры мышечного волокна. Нарушения целостности полоски Z в срединном отделе мышечного волокна (по К. Д. Рохленко, 1977).

который в мышцах крыс представлен преимущественно фосфолипидами митохондрий (Португалов В. В. и др., 1971).

Результаты исследований Е. И. Ильиной-Кокуевой (1974) показали, что при гипокинезии образование «волокон-мишеней» как на 15-е, так и особенно на 30-е сутки тесно связано с изменениями моторных нервных окончаний. Она наблюдала глубокие изменения моторных концевых приборов вплоть до полного их распада. При гипокинезии к 30-м суткам произошло завершение формирования «волокон-мишеней» и найдены разные формы изменения моторных бляшек: распад клеток подошвы, утолщение терминальных отделов нервных волокон. Количество измененных бляшек находилось в прямой зависимости от объема мышечного волокна, вовлеченного в патологический процесс. В другой работе (А. В. Горбунова, 1971) было установлено, что при гипокинезии в мотонейронах передних рогов спинного мозга, иннервирующих эти мышцы, происходит уменьшение объема мотонейрона, количества и концентрации РНК, а также содержания цитоплазматического белка по сравнению с контролем. Эти данные указывают на снижение в мышцах синтеза белка. В целом при гипокинезии страдает не только сам исполнительный аппарат мышц, но и его иннервация, как на двигательной единице в мышце, так и в центрах в спинном мозге.

В еще более поздние сроки, на 60-е сутки гипокинезии, ультраструктурные изменения в мышцах имеют более вари-

абельный характер (Рохленко К. Д., 1977). Часто встречались изменения Z-полос, вплоть до полностью распавшихся (рис. 25). Также типичным для этого периода было появление «мишеневидных» волокон. В срединной зоне их обнаруживались участки, где Z-полосы находились в состоянии диссоциации, целостность сократительного аппарата была резко нарушена, митохондрии и структуры СПР полностью отсутствовали. Гистохимически установлено почти полное отсутствие окислительных ферментов (нет осадков диформаза) в середине волокон и нарастание их к периферии волокна (Португалов В. В. и др., 1972). Появление «мишеневидных» волокон, по мнению В. В. Португалова, свидетельствует о начале определенной адаптивной перестройки в условиях длительной гипокинезии. Атрофия мышечных волокон в эти сроки сопровождалась в ряде случаев увеличением числа ядер на единицу площади мышечного волокна и миграцией их в срединном отделе с образованием цепочек. Интересно, что митотического деления ядер миоцитов при гипокинезии обнаружено не было (Рохленко К. Д., 1977). Пролиферация ядер в поздние сроки гипокинезии, если она и была, вероятно, происходила путем амитоза. В более поздние сроки обездвиживания (30-е, 60-е сутки) ядра были нередко сморщены, пикноморфны и находились в состоянии дезинтеграции. Автор этой работы оставляет открытым вопрос о том, что является первичным: нарушения элементов иннервационного аппарата или мышечных волокон.

Допускается мысль и о том, что возникновение первичных метаболических и структурных изменений в мышечном волокне происходит при развитии ишемии в мышцах, вызванной гипокинезией (Семенцов В. Н., 1977).

Последнее может привести уже ко вторичным дегенерационным нарушениям нервных окончаний и самой структуры мышечного волокна. Однако не исключается, что все же первично нарушается иннервационный аппарат, а затем дегенерируют волокна мышц, утратившие трофическое влияние нервной системы.

Интересно, что изменения в икроножной (смешанной) мышце при качественном сходстве с изменениями в камбаловидной (красной) мышце все же были выражены в меньшей степени (К. Д. Рохленко, 1977). Например, в икроножной мышце не было «волокон-мишеней». Е. И. Ильина-Какуева (1974) в смешанной мышце не обнаружила структурных нарушений и в моторных нервных приборах. Более выражены структурные изменения в камбаловидной мышце, где преобладают красные волокна с интенсивным уровнем окислительного метаболизма, что, по-видимому, связано с уязвимостью последнего при гипокинезии (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975; Маилян Э. С., 1970). Наряду с этим происходила проли-

ферация и дифференцировка соединительной ткани эндомизия, что, несомненно, приводило к нарушению транспорта метаболитов и кислорода из кровеносного русла к мышечным волокнам и вызывало ухудшение питания мышечной ткани и дальнейшее развитие патологического процесса на фоне продолжавшегося снижения функций и отсутствия запроса в мышцах на усиленную доставку кислорода.

Прямое доказательство наличия определенных нарушений уровня  $P_{O_2}$ , доставки и, самое главное, снижение потребления кислорода было получено при 182-суточной гипокинезии у человека полярографическим методом (Семенцов В. Н., М. П. Бобровницкий, 1977) и у кроликов (Семенцов В. Н., 1978).

На 100-е сутки гипокинезии (Букаева И. А., 1968, 1970) картина ультраструктурных изменений в мышцах у крыс отличается еще более выраженным полиморфизмом. Величина площади мышечного волокна камбаловидной, икроножной и четырехглавой мышц в исследованиях этого автора снижалась к 45-м суткам гипокинезии на 44, 40,5 и 48,3% соответственно, а на 100-е сутки опыта на 31, 46,3 и 42,3% по сравнению с контролем. Здесь ясно видно, что снижение объема мышечных волокон, наступающее через 1½ мес гипокинезии, удерживается и дальше, по мере сохранения гипокинезии. По-видимому, существующее мнение об адаптационных и регенеративных процессах в этих случаях (Португалов В. В., 1972, 1974; Рохленко К. Д., 1977) правомерно только с позиции удержания структуры ткани в резко уменьшенном объеме и предупреждения ее дальнейшей атрофии и дистрофии. В то же время (на 100-е сутки), по данным И. А. Букаевой (1968), в мышцах идут интенсивные процессы пролиферации соединительной ткани и возможна замена ею мышечных волокон.

Таким образом, мы видим, что на уровне ультрамикроструктуры в мышечной системе при гипокинезии происходят выраженные изменения, затрагивающие как сам рабочий аппарат мышечного волокна, так и его иннервационные структуры вплоть до нейронов спинного мозга. Возникают также серьезные изменения структур, обеспечивающих основные энергоэнергетические процессы в митохондриях, саркоплазматическом ретикулуме. Более того, претерпевает изменения микрососудистое русло; нарушается ядерный аппарат клеток, обеспечивающий синтез самой структуры мышечных волокон. Указанные изменения в мышцах имеют определенную стадиальность с первоначальным интенсивным развитием, сменяющимся относительной стабилизацией с выраженными адаптационными и реактивными процессами, хорошо просматриваемыми на ультраструктурных уровнях.

**Биохимические и гистохимические изменения в мышцах.** Известно, что наиболее общим показателем состояния обмена

той или иной системы или органа является их масса. Мы уже говорили, что масса тела человека при гипокинезии снижается. В отдельных случаях это снижение может достигать 6,4 кг (Серегин М. С. и др., 1969). Масса скелетных мышц у животных при гипокинезии, как правило, значительно ниже, чем у контрольных. Так, на 100-й день гипокинезии масса тушки крысы (мышц и скелета) составила 111 г, а в контроле 181 г, масса самих мышц уменьшалась до 93,9 г по сравнению с исходной 160 г (Коваленко Е. А. и др., 1970—1975). В этом опыте было найдено, что отставание массы мышц при гипокинезии происходит в основном за счет распада мышечной ткани, дегидратации и снижения содержания жира и гликогена.

Однако доля жира и гликогена в мышцах составляет в среднем не более 2—3%, и их снижением нельзя объяснить столь резкого уменьшения сухой массы мышц. Основной составной частью мышц, кроме воды, как известно, является белок; его 17—22% (Бендолл Д., 1970).

Во время 70-суточной гипокинезии при потере массы от 2 до 6,4 кг у обследуемых увеличивалось на 40% выведение аминного азота — с  $270 \pm 5,8$  до  $378 \pm 12,9$  мг ( $P < 0,05$ ). Если в исходном периоде существовало равновесие азотистого баланса на уровне 114 г белка, то в период гиподинамии он был отрицательный и соответствовал потере 8 г белка в сутки в среднем на одного обследуемого. Снижалось содержание белка в крови с  $8,28 \pm 0,14$  до  $7,26 \pm 0,17\%$  ( $P < 0,01$ ), уменьшалось отношение альбумина и глобулина (А/Г) с 1,82 до 1 (Серегин М. С., 1969). Повышалось содержание мочевины в крови, что также может свидетельствовать об усилении распада мышечной ткани (Орлова Т. А., 1969).

Л. Б. Зайцевой (1978) было показано, что при гипокинезии в течение 49 сут снижается содержание белка и повышается накопление мочевины и креатинина в крови. Значительно увеличивается экскреция мочевины, мочевой кислоты, креатинина и креатина с мочой. Эти изменения особенно выражены в течение 2-го месяца гипокинезии.

Все это говорит о том, что у человека происходят определенные изменения белкового обмена и, очевидно, прежде всего в мышцах. Окружность бедра и голени в 70-суточном опыте снижалась на 2—4 см. В прямых исследованиях при гипокинезии у крыс установлено, что содержание белка на 15-е, 30-е и 60-е сутки опыта (в расчете на сухую ткань) уменьшалось на 12, 26 и 24% (Федоров И. В., 1973, 1973б). М. С. Гаевская и соавт. (1970) установили, что на 60-е сутки гипокинезии у крыс в трехглавой мышце голени общее содержание белка снижается с  $25,3 \pm 0,28$  до  $22,2 \pm 0,78$  г на 100 г ткани, т. е. до 87,6%. При этом снижение саркоплазматического белка происходит раньше, уже на 30-й день, а к 60-м суткам содержание

его составляет 74,4% от исходного. Еще более резко падает содержание миофибриллярного белка—до 66,5% от исходного.

Аналогичная картина наблюдается и со стороны белкового состава четырехглавой мышцы бедра. Общее содержание белка здесь снижается до 87,4%; саркоплазматического до 81,4%, а миофибриллярного до 74,5%. Следовательно, уровень общего содержания белка при гипокинезии падает главным образом за счет уменьшения миофибриллярных фракций белков. В свою очередь снижение содержания белков зависит либо от ослабления их синтеза, либо от усиления распада.

Детальное изучение этого вопроса проведено И. В. Федоровым и его сотрудниками (1967—1974). Было установлено, что на 45—60-е сутки гипокинезии у крыс общая сумма свободных аминокислот в мышцах снижается в среднем на 16% и особенно снижается количество фенилаланина и глутаминовой кислоты. В исследованиях на людях М. С. Серегин и соавт. (1969) в 70-суточной гипокинезии нашли усиление выведения аминокислот с мочой на 40%. Изучение спектра аминокислотного состава в икроножной мышце и сердце показало, что через 35 сут гипокинезии уровень всех аминокислот увеличивается в скелетной мышце на 120—220%, а к 60-м суткам обездвиживания содержание аргинина, аспарагиновой кислоты, треонина, серина, глутаминовой кислоты, глицина и тирозина снижается на 17, 70, 11, 26, 20, 50 и 29% соответственно. Как видно, больше всего снижается аспарагиновая кислота и глицин. По-видимому, повышение уровня аминокислот в течение 1-го месяца обусловлено деструкцией тканевых белков мышцы. Именно в этот период отмечается наибольшая потеря массы тушек крыс и их мышц (Коваленко Е. А. и др., 1970; Барбашова З. И. и др., 1970).

Г. Г. Ревич и соавт. (1975) обнаружили в плазме крови к 35-м суткам гипокинезии значительное возрастание концентрации лизина, гистидина и менее выраженное (на 40—60%) аспарагиновой кислоты, валина и тирозина. Возможно, что это также связано с усиленным выходом аминокислот из тканей и дальнейшее их участие в измененных формах метаболизма в печени и миокарде. Надо напомнить, что клеточная мембрана в мышечных волокнах также может менять свою проницаемость и изменять направление потока аминокислот при гипокинезии.

Через 60 сут гипокинезии в крови еще сохранялась повышенная концентрация лизина, группы валиновых и ароматических аминокислот, а содержание глутаминовой кислоты и глицина достоверно снижалось. По-видимому, к этому времени уже уменьшается дисбаланс между процессами распада и синтеза белка и его обмен устанавливается на новом, пониженном уровне. Все эти данные указывают на выраженные

изменения аминокислотного состава в мышцах и крови при гипоккинезии.

Как мы уже говорили в предыдущих главах, систематическая напряженная работа мышц создает условия, когда функция требует для себя должного «пластического обеспечения». В условиях же длительного отсутствия этой периодической стимуляции генетического аппарата клетки и за счет снижения потенциала фосфорилирования снижается стимуляция синтеза белка по схеме ДНК→РНК→белок. Действительно, в скелетной мышце у крыс при длительной гипоккинезии было найдено, что уровень фосфорилирования снижается с  $19,9 \pm 1,31$  до  $13,7 \pm 1,48$  МА фосфора ( $P < 0,05$ ) уже к 30—45 дням обездвиживания и происходит ослабление дыхания митохондрий в третьем метаболическом состоянии. Резко снижается величина дыхательного контроля митохондрий с 6—7 до 2—2,5 (Маилян Э. С. и др., 1970). Таким образом, установлена детренированность процесса биоэнергетики — синтеза АТФ. Происходит ослабление энергетической регуляции процессов биологического окисления, что ведет и к снижению синтетических процессов белкового обмена. Если в норме постоянно сохраняется равновесие между разрушением и синтезом структуры мышц, строго адекватное их функциональной нагрузке, то при гипоккинезии в первый ее период может возникнуть преобладание катаболизма белка мышц над процессами анаболизма, а затем установится новое динамическое равновесие этих процессов, но со сниженным синтезом. И действительно, повышение содержания ряда аминокислот в мышцах и крови и усиление выхода аминного азота с мочой хорошо подтверждают эту концепцию. Более того, И. В. Федоров (1970, 1971) доказал это экспериментально. Известно, что о степени распада тканей можно судить по их аутолизу и нарастанию свободных аминокислот в гомогенате при инкубации после 24 ч при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в фосфатном буфере. Было установлено, что если до гипоккинезии аутолиз скелетной мышцы, определяемый по приросту в мкг триптофана на 1 г сырой ткани, составил  $246 \pm 43$ , то на 15—22-е сутки он возрос до  $351 \pm 87$  ( $P < 0,20$ ), а на 59-е сутки до  $457 \pm 92$  ( $P < 0,05$ ). Следовательно, тенденция к распаду белков в мышцах проявляется уже в первый период гипоккинезии, а далее она нарастает и становится достоверной, и это проявляется в общем нарушении белкового обмена (Зайцева Л. Б., 1978).

Однако главным во всей этой ситуации является все же не наличие свободных аминокислот, возникающих в процессе распада, а именно отсутствие стимула к синтезу вследствие недостаточного распада макроэргов. Нет интенсивных движений, тонус мышц снижен и не происходит постоянного распада АТФ. При уменьшении концентрации АДФ и неорганического фосфора не индуцируется в должной мере их ресинтез в цепи

окислительного фосфорилирования, что знаменует также отсутствие стимула для синтеза белка в бездействующих мышцах.

Буквально с первых дней гипокинезии (на 3-е сутки) у крыс И. В. Федоров и соавт. (1967) с помощью меченых аминокислот нашли снижение их включения в суммарные мышечные белки на 48—58%. На 15-е сутки включение метионина  $^{14}\text{C}$ , метионина  $^{35}\text{S}$ , триптофана  $^{14}\text{C}$  уменьшалось по сравнению с контролем на 20, 11 и 18%. На 60-е сутки обездвиживания выявлено ослабление включения триптофана- $^{14}\text{C}$  на 41% (Федоров И. В. и др., 1970б). Снижение синтеза тканевых белков при обездвиживании людей в постели показано в опытах с глицином  $^{15}\text{N}$  при даче его с пищей (Федоров И. В., 1975). Интерпретируя эти данные, автор считает, что в первые  $1\frac{1}{2}$ —2 мес гипокинезии не столько усиливается катаболизм, сколько снижаются синтетические процессы, а далее усиливается и распад белков. Это убедительно показано и у человека на 2-м месяце гипокинезии (Зайцева Л. Б., 1978). Правда, И. В. Федоров (1973) не нашел при гипокинезии снижения количества ДНК и РНК, напротив, их содержание даже несколько увеличилось. По-видимому, на первых этапах моделирования гипокинезии в тесных клетках возникает стрессорная реакция, которая может даже усиливать синтез в системе ДНК  $\rightarrow$  РНК.

При более полной модели гипокинезии, без дополнительно влияния стресса наблюдалась другая картина. В. К. Казарян и соавт. (1974) установили, что и красная (*m. solius*), и белая (*m. extensor digitorum longus*) мышцы теряют массу при гипокинезии, вызванной ампутацией стопы, на  $42 \pm 3$  и  $18 \pm 2\%$ . Скорость включения меченого лизина через 7 дней после ампутации в расчете на целую мышцу уменьшалась на 70% ( $P < 0,01$ ) по сравнению с контролем. Через 35 дней включение аминокислоты оставалось резко сниженным. Содержание РНК в атрофированных от гиподинамии мышцах на 7-й день после ампутации стопы снижалось на  $48 \pm 5$  и  $30 \pm 4\%$  в расчете на целую мышцу. Скорость синтеза тотальной РНК в красной и белой мышцах при атрофии от бездействия на 7-е сутки была значительно снижена, а в одноименных мышцах неоперированной конечности оставалась без изменений. Все это доказывает, что с первых дней гипокинезии и гиподинамии синтез РНК достоверно снижается. Возможно, что при гипокинезии нарушено то звено, на которое воздействуют гормоны. Таким звеном может быть циклическая форма АМФ, синтез которой в этих случаях также снижен (Буровкова Л. Б., 1979), по-видимому, вследствие угнетения аденилатциклазы или повышения активности фосфодиэстеразы. Однако этот вопрос еще нуждается в изучении. Возможно также, что по-скольку нарушается ресинтез АТФ и не происходит интенсив-

ного распада АТФ до АДФ и АМФ, то именно в этом и заключается одна из причин нарушений построения циклической формы АМФ (Буровкова Л. Б., 1979).

Известно, что для синтеза белков необходимы гормоны роста, инсулин, тироксин, половые стероидные гормоны. Длительная гипокинезия, особенно на более поздних ее этапах, характеризуется понижением функции ряда желез внутренней секреции (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975; Қазарян В. А. и др., 1970; Федоров И. В., 1971; Тигранян Р. А., 1975, 1977; Федоров Б. М., 1977; Португалов В. В., 1968, 1970; Давыдова Н. А., 1976; Калита Н. В., 1977, и др.). В частности, показано изменение продукции гормонов гипофиза и коры надпочечников (Тигранян Р. А. и др., 1973, 1974, 1978). Изменение азотистого и минерального обмена при гипокинезии во многом напоминает картину, похожую на состояние, вызванное недостатком соматотропного гормона гипофиза (СТГ). Многие авторы, занимающиеся гипокинезией, отмечают именно резкое отставание в росте животных (Галушко Ю. С., 1972; Потапов А. Н., 1969, 1975; Коваленко Е. А. и др., 1970, и др.).

К сожалению, до сих пор еще не проведено детальное изучение динамики и изменения активности СТГ.

В условиях гипокинезии в мышцах происходят изменения и ферментативной активности. М. А. Черепяхин и соавт. (1977) у человека при биопсии кусочков мышц во время гипокинезии в течение 49 сут обнаружили сдвиги окислительных ферментов одновременно с изменением плотности крист митохондрий.

При 70-суточной гипокинезии у обследуемых на 60—65-е сутки в крови происходило снижение аспарат-аминотрансферазы с  $6,2 \pm 0,39$  до  $3,5 \pm 0,07$  условных единиц, альдолазы с  $12,8 \pm 0,52$  до  $9,3 \pm 1,59$ , а содержание креатинкиназы не изменилось (Иванов И. И. и др., 1969). В работе Н. П. Михалева и соавт. (1968) было найдено, что 30-дневная гипокинезия крыс приводит к резкому снижению альдолазы и холинэстеразы в мышцах, что дает основание думать о подавлении и медиаторного обмена.

При создании гипокинезии в течение 2 мес у крыс Е. Е. Симонов и соавт. (1970) установили, что уже через 15 дней в сыворотке крови повысилась активность глутаминаспарагиназой (ГАСТ) и глутаминаланиновой (ГАЛТ) аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы и неспецифической холинэстеразы (НХЭ). В конце опыта активность одних (ГАСТ и ГАЛТ) продолжала нарастать, а других (ЛДГ и НХЭ) падала. Основываясь на этих и ранее полученных данных, авторы связывают рост активности ферментов в крови с повышением проницаемости клеточных мембран, обусловленным прогрессирующим атрофическим и дистрофическим процессом в органах и тканях. Снижение активности ферментов после 30 сут гипо-

кинезии они рассматривают как результат общего угнетения биосинтеза белков, в том числе белков-ферментов в тканях.

Н. В. Петровой и соавт. (1977) было проведено изучение изоферментного спектра ЛДГ в камбаловидной и подошвенной мышце у крыс в течение 60-суточной гипоккинезии. В камбаловидной мышце уже на 7-е сутки, когда еще только начинались дистрофические процессы, достоверно увеличивалась с 8,8 до 13,6% лишь одна фракция ЛДГ (ЛДГ<sub>4</sub>) при общем сдвиге спектра в сторону «мышечного типа»; на 15-е сутки обездвиживания фракция ЛДГ<sub>1</sub> и ЛДГ<sub>2</sub> понижалась, активность ЛДГ<sub>3</sub>, ЛДГ<sub>4</sub> и ЛДГ<sub>5</sub> возрастала. Последнее указывало на глубокий сдвиг в обмене мышцы — на нарастание процессов гликолиза. Одновременно наблюдались выраженные процессы дистрофии и атрофии мышечных волокон. На 35-е сутки опыта восстанавливался «сердечный» спектр ЛДГ, и он мало отличался от исходного. Далее, на 60-е сутки гипоккинезии спектр ЛДГ камбаловидной мышцы имел в целом «сердечный» тип, но соотношение в нем фракций не приходило к норме, так как достоверно была снижена фракция ЛДГ<sub>5</sub>. Таким образом, в мышце устанавливался новый уровень обмена, близкий к нормальному, но все же отличающийся от него. Возникла своеобразная волна усиления гликолитических процессов с последующим спадом.

В подошвенной мышце атрофия развивалась медленнее. В норме превращение углеводов в ней происходит путем анаэробного распада в реакции гликолиза, а в спектр ЛДГ преобладают фракции мышечного типа. При гипоккинезии спектр ЛДГ только на 60-е сутки отличался от контроля понижением фракции ЛДГ<sub>5</sub>, но при этом характер спектра оставался мышечным. Новое соотношение фракций изоферментов указывает на то, что в мышце в этих условиях имеет место несущественное повышение дыхания, при преимущественном протекании гликолитических процессов.

Во время 49-суточной гипоккинезии у человека М. С. Гаевская и соавт. (1976) установили, что в пробах мышцы, взятых методом биопсии из камбаловидной мышцы человека, отмечается тенденция к снижению саркоплазматических белков с  $6,29 \pm 0,47$  до  $5,27 \pm 0,41$  г% белка на влажную массу ткани и возникает достоверное и значительное снижение сократительных белков — актомиозина и белков фракции Т — с 6,6 до 4,07 г% и с 2,3 до 1,38 г%. Это весьма важная деталь, так как белки тропонинового комплекса прямо участвуют в акте сокращения мышцы.

Одновременно активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АЛТ) саркоплазматических белков сильно и достоверно увеличивалась с  $20,79 \pm 0,87$  до  $26,1 \pm 0,62$  и с  $4,34 \pm 0,09$  до  $6,46 \pm 0,10$  соответственно. Полученные данные говорят о том, что снижение в мышце указанных белков

свидетельствует об усилении катаболических процессов, что по принципу обратной связи вызывало активацию ферментов для поддержания синтетических процессов. Следовательно, общая идея о нарушении строгого баланса между процессами диссимиляции и ассимиляции при гипокинезии не только здесь, но и в исследованиях Л. Б. Зайцевой (1978), также полученных у человека, подтверждается. Важным моментом является и то, что во время гипокинезии не только происходит снижение содержания белковых структур, но и возникает интенсификация процессов, приводящих к образованию волокна соединительной ткани вместо самих структур мышечного волокна (Михалева Н. П. и др., 1970; Португалов В. В. и др., 1972).

Биохимической основой этой тенденции может быть установленный П. П. Потаповым (1977) факт увеличения коллагена в мышцах крыс на 60-е и 90-е сутки гипокинезии, а также резкое (на 39,6%) увеличение аминокислоты оксипролина уже на 15-е сутки гипокинезии в скелетных мышцах. К 90-м суткам обездвиживания оксипролин возрос на 48,3% ( $P < 0,01$ ). Необходимо напомнить, что оксипролин является важнейшим элементом построения коллагена и, следовательно, развития соединительной ткани. Кроме того, этим автором были обнаружены нарушения синтеза гексозаминов и гексуроновой кислоты в скелетной мышце и в других органах, а также глубокие нарушения регуляции синтеза мукополисахаридов как при ограничении двигательной активности, так и при последующем переходе к нормальным условиям существования. Все эти сдвиги приводят к нарушениям оптимальных взаимоотношений в соединительной ткани и могут изменять тканевую проницаемость и способствовать перераспределению воды и электролитов в системе клетки — межклеточное вещество при гипокинезии (Коваленко Е. А., Кротов В. П., 1975). Патологические изменения соединительнотканых структур скелетной мускулатуры, развивающиеся при гипокинезии, могут отрицательно сказаться на восстановлении функции мышц уже после перехода от гипокинезии к обычному двигательному режиму.

При длительном и резком ограничении движений в мышцах уменьшается содержание калия (Жуков Е. К. и др., 1971; Коваленко Е. А., Кротов В. П., 1977, и др.). У людей в состоянии гипокинезии усиливается выведение калия с мочой, а количество натрия в мышечной ткани увеличивается (Кротов В. П., 1977).

Наряду с этими изменениями в мышцах у крыс при гипокинезии происходит резкое нарушение и нейромедиаторного обмена. Л. Н. Симакова и соавт. (1977) нашли на 45-е сутки гипокинезии резкое снижение свободного ацетилхолина в спинном, продолговатом мозге и гипоталамусе на 80, 62 и 69%, а в мышцах в это время еще не было заметного снижения.

Однако в более поздние сроки на 53—60-е сутки обездвиживания количество и свободного, и связанного ацетилхолина падало в скелетной мышце на 95 и 92% и 92 и 70% соответственно. Это весьма важный факт, говорящий о том, что первичное нарушение метаболизма холинергических структур начинается в высших центрах регуляции, а уже затем постепенно распространяется на нижележащие нейро-медиаторные регуляторные структуры непосредственно в мышцах.

В последнее время было доказано наличие при гипокинезии в мышцах участков тканей, находящихся в состоянии гипоксии (Семенцов В. Н., 1977; Коваленко Е. А., Кротов В. П., Семенцов В. Н., 1977). Кроме того, З. И. Барбашова и соавт. (1970) обнаружили на 30-й день гипокинезии у крыс снижение гемоглобина с  $3,7 \pm 0,2$  до  $3,0 \pm 0,1$  мг/г ( $P < 0,02$ ). Следовательно, снижалась кислородная емкость самой мышцы. Напомним, что функция гемоглобина сводится не только к повышению запасов  $O_2$  в мышцах; он также оказывает ускоряющее влияние на диффузию молекул  $O_2$  благодаря движениям своих молекул, по характеру напоминающих броуновское (Wittenberg J. B., 1965). Более того, некоторые исследователи считают, что гемоглобин обладает ферментативными свойствами и катализирует окислительные процессы в клетках. Об этом говорит тот факт, что чем больше гемоглобина, тем интенсивнее окислительный метаболизм (Кашпур А. М., 1968; Drabkin D., 1950; Kunkel A. H. et al., 1956). Следовательно, при гипокинезии может страдать окислительный метаболизм в мышцах и в связи со снижением гемоглобина.

Таким образом, биохимические изменения в мышцах при гипокинезии весьма многогранны. Они затрагивают целый ряд процессов, происходящих на молекулярном уровне.

### 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ СНИЖЕНИЯ АКТИВНОСТИ МЫШЦ НА ОРГАНИЗМ

Главный удар при гипокинезии и гиподинамии наносится по мышечной системе. Как видно из всего изложенного, длительная гипокинезия резко снижает работоспособность и выносливость мышц к динамической и статической работе; происходят отчетливые изменения регуляции и координации движений. Резко снижается тонус мышц. Детальный анализ характера возбудимости и сократимости мышц показал их количественные и качественные изменения. Существенно изменяется биоэлектрическая активность мышц. Все это происходит одновременно с уменьшением массы и объема мышц, выполняющих как сложные акты движений (стояние, ходьба, бег), так и самые элементарные нарушения обусловлены выражено выраженными функциональными нарушениями обусловлены выраженными морфологическими изменениями; страдает непосред-

ственно рабочий аппарат мышц, мышечные волокна. Возникают нарушения структур, обеспечивающих основные энергетические процессы, изменяется транспортная система в мышцах и система регуляции их деятельности. Углубленные ультраструктурные и биохимические исследования показывают, что страдают внутриклеточные органеллы и возникают явные перестройки на молекулярном уровне. Естественно, при этом возникает важный вопрос. В какой мере изменения, происходящие в мышцах, могут сказаться на общем состоянии организма и на других важнейших его системах и каков основной механизм этих изменений?

Яркое клиническое описание действия на организм здорового человека длительной гипокинезии, от 49 до 120 сут, приведено в серии обстоятельных работ (Парии В. В. и др., 1970; Крупина Т. Н. и др., 1967; Крупина Т. Н., Тизул А. Я. и др., 1977; Сорокин П. А. и др., 1969; Генин А. М. и др., 1969; Панов А. Г. и др., 1969, и др.). Клиническая картина при гипокинезии довольно полиморфна и выражается прежде всего в резкой общей астенизации организма, в снижении его реактивности. Среди изменений нервной системы можно выделить следующие синдромы: астено-невротический синдром, вегетососудистую дисфункцию, общее снижение иммунной реактивности. Полиморфизм клинических проявлений имеет определенную этапность в своем развитии и формируется по мере нарастания сроков пребывания в постели в отчетливые клинические симптомы и синдромы. Уже на 2—3-и сутки гипокинезии у обследуемых могут появляться тупые боли в пояснице и мышцах спины, неудобство лежания. С 4-го дня возникает слабость, проходящая к 9—10-му дню опыта. Появляется желание двигаться, встать с постели, возникает тяжесть в голове, иногда головные боли, плохой чуткий сон. Обостряется чувство восприятия окружающих событий, частая беспричинная смена настроений. После первичных реакций в течение 7—10 дней наступает как бы некоторое привыкание и успокоение, к концу 30—40-х суток астенизация постепенно нарастает; усиливается раздражительность, повышается утомляемость при чтении, ощущение тяжести в голове усиливается. Иногда проявляются и более резкие нарушения неврологического характера в виде развития межполушарной асимметрии. При 70-суточной гипокинезии развился синдром «правосторонней пирамидной недостаточности» у всех обследуемых, но в разные сроки — от 20 до 46-го дня гиподинамии. Появилось и некоторое привыкание к гипокинезии. Через 1—2 мес отдельные обследуемые отмечали апатию и нежелание двигаться. При осмотре всегда наблюдалась бледность кожи и видимых слизистых оболочек. Снижение реактивности проявлялось в развитии катаральных состояний верхних дыхательных путей: появлялись риниты, бронхиты, у одного обследуемого развил-

ся отит; усиливался карнес зубов, у 2 из 16 обследуемых развился флегмонный аппендицит (Сорокин Н. А. и др., 1969; Панов А. Г. и др., 1969).

По данным В. В. Парина и соавт. (1970), Т. Н. Крупной и соавт. (1970, 1977), в 120-суточном опыте у 10 обследуемых наблюдались выраженные изменения со стороны центральной нервной системы, которые проявлялись в виде двух клинических синдромов: вегетососудистой дисфункции и резкой нервно-психической астенизации. Изменялась реактивность и иммунобиологическая резистентность организма (снижался протердин крови, лизоцим слюны и желудочного сока, падала фагоцитарная активность лейкоцитов). Эти изменения имели клиническое проявление в виде возникновения выраженных аллергических реакций на неспецифические раздражители (антипириин, синий Эванса, йод гилуран и др.).

Ранним выражением гипокинезии явилось изменение системы гемокоагуляции, выразившееся уже с 15-х суток отчетливым повышением тромбообразующих свойств крови, достигавшим максимума к 70-м суткам опыта и приведшим к развитию у 2 обследуемых претромботических осложнений.

При 120-суточной гипокинезии изменялся белковый обмен: развивалась атрофия мышц. Возникли существенные изменения и в водно-минеральном обмене. Отмечались потери воды, прогрессирующее усиление экскреции кальция. Нарушался жировой обмен, возрастали общие липиды, холестерин и липопротенды.

Выраженные изменения наблюдались со стороны сердечно-сосудистой системы. Резко снижалась ортостатическая устойчивость, вплоть до развития коллапса и нарушения функции сердца. Резко ухудшалась переносимость физических нагрузок, что выразилось в изменении ряда показателей ЭКГ и понижении артериального давления. Отмечались определенные изменения кровоснабжения мозга, нарушения микроциркуляции, изменения нервно-мышечной возбудимости, сниженные мышечного тонуса, нарушения трофики тканей и снижение ЭМГ на стандартные усилия.

Как видно, резкое и весьма длительное снижение функции мышц давало яркую и разнообразную картину общих нарушений в организме.

После гипокинезии испытуемые не могли первое время стоять и ходить или ходили с палкой и костылем. С трудом вставали, испытывали головокружение, резкие боли в ногах, резкую слабость, одышку, выраженную утомляемость, потливость. Были бледны, раздражительны и крайне резко ослаблены. По сути дела они были недееспособны не только к обычной работе, но и к совершению ряда целенаправленных актов (убрать кровать, перенести предмет, наклониться и поднять что-либо, просто пройти по прямой линии и т. д.). Восста-

новление шло постепенно, большинство гипокинетических расстройств прошло примерно к концу 2-го месяца восстановительного периода. Дольше всего держались явления вегетососудистой дисфункции, астенизация организма и снижение вестибулярной устойчивости. Отдельные симптомы у некоторых испытуемых, такие, как боли в мышцах ног, пастозность тканей стоп, появление периодов общей слабости и др., сохранялись иногда до 5 мес.

Как видно, отсутствие должной работы мышц в длительные сроки оказывало разнообразные и весьма серьезные изменения. В чем же могла быть связь между функцией мышц и рядом систем организма? Попытаемся рассмотреть некоторые общие механизмы влияния со стороны прежде всего главного звена в патогенезе всех этих расстройств — влияния резкого ограничения мышечной деятельности. Работами М. Р. Могендовича и ряда его многочисленных сотрудников (1957—1972) была сформулирована концепция моторно-висцеральных рефлекторных влияний, включающая условные и безусловные реакции. Она отражает одно из важнейших общих звеньев сложных механизмов целостной интегративной деятельности организма. Существуют двусторонние проводящие и ассоциативные пути, связывающие моторные и вегетативные центры на разных уровнях нервной системы, начиная от спинного мозга и до коры больших полушарий. Было доказано, что проприорецепция с мышц при их активной деятельности является мощным источником, поддерживающим постоянный достаточный уровень трофики почти всех органов и систем: сердца, сосудов, легких, почек, печени и др., в том числе самого мозга и высших центров эндокринной регуляции. Проприорецепции работающих мышц принадлежит особая, генеральная роль в системе рефлекторной трофики всего организма. Постоянная мышечная активность жизненно необходима не только для нормальной функции большинства систем органов, т. е. эффекторам как таковым, но и центральной нервной системе. Интересно, что именно к моторному анализатору сходятся и конвергируют все корковые афферентации, не только проприоцептивные, но и вся остальная — экстерорецепция и интерорецепция. Поэтому здесь, в коре, и находится высший уровень взаимной регуляции всех важнейших систем организма. Отсюда ясно, что описанные выше полиморфные клинические нарушения со стороны центральной нервной системы при гипокинезии у человека хорошо могут быть объяснены отсутствием постоянной и систематической стимуляции со стороны прежде всего проприорецепторов обездвиженных мышц.

Как было показано М. Р. Могендовичем и сотрудниками (1957—1972), К. Л. Гейхман и многими другими, по-видимому, нет ни одной вегетативно-висцеральной функции, которая

не подчинялась бы в той или иной мере закономерным рефлекторным влияниям с рецепторов мышечно-суставного аппарата, т. е. моторно-висцеральной регуляции. К ранее известным рецепторам, управляющим деятельностью внутренних органов — экстероцепторам и интероцепторам, эти авторы добавляют еще один, а именно проприоцепторы мышц. Могучим потоком вливаются проприоцептивные импульсы по нервам в центральную нервную систему от спинного мозга до коры больших полушарий, распространяют свое влияние на все системы и органы тела. В этой сложной стимуляции участвуют и эндокринные железы и в первую очередь гипофиз и надпочечник. Доказано, что гормоны участвуют как промежуточные звенья в механизме моторно-висцеральных рефлексов, осуществляющих полноценную регуляцию внутренних органов. М. Р. Могендович (1961, 1972) специально рассматривает вопрос о снижении рецепции с мышц и отрицательное влияние на ряд систем и органов гипокинезии с позиции ослабления и даже снятия моторно-висцеральных стимулов на сердечно-сосудистую систему, на функцию внешнего дыхания, водно-солевой обмен и функцию почек.

Следовательно, ограничение движения и снижение функции мышц непременно приведет к снижению потока проприоцептивных влияний на многие вегетативные функции ряда органов. Отсюда становится яснее одна из важнейших сторон гипокинезии — ее многогранное отрицательное влияние на многие системы. Следовательно, и это крайне важно, существует **важнейший рефлекторный путь** связи между мышцами и центральной нервной системой и почти всеми органами. Действительно, при проведении экспериментов с длительностью от 10 до 120 сут гипокинезии происходят достоверные изменения рефлекторной регуляции многих вегетативных функций организма (Какурин Л. И., 1968; Панферова Н. Е., 1968, 1972; Панов А. Г. и др., 1969; Крупина Т. Н. и др., 1968—1977; Потапов А. Н., 1974; Коваленко Е. А. и др., 1975, и др.), а также морфологические и биохимические изменения в самых различных звеньях и на разных уровнях нейроэндокринной регуляции в организме (Горбунова А. В., 1971; Гудзь П. З., 1968; Португалов В. В. и др., 1968б, 1969а, 1974). Все эти данные показывают, что одним из важнейших механизмов в развитии нарушений при гипокинезии может явиться резкое снижение постоянной рефлекторной стимуляции основных вегетативных функций организма, обеспечивающих как транспорт, так и непосредственную регуляцию разных видов метаболизма в органах и тканях. Ослабление моторно-висцеральной стимуляции и приводит к той ситуации, когда процессы катаболизма начинают преобладать над процессами анаболизма. Возникает многогранная и своеобразная клиническая картина гипокинезии и гиподинамии.

Необходимо обратить внимание на еще один аспект проблемы. В физиологии давно признаны как классические понятия возбуждения и торможения той или иной системы и прежде всего центральной нервной системы. Вместе с тем значительно меньше уделялось внимание третьему состоянию, когда нет ни возбуждения, ни активного процесса торможения, а просто отсутствует или резко ослаблен процесс и торможения, и возбуждения. Разностороннее изучение этой проблемы — дефицита раздражения и возбуждения было проведено Г. М. Сорохтиным и его сотрудниками (1967, 1969). Было показано, что отключение или резкое снижение активирующего влияния афферентации, идущей по нервам в центр, приводит к пассивной гиперполяризации нейронов. Дефицит возбуждения при гипокинезии длительно возникает прежде всего со стороны потока афферентных влияний, идущих от проприорецепторов, бездействующих мышц, от механорецепторов, от баро- и хеморецепторов сердца и сосудов и из многих других органов.

Обездвиживание — это выпадение и ограничение эфферентной импульсации, обратных проприоцептивных импульсов, снижающих нервный тонус кортикоспинальных и экстрапирамидных нейронов, альфа- и гамма-мотонейронов, клеток ретикулярной формации, гипоталамуса с его нервными и гуморальными воздействиями на железы внутренней секреции. Фон информации человека в условиях гипокинезии беден и монотонный для всех контактных и дистантных анализаторов. Продолжающийся изо дня в день дефицит возбуждения мышц снижает тонус всех центров анимальной и вегетативной нервной системы, эндокринной стимуляции. В этих условиях, по мнению Г. Н. Сорохтина (1969), возникает резкий дефицит из важных звеньев в поддержании функций при гипокинезии наряду с другими мероприятиями он рекомендует проводить антихолинэстеразную терапию (внутримышечно, в индивидуальной дозировке вводить эзерин, прозерин и другие антихолинэстеразные препараты до степени выраженной парасимпатической реакции).

Далее Г. Н. Сорохтин (1969) считает, что при длительном постельном режиме дефицит возбуждений и раздражений может вызвать «тяжелую акинетическую болезнь» вынужденно-справочниках, но она, бесспорно, есть. Исходя из этого, постельный режим хотя и абсолютно показан при свежих мозговых инсультах, инфарктах миокарда, травмах после больших операций и многих других болезнях, но он обязательно должен строго дозироваться. Вынужденная постельная акинезия или гипокинезия, предписанная медицинскими показаниями, полностью и давно ими оправданная, одновременно при ес

передозировке выявляет свою обратную сторону в виде суммирующего дефицита афферентного и эфферентного возбуждения. Постельный режим, как и все лечебные средства, должен иметь строго регламентированную дозировку при тех или иных видах патологии. К сожалению, этого еще нет, и клиника пользуется обычно в подавляющем большинстве случаев чисто эмпирическим опытом, еще не зная точно, как влияет гипокинезия, если она достаточно продолжительна, даже на здорового человека.

Таким образом, ясно, что главный удар, наносимый мышечной системе организма при гипокинезии, имеет широкую и тесную связь с главными регуляторными механизмами, т. е. с нервной, эндокринной и медиаторной системой, и оказывает влияние на функции многих жизненно важных систем организма.

Функция скелетных мышц тесно связана с активными движениями различных частей скелета. П. Ф. Лесгафт (1880) в экспериментах и наблюдениях над больными установил, что «кости развиваются тем сильнее во всех своих размерах, чем больше деятельность окружающих их мышц: при меньшей деятельности со стороны этих органов они становятся тоньше, длиннее, уже и слабее».

Анатом Wolf J. (1892) доказал прямую зависимость строения кости, ориентации ее структурных элементов и массы составляющего ее вещества от силы и направления механической нагрузки. Оказалось, что деформирующая сила вызывает такое изменение в строении кости, которое необходимо, чтобы наиболее адекватно противостоять этой силе. Влияние длительной мышечной нагрузки или ее снижения на формообразование и внутреннюю организацию кости отражено в ряде исследований (Долго-Сабуров Б. А., 1930; Привес М. Г., 1951, 1964; Крылов Н. В., 1956, и др.).

У физически развитых людей рельеф кости выражен сильнее, толще компактный слой и больше трабекул губчатого вещества. При снижении функциональной активности, наоборот, рельеф костей сглажен, отсутствует систематичность в расположении трабекул губчатого вещества. Усиление нагрузки на конечности крыс и растущих щенков приводит к укорочению костей и их деформации, причем эти изменения носят приспособительный характер (Бунак В. В., 1956). Автор считает, что ростковая зона не реагирует на изменения статической нагрузки, в то время как натяжение волокнистого слоя надкостницы в ответ на мышечное напряжение стимулирует образование и минерализацию костной ткани со стороны субпериоста. Mateeff D. и соавт. (1970) показали, что гипокинезия ингибирует развитие костей, снижает толщину и плотность компактной структуры. Давно уже была установлена не только влияет на остеогенез в участке прикрепления мышц, но и распространяется при помощи шарпеевских волокон на весь диафиз (Weidenreich F., 1930).

Однако вопрос о значении снижения функциональной нагрузки на изменение роста костей в длину еще до конца не изучен. Более определенные данные получены о влиянии мышечного напряжения, и, в частности, действия гипокинезии на уменьшение толщины костей (Воложин А. И., 1977).

В настоящее время уже есть ряд данных, доказывающих, что снижение двигательной активности или уменьшения афферентных влияний с мышц и нервов приводит к изменению массы и структуры костной ткани. Тенотомия и гипсование задних конечностей у кролика приводит к быстро развивающейся атрофии и снижению массы костей (Baastrup Ch., 1923). Установлено также, что в ранний период иммобилизации усиливается как резорбция, так и образование костей: в более поздние сроки эти процессы ослабевают и уравниваются (Heape R. P., 1962). Как показали Г. П. Быков, В. Н. Смирнов (1970), гипсование задней конечности кролика вызывает атрофию кортикального отдела пяточного бугра в области прикрепления ахиллова сухожилия. В этих случаях атрофический процесс сопровождался в основном остеокластическим типом резорбции костной ткани обездвиженных конечностей. При 120-суточной гипокинезии в клетках у крыс в дистальной трети голени не обнаружены изменения структуры костной ткани, но планметрический анализ поперечных срезов большеберцовой кости показал относительное уменьшение толщины кортикальной пластинки.

Интересные результаты были получены при 2-месячной гипокинезии у обезьян. В позвонках у них сокращались размеры и число трабекул, нарушалась их ориентация, уменьшалась толщина компактной пластины позвонка. В местах прикрепления мышц и сухожилий усиливалась резорбция костной ткани и образовывались многочисленные сосудистые каналы (Kazarian L. et al., 1968). Показано также, что при различных способах иммобилизации конечностей собак и крыс форма поперечных срезов диафизов большеберцовой кости изменяется от треугольной до круглой (Gillespie J. A., 1954).

Весьма важным моментом является экспериментальное доказательство того, что ведущим стимулом роста кости в длину является ее опорная функция, с которой связано продольное давление силы тяжести тела на эпифизарные отделы трубчатых костей (Жданов Д. А., 1965). Остеогенная функция камбиального слоя надкостницы также активизируется мышечной тягой. Д. А. Жданов считает, что при сокращении мышц происходит смещение надкостницы по отношению к компактному веществу, и это периодически способствует остеогенезу и росту кости в толщину. Этим и объясняется торможение опозиционного роста кости после устранения мышечной тяги. В работе М. Г. Привес (1964; 1964а) отмечается, что рост кости стимулируется не просто растягиванием надкостницы, а связан с

механическим раздражением — возникновением свособразного соматовисцерального рефлекса, приводящего к рефлекторной гиперемии сосудов кости. На значение сосудов в процессе роста кости при нагрузке указывает и тот факт, что костная перестройка осуществляется в основном в зоне сосудистого русла. Ряд авторов считает, что в изменении размеров и структуры кости при различной мышечной активности играет роль нарушение кровообращения (Brookes M., 1960). Этот автор связывает остеопороз при выключении функции мышц с нарушением васкуляризации кортикального слоя кости. По мнению М. Г. Привеса (1951, 1964), это обусловлено общностью сосудов мышц и костей, составляющих единую систему кровообращения конечностей, и выключение или снижение мышечной функции, что вызывает ослабление циркуляции крови и отражается на развитии костей.

Заслуживает специального внимания тот факт, что при снижении нагрузки на кости не только уменьшаются их размеры и особенно толщина, но меняется и микроархитектоника костной ткани (Сиповский П. В., 1961). Ослабление мышечной деятельности приводит к истончению компактного слоя трабекул губчатого вещества и сужению трубчатых костей в их середине с образованием тонкой «тални». Доказано, что силовые компоненты деятельности мышц при их активной работе определяют особенность строения данного участка кости. В. В. Бунак и Е. А. Клебанова (1960) полагают, что кость развивается преимущественно по направлению тяги и перпендикулярно плоскости давления, т. е. по основным механическим осям, которые являются одновременно и осями направления роста костных трабекул или плотной массы кости.

Таким образом, отчетливо видно, что между функцией мышц и размерами, толщиной и строением кости есть тесная связь. Отсюда можно полагать, что при гипокинезии и гиподинамии влияние мышц на кости ослабевает, и они могут менять и размеры, и свою структуру.

Однако эти логические предположения должны быть подтверждены прямыми исследованиями. При рассмотрении главного звена в патогенезе действия на организм человека длительной клиностатической гипокинезии так же, как и невесомости, нами было обращено внимание на важнейший физический параметр, суть которого заключается в том, что при действии на организм либо силы тяжести в продольном направлении к оси тела, либо сил мышечного сокращения во всех деленные деформации структур. В костных структурах они могут быть совсем небольшими и измеряться миллиметрами, микронами или даже долями микрона. Однако этих деформаций достаточно для того, чтобы вызвать те или иные смещения, натяжение и сдавления элементов ткани друг по отно-

шенно к другу. Это в свою очередь приводит к возникновению определенных потоков афферентации, которые являются стимулом к интенсификации ряда трофических процессов, а при снятии деформации — к их ослаблению (Коваленко Е. А., 1971; 1973; 1974; Коваленко Е. А., Васильев П. В., 1971). Вторичным звеном здесь может возникнуть изменение микроциркуляции в надкостнице и самой кости, стимулирование синтеза белковых структур и изменения минерализации костной ткани (Коваленко Е. А. и др., 1975; Коваленко Е. А., Прохончуков А. А. и др., 1970).

В этой связи заслуживает внимания и тот факт, что построение структуры кости контролируется генетическими факторами (Mawdsley R., Harrison C. A., 1963).

Однако первичным стимулом для этих факторов, как и для изменения кровоснабжения, нервной и эндокринной регуляции обменных процессов, по-видимому, является наличие потока афферентной информации с нагруженных силами тяжести или мышечным сокращением и деформированных участков костной ткани и особенно надкостницы. По-видимому, нельзя также исключить и наличие своеобразного вида рефлексов моторно-перниостального типа. Нам не известно еще прямое доказательство наличия таких рефлексов, но на основании работ М. Г. Привеса (1964) можно думать об их существовании. Естественно, все эти влияния при длительной гипокинезии резко ослабевают и приводят к изменению массы, размеров и структуры кости.

## 1. ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ СВОЙСТВ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ

**Изменение веса и роста костной системы.** Ряд исследователей, изучавших влияние длительной гипокинезии, установили, что одновременно со снижением общей массы тела, существенным уменьшением массы мышц происходит и уменьшение массы костей. Это наблюдалось и нами в комплексном эксперименте с гипокинезией в течение 120 сут. Общая масса тела у контрольных крыс в среднем составила 343, а у гипокинетических она была всего 219 г. Масса тушки крыс (мышечной и скелет) в контроле составляла 181 г, а после 120 дней гипокинезии 111 г; масса мышц — 160 г в контроле и 93,9 г в опыте. Масса костей составила 56,4 г в контроле и в 42,8 г в опыте ( $P < 0,05$ ) (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975). Видно, что происходило достоверное и выраженное снижение массы костей. В. И. Лобачик (1970) нашел у крыс через 60 сут опыта снижение массы скелета на 11,5%, а мускулатуры до 30,4% по сравнению с контролем.

В обстоятельной работе А. И. Воложина (1977) также была изучена динамика снижения массы костей у крыс при ги-

покинезии. За 30 сут опыта масса бедренной и большеберцовой кости снизилась на 15—20% по сравнению с контролем. Интересно, что снижалась масса, хотя и значительно меньше нижней челюсти и даже зубов. При более длительной 60-суточной гипокинезии, на фоне резкого отставания роста и общей массы тела у обездвиженных крыс происходило достоверное отставание массы большеберцовой кости и бедренной кости, лопатки и значительно меньшее отставание массы теменной кости, нижней челюсти и резцов.

Во всех этих случаях наблюдалось весьма значительное отставание общей массы тела за счет мышц и поэтому относительная масса костей скелета, т. е. отношение массы костей к общей массе тела, могла и увеличиваться. Иными словами, происходило не пропорциональное отставание массы различных частей тела. В опытах И. А. Воложина (1977) на кроликах при 30-суточной гипокинезии были получены аналогичные результаты. Эти данные интересны тем, что у кроликов, как правило, при создании искусственной гипокинезии не бывает, как у крыс, стрессорной реакции, а следовательно, нет и ее влияния на метаболизм в костной системе. Оказалось, что у кроликов достоверно снизилась масса пяточной, плечевой, большеберцовой и бедренной костей и недостоверно снижалась масса теменной кости, позвонков, резцов и моляров. Относительная масса за счет общего отставания массы тела на 30% у перечисленных костей был выше у обездвиженных кроликов. Здесь обращает на себя внимание, что больше отставала масса именно тех костей, которые принимают участие в движениях тела и несут основные силовые нагрузки массы тела. Это важная закономерность, и она, как правило, прослеживается и в других опытах (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975).

Измерения величины костей при гипокинезии в течение 20, 40 и 60 сут у крыс, по данным А. И. Воложина (1977), показали уменьшение кортикального слоя диафиза бедра в переднезаднем направлении на 6—11%, а через 100 сут гипокинезии на 25,9% ( $P < 0,02$ ) по сравнению с контролем. Со стороны боковых поверхностей диафиза бедра был тоньше на 40-е и 60-е сутки опыта на 18,4 и 22,6% по сравнению с контролем (А. И. Воложин, 1977). После 30 сут гипокинезии длина трубчатых костей у кроликов была незначительно меньше (на 2—3%), чем в контроле. Толщина кортикального слоя уменьшилась на 14,2% ( $P < 0,01$ ), а ширина костномозгового канала не изменилась. Уменьшилась и площадь компактного вещества кости на 11,8% ( $P < 0,01$ ), что говорит об уменьшении объема компактного вещества всего диафиза. В плечевой кости этих же кроликов кортикальный слой был тоньше, чем в контроле на 10% ( $P < 0,01$ ). Ширина костномозгового канала в этой кости под влиянием гипокинезии увеличилась, а пло-

щадь компактного слоя уменьшилась на 5%. Кортикальный слой диафиза большеберцовой кости у обездвиженных кроликов был на 19,2% тоньше, чем в контроле ( $P < 0,01$ ), а площадь кортикального слоя снижалась на 10,6%. Наибольшее истончение кортикального слоя, как правило, происходит в средней части диафиза, а не в его метафизарных отделах. У этих же кроликов длина пяточной кости была на 3,3% меньше, чем в контроле ( $P < 0,05$ ). Обычно при гипокинезии происходит увеличение диаметра костномозгового канала. Это также сказывается на уменьшении общей площади кортикального слоя и компактного вещества кости. Таким образом, видно, что гипокинезия приводит к явному уменьшению абсолютной массы костей, к уменьшению их роста, некоторому снижению размеров и большему снижению толщины компактного вещества, несущего основную нагрузку кости при движениях и опорных функциях.

**Изменение плотности костей.** Архитектура и состав костной ткани идеально соответствует опорной функции скелета и обеспечивает ему высокую прочность. Кость обладает высокой плотностью. Своеобразие структуры кости заключается в правильности ориентации коллагеновых волокон вдоль длинной оси кости и в строго упорядоченном расположении кристаллов минерального вещества этой ткани. В кости содержится минеральных компонентов 60%, органических веществ 30% и только 10% воды. Органические вещества кости почти полностью представлены белком — коллагеном (95%) и 5% составляют другие соединения (Касавина Б. С., Торбенко В. П., 1972).

У взрослого человека в скелете сосредоточено до 1200—1400 г кальция, 530 г фосфора и 11 г магния. Как показали рентгеноструктурные исследования, минеральная фаза костной ткани состоит из мельчайших кристаллов гидроксиапатита (Касавина Б. С., Торбенко В. П., 1972). Именно это вещество и создает твердость костной ткани. Поверхность кристаллов гидроксиапатита в 1 г костной ткани составляет 130—260 м<sup>2</sup>, а во всем скелете до 2 км<sup>2</sup>, и эта поверхность принимает активное участие в обмене ионами кальция и другими веществами с окружающей их средой. Иными словами, в костях, несмотря на ее кажущуюся инертность, непрерывно протекают интенсивные процессы выхода ионов кальция или обходят их диффузии и обновление структуры кости. При этом следует различать часть структуры кости с быстрообмениваемым кальцием и часть с медленным — весьма инертным обменом кальция, белка и фосфора (Faugman V. et al., 1968; Vaughan G. H., 1970).

Таким образом, плотность кости и, в частности, ее оптическая плотность зависят в основном от количества кальция, содержащегося в кристаллах гидроксиапатита. При длитель-

ной гипокинезии рентгенографически обнаружено снижение оптической плотности костей (Бирюков Е. Н., 1968; Красных И. Г., 1969; Donaldson Ch. L. et al., 1969, 1970; Hulley S. et al., 1970, 1971, и др.). Обычно в этих случаях оценка минеральной насыщенности отдельных участков скелета проводится по рентгенограммам с помощью фотометрии. Измерение оптической плотности рентгеновского изображения костной ткани сравнивается с плотностью алюминиевого клина — эталона плотности, помещенным на каждой рентгенограмме. Е. Н. Бирюков (1968) установил, что после 15-суточного пребывания в постели минеральная насыщенность пяточной кости снизилась на  $6,1 \pm 0,87\%$ . В аналогичном эксперименте той же длительности Р. В. Маск (1965) отмечает уменьшение минеральной насыщенности в пяточной кости от 7,4 до 9,8%. Как видно, данные близки и важно, что даже через 2 нед уже успевает происходить изменение плотности кости.

Интересно, что снижение оптической плотности возникает не только в пяточной кости, с которой при гипокинезии в постели была снята опорная нагрузка, но и в проксимальном диафизе первой фаланги, среднего луча кисти в пределах от 2,7 до 7,8%.

Следовательно, при гипокинезии процессы деминерализации развиваются не только непосредственно в тех участках скелета, которые испытывают наибольшие нагрузки, например в пяточной кости, но распространяются на всю костную ткань в целом, хотя наиболее ярко и проявляются в местах, испытывающих наибольшие нагрузки в обычных условиях жизни.

В более продолжительной, 30-суточной гипокинезии у обследуемых происходило уменьшение уровня минерализации костной ткани в среднем на 7,4% (от 5,2 до 9,5%). К 60-м суткам уровень оптической плотности уменьшился еще более, в среднем на 10,3% (от 8,9 до 12,7%). Как видно, в основном все изменения происходят в первые 30 сут периода гипокинезии. Комплекс физических упражнений, выполняемых в постели, во второй серии опытов уменьшал падение оптической плотности пяточной кости в среднем до 5,2% (от 4 до 6,6%) на 60-е сутки гипокинезии. Во время 70-суточной гипокинезии в постели И. Г. Красных (1969) в центральном сегменте пяточной кости измерял оптическую плотность по 65—75 точкам, суммировал их и брал средние величины. Кроме того, он определял плотность первой фаланги V пальца по 20 точкам. Оптическая плотность пяточной кости снизилась на 10,3—13,4% (в среднем на 11,85%), а в первой фаланге V пальца на 6,7—7,1 (в среднем на 6,9%). Даже через 40 сут после этого опыта минеральная насыщенность пяточной кости еще не восстановилась и была на 5,4% ниже, чем до опыта, а в фаланге пальца на 2,8%. Использование в одной из серий этого

70-суточного опыта фармакологических средств (стимуляторов сердечно-сосудистой системы), но без физических упражнений не давало изменения минеральной насыщенности кости. Плотность пяточной кости как и в первой серии за 70 сут снизилась на 10,2—10,4%, а в фалангах пальца на 3,6—5,2%, т. е. данные были почти такими же. Вместе с тем в тех сериях опыта, где лежа в постели в течение 70 сут применялся комплекс физических упражнений на велоэргометре и тредбане, деминерализация пяточной кости составила всего 2,2—4,6 (в среднем 3,3%), а в фаланге V пальца была выше, чем в пяточной кости—7,5—9,3 (в среднем 8,4%). Данные этого эксперимента весьма убедительны. Они прямо показывают роль не только снятия статических нагрузок на кости при горизонтальном положении тела, но также и значение ограничения активных динамических движений ногами для выраженности снижения оптической плотности кости.

По расчетам И. Г. Красных за весь период 70-суточной гипокинезии организм терял в среднем 110—120 г фосфорно-кальциевых солей (из общего количества 1200—1300 г.). Потеря такого количества солей еще не может считаться угрожающей для опорно-двигательного аппарата. У больных, длительно находящихся в положении лежа, декальцинация в отдельных костях может достигать 50—60% (Касавина Б. С., Торбенко В. П., 1972). При такой декальцинации действительно уже может возникнуть ряд серьезных симптомов, указывающих на нарушение опорно-двигательного аппарата вплоть до искривления кости и их переломов.

Во время наиболее длительного эксперимента с пребыванием людей на постельном режиме в течение 9 мес было установлено, что до 30 сут минеральная насыщенность пяточной кости начинала меняться; к концу 60-х суток она снизилась в среднем на 6,6% (с большими индивидуальными колебаниями от 0,2 до 14%) по сравнению с исходным уровнем. В среднем обследуемые теряли в месяц 0,5% всего кальция скелета; наибольшие потери были к 35—50-м суткам. Далее наблюдалась стабилизация выведения кальция и оптической плотности пяточной кости. Полная нормализация минеральной насыщенности кости наступала только через 4—6 мес после 9-месячной гипокинезии (Hulley S. B., Vogel G. M., 1970, 1971; Donaldson Ch. L. et al., 1970). Эти данные интересны не только из-за длительности самого опыта, но и потому, что получены не методом рентгенофотометрии, а более точным методом гамма-денситометрического определения минеральной насыщенности костей у человека. Правда, количество обследуемых здесь было мало, всего 3 человека. Все эти результаты, как и исследования Р. В. Маск (1965), определенно говорят об усиленном выходе кальция из основных его депо в костях.

Ограничение двигательной активности у 10 человек в постели в течение 120 сут к концу опыта в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза увеличивало выведение кальция с мочой (Парин В. В. и др., 1970; Крупина Т. Н. и др., 1970). На эту же закономерность при разных сроках гипокинезии (от 10 до 120 сут) указывают многие авторы (Бирюков Е. Н., 1968; Козыревская Г. И., 1970; Кротов В. П., 1977, и др.).

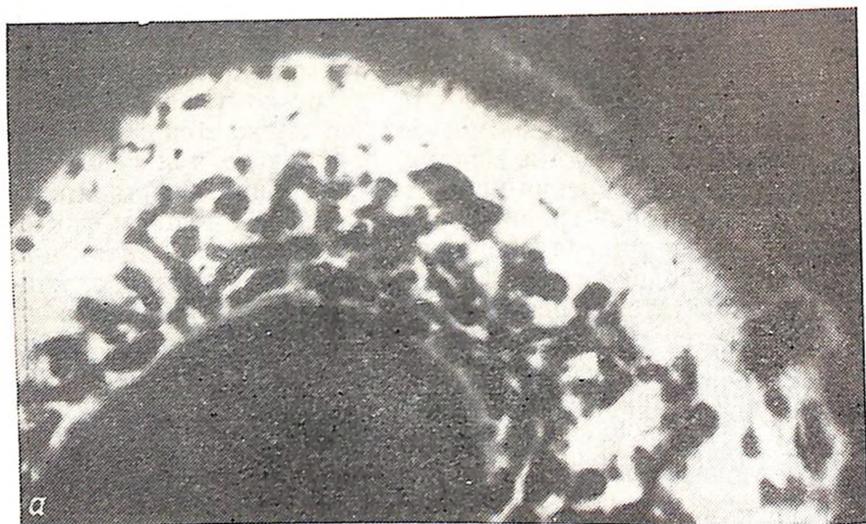
Специально проведенное изучение физических свойств кости при гипокинезии, проведенное А. И. Воложиным (1977) на крысах, кроликах, собаках, показало ряд интересных деталей. Гипокинезия у крыс вызывает отставание роста, массы, уменьшение объема, плотности, зольности и минеральной насыщенности целой кости и их эпифиза. Однако в компактном веществе диафиза, напротив, происходили противоположные изменения — увеличение содержания в нем зольного остатка и минеральной насыщенности микроструктур кортикального слоя, особенно со стороны субпериоста. Изменения минеральной насыщенности микроструктур и костной ткани не всегда совпадают. У крыс и собак минеральная насыщенность распределяется неравномерно в разных зонах стенки диафиза длинных трубчатых костей. Наиболее минерализована интермедиарная и субпериостальная зона, а субэндостальная зона в меньшей степени. Со стороны субпериоста происходит рост и новообразование костной ткани. Она имеет здесь более низкую степень минерализации, а в субэндостальной зоне преобладают процессы резорбции и низкая минерализация связана с убылью фосфорно-кальциевых солей в связи с перестройкой костной ткани. В интермедиарной зоне присутствует наиболее стабильная при метаболизме высокоминерализованная микроструктура. Гипокинезия вызывает торможение развития эндостального слоя, имеющего значительный объем костномозгового пространства. Стенка трубчатой кости становится тоньше. Минеральная насыщенность субпериостального слоя представлена большим количеством незрелой костной ткани и имеет самые низкие величины минерализации. Поэтому ее дальнейшая минерализация осуществляется легче, чем в высокоминерализованном центральном слое диафиза костей. А. М. Воложин (1977) полагает, что увеличение степени минерализации утонченного слоя стенки диафиза, его микроструктур на фоне общего снижения минерализации связано не с усилением резорбции кости, а с угнетением остеогенеза и снижения скорости обновления фосфорно-кальциевых солей в минеральной фазе костной ткани. Автор считает, что при гипокинезии увеличивается средний показатель минерального насыщения микроструктур костной ткани вследствие торможения деминерализации стабильной фазы кости, угнетения нового образования костной ткани и, вероятно, увеличения длительности существования микроструктур, которые стремятся к до-

стижению максимальной степени минерализации. Сочетание в эксперименте гипокинезии и особенно гиподинамии (вызванной ампутацией стопы) приводит к резкому торможению остеогенеза. При гиподинамии больше снижается минеральная насыщенность костной ткани, чем только при гипокинезии в результате усиления процессов резорбции. Функция противодействия земной гравитации является важнейшим фактором сохранения минерального компонента костной ткани при ограничении подвижности. Однако эта точка зрения сложилась в результате экспериментов на разных животных и не подтверждается результатами исследования на людях, когда и 30-, и 62-, и 70-суточное непрерывное пребывание в постели, но при выполнении обычных двигательных актов существенно (почти в 2 раза) снижала степень деминерализации пяточной кости и фаланги пальца (Красных И. Г., 1969; Бирюков Е. Н., 1968).

Л. И. Какурин (1968) также установил методом рентгеноденситометрии у человека к концу 62-суточной гипокинезии снижение оптической плотности пяточной кости на 10,3%. В опытах у кроликов через 90 сут гипокинезии в клетках Г. Д. Рохлин, Э. П. Левитес (1975) нашли в бедренной кости у всех 18 животных уменьшение толщины кортикального слоя. До опыта он составлял  $1,06 \pm 0,023$  мм, а после опыта  $0,79 \pm 0,026$  мм, уменьшился на 0,27 мм. Исследование оптической плотности бедренной кости обнаружил ее снижение в среднем на 14%. По мнению этих авторов, гипокинезия вызывает усиление остеопороза. Процесс идет в двух направлениях в виде уменьшения плотности кости и в виде истончения кортикального слоя, происходящего путем эндостальной резорбции. Каких-либо признаков, свидетельствующих о субпериостальной резорбции костного вещества и соответствующего уменьшения диаметра кости, эти авторы не обнаружили. Иллюстрацией этого может быть рисунок из работы А. И. Воложина (1977), хотя у этого автора была и другая трактовка найденных им фактов (рис. 26). Одной из причин остеопороза Г. Д. Рохлин и соавт. (1975) считают возможные нарушения тканевого кровотока в надкостнице и самой кости. Они нашли, что начальные проявления остеопороза могут быть выражены лишь в виде уменьшения именно плотности кости без истончения кортикального слоя.

Далее они установили, что остеопороз носил генерализованный характер, поскольку снижение плотности кости наблюдалось не только в тазовых конечностях, но и в других костях скелета — в костях таза, позвонках шейного и грудного отдела позвоночника.

Итак, в целом можно считать доказанным, что у человека и животных гипокинезия и гиподинамия вызывают снижение плотности костной ткани и ее деминерализацию.



*Рис. 26. Микрорентгенограмма шлифов диафиза бедренной кости крыс. а — контроль; б — гипокинезия — 100 сут. Ув. 100 (по А. И. Воложину, 1977; препарат И. Ш. Мурадова).*

**Изменения структуры и гистологии кости.** Приведем некоторые данные об изменении структуры и гистологии костной ткани. В работе А. И. Воложина (1977) макроструктурные изменения изучались методом анализа рентгенограмм костей крыс, находившихся в течение 100 сут в состоянии гипокинезии. На 20-й день обездвиживания не удавалось найти различий с контрольными животными. Через 40 дней у некоторых крыс определялся остеопороз костей бедра в местах прикрепления мышц и уменьшалось число костных балок в эпифизах, кортикальный слой диафиза был истончен. Через 2 мес обездвиживания изменения были аналогичны. Однако у части

крыс отмечалось более сильное утончение кортикального слоя диафиза и остеопороз большого вертела бедренной кости. Изменения в строении кости через 100 сут обездвиживания оставались примерно такими же, как и на 60-е сутки. В контроле диафиз бедренной части состоял в основном из однородной костной ткани. Остеоциты располагались без четкой ориентации, сохранялись участки незамещенной хрящевой ткани. Со стороны периоста выделялся узкий слой пластинчатой кости, отделенный от интермедиальной зоны волнистой линией склеивания. При гипокинезии на 20-е и 40-е сутки хрящевые включения отсутствовали, не отмечалось признаков формирования субпериостального слоя. После 60 сут обездвиживания в диафизах бедра значительно уменьшалось число сосудов, субэндотелиальный слой был узким, наружные генеральные пластины не выявлялись. Резко снижалось число костных клеток по сравнению с контролем. Это важная деталь, говорящая о том, что строительство структуры, а, точнее, поддержание уже не могло выполняться тем же числом функционирующих остеобластов. Через 100 сут контрольные животные имели типичное строение зрелой пластинчатой кости. Были видны широкие субпериостальные и интермедиальные слои, построенные из общих костных пластинок (рис. 27, а). Вокруг сосудистых каналов из небольших пластинок сформированы примитивные остеоны. В это же время у обездвиженных в течение 100 дней

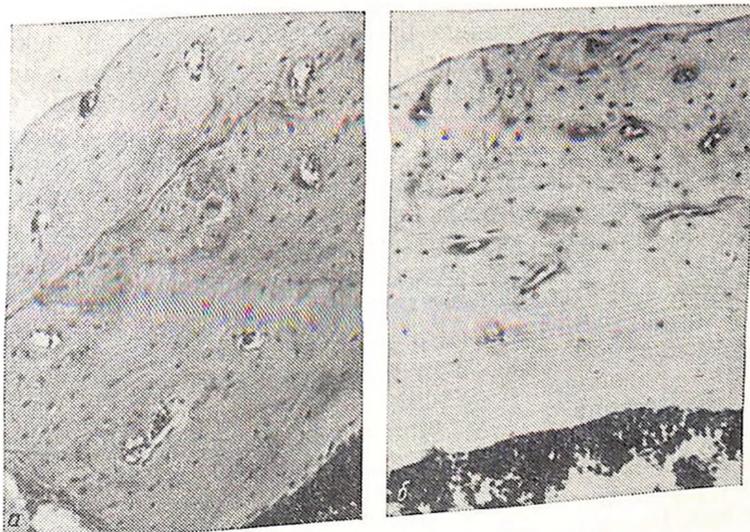


Рис. 27. Микрофотограмма.

Диафиз бедренной кости:  
 а — контрольной крысы, б — после 100 сут гипокинезии. У подопытной крысы не сформирован субпериостальный слой, уменьшено число костных клеток и сосудистых каналов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 250 (по А. И. Воложину, 1977; препарат Н. М. Мурадова).

крыс субпериостальный слой не сформирован, хорошо выражены субэндостальный слой пластинчатого строения. Число костных клеток резко уменьшено (рис. 27,б). В довольно широкой интермедиарной зоне сосуды меньшего диаметра, чем у свободно размещенных крыс.

Таким образом, картина макроструктуры кости, видимая на рентгенограммах в виде усиления остеопороза, общего уменьшения костных балок и истончения кортикального слоя, находила хорошее объяснение при изучении микроструктуры кости, когда и количество клеток, и система васкуляризации, и исчезновение субпериостального слоя кости говорило об одном и том же — о снижении возможности пластического обеспечения структуры кости.

Определенные изменения наблюдаются у кроликов и при 30-суточной гипокинезии (Воложин А. И., 1977). На рентгенограммах плечевой, бедренной и большеберцовой костей у контрольных кроликов кортикальный слой имел ровную гладкую поверхность и истончался к эпифизу. В костномозговом канале почти на всем протяжении диафиза отсутствовало губчатое вещество, спонгиоз определялся лишь вблизи эпифиза. Зона роста хорошо контурировалась, особенно в проксимальных отделах большеберцовой кости. После 30 дней гипокинезии длинные трубчатые кости кроликов несколько уменьшились в размерах, кортикальный слой был истончен по сравнению с контролем. Уменьшились размеры проксимального эпифиза бедренной кости, менее резко выступал большой вертел, линия эпифизарного хряща большеберцовой кости у некоторых животных была сужена. В пяточной кости было заметно разрежение костной ткани в области бугра, к которому прикрепляется ахиллово сухожилие и поверхностный сгибатель пальцев. На гистологических препаратах диафиза большеберцовой кости контрольных кроликов была видна зрелая пластинчатая ткань. Наружные генеральные пластины были толщиной 0,1—0,2 мм и состояли из параллельно расположенных костных пластинок, имелись мелкие остеоны диаметром 0,03—0,04 мм. Толщина внутренних генеральных пластин составляла 0,05—0,15 мм, мелкие остеоны встречались редко. Интермедиарный слой стенки диафиза был широкий (0,4—0,5 мм), преобладали крупные остеоны диаметром 0,06—0,04 мм. Остеоциты были правильно ориентированы вокруг отчетливо контурированных гаверсовых каналов (Воложин А. И., 1977).

Обездвиживание кроликов в течение 30 сут меняло эту картину. Резко уменьшалась толщина наружных генеральных пластин (до 0,05—0,03 мм), а в некоторых участках они совсем исчезли (рис. 28,в). Истончен также и средний (остеонный) слой стенки диафиза, часто появлялись деструктивно измененные остеоны и вставочные пластины; в некоторых

участках отсутствовало пластинчатое строение кости с образованием гомогенного вещества и хаотично дезориентировано расположение остеоцитов. Костные каналы не выявились, сильно деформированы каналы остеонов. В отдельных остеонах участки деструктивно измененной костной ткани заполнены кровью, которая проникала в них, по-видимому, через систему кровеносных сосудов гаверсовых каналов. Наиболее резкие деструктивные изменения определяются в остеонном слое вблизи субперióстальной зоны (см. рис. 28).

Таким образом, у кроликов после 30-суточной гипокинезии происходит явное истончение кортикального слоя за счет наружных общих костных пластин и некоторого уменьшения толщины интермедиадной зоны. Остеоны интермедиадной зоны подвергаются деформации и деструкции, в некоторых участках исчезает пластинчатое строение костной ткани. Следовательно, на кроликах удастся отметить тесную связь между макроструктурными изменениями костей, видимыми на рентгенограммах в виде уменьшения толщины и общих размеров, и изменениями, происходящими со стороны синтеза вещества костных пластин, беспорядочного расположения остеоцитов, нарушений кровоснабжения и т. д.

Весьма ценные данные были получены также и при анализе макроструктуры рентгенограмм плечевой, бедренной, большеберцовой и пяточной кости у собак, которые 6 мес находились при частичной гипокинезии. Через 3 мес гипокинезии на рентгенограммах трубчатых костей выраженного остеопороза еще не отмечалось, за исключением небольшого разрежения костной ткани в зонах прикрепления мышц. Только у 1 собаки из 4 было заметно усиление рисунка основных костных балок, по-видимому, за счет уменьшения числа мелких трабекул, в проекции костно-мозгового канала трабекулярный рисунок был ослаблен. Рентгенограммы продольных шлифов проксимальных эпифизов трубчатых и пяточных костей после гипокинезии в течение 90 сут показали, что если у контрольных собак костная ткань в местах прикрепления мышц плотна и по структуре соответствует кортикальной пластинке, то у подопытных собак она истончена и в некоторых участках имеет слоистое строение. Истончение и уменьшение числа костных балок в губчатом веществе эпифизов было отмечено только у 1 собаки этой серии (рис. 29).

После 6 мес гипокинезии в трубчатых костях собак остеопороз был отмечен уже в 3 из 6. Изменения выражались в обеднении губчатого вещества тонкими трабекулами, в связи с чем усиливался рисунок основных костных балок. Тени трабекул в проекции костномозгового канала менее заметны, чем в контроле; в местах крепления мышц отмечается остеопороз. На рентгенограммах продольных шлифов проксимальных эпифизов трубчатых и пяточных костей у 2 собак через 6 мес

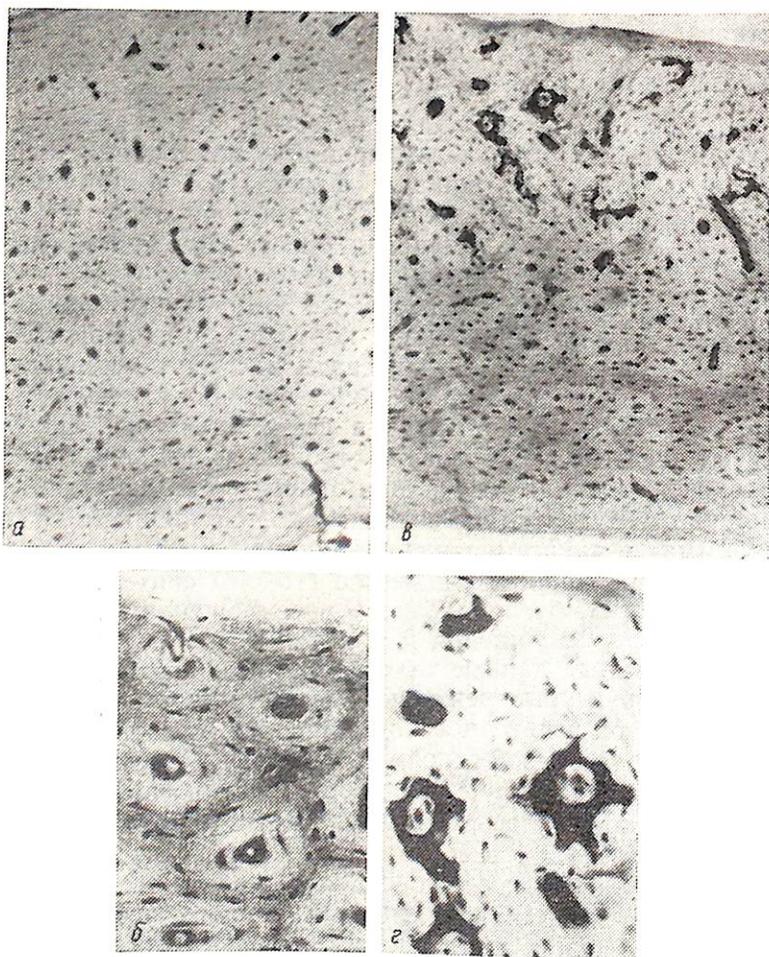


Рис. 28. Микрофотограмма.

Диафиз большеберцовой кости кролика.

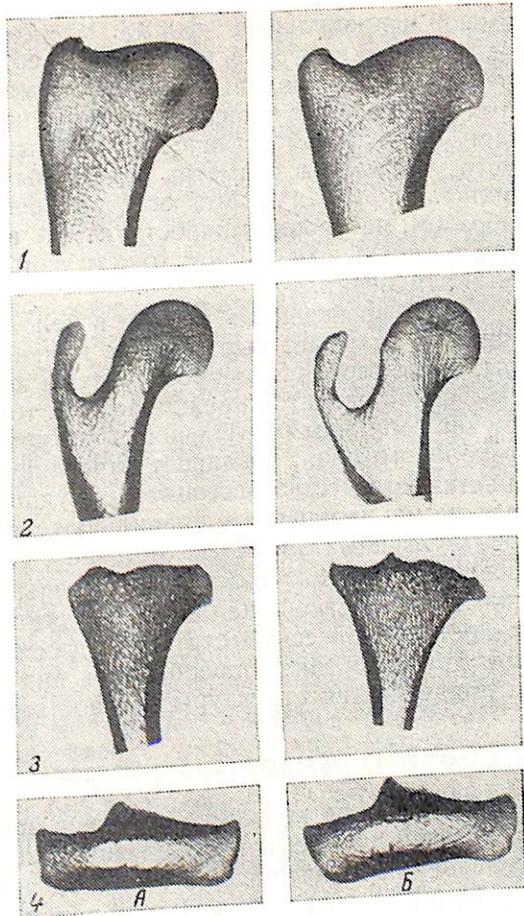
Г — контроль: а — срез через весь кортикальный слой; наружные и внутренние генеральные костные пластины и широкая интермедулярная зона. Ув. 45; б — остеоонная структура интермедулярной зоны. Фрагмент предыдущего препарата. Ув. 100.

И — после 30 дней гипокинезии: в — срез через весь кортикальный слой; истонченные наружные генеральные костные пластины, деструктивные изменения в остеоонном слое. Ув. 45; г — деструктивно измененные остеооны и дезориентация остеоцитов, фрагмент предыдущего препарата. Ув. 100. Окраска по Шморлю (по А. И. Воложину, 1977).

гипокинезии определен выраженный остеопороз, характеризующийся разрежением губчатого вещества, образованием «пустот», лишенных трабекул, истончением компактного вещества в местах крепления мышц. В целом, оценивая результаты этих опытов, автор (Воложин И. А., 1977) считает, что через 3 и 6 мес частичной гипокинезии выраженный остеопороз возник только у части животных, а у остальных было в

Рис. 29. Рентгенограммы продольных шлифов костей собак.

А — контроль; Б — гипокинезия 3 мес. На рентгенограммах при гипокинезии виден некоторый остеопороз и истончение компактного вещества в местах прикрепления мышц (по А. И. Воложину).



основном только разрежение костной ткани в местах прикрепления мышц.

Интересно было сопоставить эти сравнительно не резкие изменения макроструктуры костей у собак при весьма длительной гипокинезии с тем, что происходит на уровне микроструктуры. Эти, как и ранее описанные гистологические уникальные исследования, были проведены под руководством М. П. Павловой совместно с И. Ш. Мурадовым и И. А. Федоровым и описаны в работе А. И. Воложина (1977). Гистологическая картина показала, что в кортикальном слое длинных трубчатых костей контрольных собак различаются широкий слой наружных и узкий слой внутренних генеральных пластин, от которых в костномозговую полость отходят костные щесточки. Интермедиарная зона состоит из остеонов, преимущественно правильной округлой формы и узких вставочных пластинок. После 180-суточной гипокинезии остеоны нередко

имеют неправильную форму: между сосудистыми каналами чаще, чем в контроле, встречаются соустья. На многих препаратах костей у подопытных собак уменьшена ширина наружных генеральных пластин. В большинстве случаев ограничения двигательной активности не вызывало в костях собак резкого увеличения диаметра гаверсовых каналов. Однако правильная круглая форма остеонов резко нарушалась. Таким образом, на уровне микроструктуры в отличие от макроуровней в большей мере происходили определенные, хорошо видимые изменения.

Итак, проведенные данные в целом показывают, что гипокинезия вызывает выраженные изменения как макроструктуры, так и особенно микроструктуры костной ткани. Суть этих изменений сводится прежде всего к тому, что происходит снижение величины построения структуры костных пластин, кортикального слоя, возникает отчетливый остеопороз. Уменьшается количество остеоцитов, ухудшается обеспечение кости сосудами, нарушается правильная, четкая организация микроструктурных элементов остеонов. Все эти данные хорошо совпадают с указанным ранее уменьшением общей массы и плотности костной ткани. Можно думать, что при гипокинезии в костях процессы деструкции, дессимиляции начинают, как и в других органах, преобладать над процессами сохранения и поддержания структуры костной ткани.

## 2. ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА В КОСТЯХ

**Содержание кальция в крови и моче.** Большинство исследователей проблемы гипокинезии отмечают, что резкое и длительное ограничение двигательной активности, как правило, приводит к повышению выхода кальция из его основного депо в костной ткани и соответствующему увеличению его в крови и моче (Бирюков Е. Н., 1968; Какурин Л. И., 1968; Серегин М. С. и др., 1969; Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975; Крупина Т. Н. и др., 1970; Козыревская Г. И., 1970; Кротов В. П., 1975, 1977; Deitrick J. et al., 1948; Mack P. V., 1965).

Даже кратковременная в течение 15 дней гипокинезия в постели при сниженном поступлении кальция с пищей приводила к увеличению его выведения с мочой в 2,7 раза по сравнению с контролем, а во время 62-суточной гипокинезии экскреция кальция на 22% превышала его выделение до опыта (Козыревская Г. И., 1970).

М. С. Серегин и соавт. (1969) нашли при 70-суточном пребывании на строгом постельном режиме при балансовых исследованиях динамики кальция повышение его выведения с мочой и калом на 39% к концу 1-го месяца и на 38% к концу 2-го месяца. Однако существенного повышения кальция в крови в этом опыте найдено не было (Иванов И. И. и др., 1969).

Л. И. Какурин (1968) наблюдал повышение кальция в крови во время гипокинезии в постели в среднем у группы обследуемых с 10,7 до 13,0; 15,0; 13,6 и 11,7% на 10-е, 25-е, 45-е и 56-е сутки 62-суточного опыта. Как видно, наибольшее повышение кальция было в первые 3—4 нед. В это же время за сутки с мочой терялось от 0,8 до 1 г кальция, а общие потери его за 2 мес составили в среднем 24,7 г.

Во время еще более длительной 120-суточной гипокинезии в постели содержание кальция в крови повысилось в среднем с 4,7 до 4,75 на 35-й день опыта и до 5 и 5,23 мэкв/л на 70-й и 105-й день опыта. Выведение кальция с мочой возрастало с 10,82 в исходном периоде до 16,26; 16,87 и 24,25 мэкв/сут на 40-й, 70-й и 95-й день опыта. Как видно, происходило резкое, более чем в 2 раза увеличение выведения из организма кальция (Григорьев А. И., 1972). Интересно, что в этом же опыте не было повышения содержания кальция и натрия в крови.

В исходном периоде в крови содержание калия составило 4,4 мэкв/л, а к концу опыта на 70—95-е сутки оно было 3,5—4,4 мэкв/л. Экскреция калия почками не только не возросла, а даже снизилась с 82 до 67—63,6 мэкв/сут.

Содержание натрия в крови в исходном периоде было 139, а в конце опыта 144 мэкв/л сыворотки. Экскреция натрия почками в исходном периоде была 270, а в конце опыта на 70—95-е сутки 199 и 214 мэкв/сут, т. е. даже снижалась.

Во время 28-суточной гипокинезии в постели Т. N. Lynch и соавт. (1967) обнаружили у 22 обследуемых повышение выведения кальция с мочой от 142 до 299 мг/сут к концу опыта, т. е. на 157 мг/сут, или на 139%. Сопоставляя эти данные с данными, полученными на 4 обследуемых в известной работе J. Deitrick и соавт. (1948), проведенной также в течение 4 нед, но в условиях еще более жесткой гипокинезии с наложенным на тело гипсом можно обнаружить весьма близкие цифры. В исходном периоде обследуемые выделяли 126, а к 28-м суткам опыта 301 мг/сут кальция, т. е. увеличение произошло на 135%. Таким образом, можно считать доказанным, что при гипокинезии происходит повышение содержания кальция в крови и усиление его выведения почками, а также через желудочно-кишечный тракт.

Естественно, возникает очень важный вопрос, сохранится ли постоянная потеря кальция из организма во время удлинения срока гипокинезии в постели или постепенно, по мере адаптации, она снизится или даже нормализуется? Факты говорят следующее.

Величина кальцийуреза сохраняется на повышенном уровне или даже возрастает еще больше при его определении через 2—3½ мес гипокинезии (Серегин М. С. и др., 1969; Парин В. В., Крупина Т. Н. и др., 1970). При 120-суточной гипокинезии (Ко-

зыревская Г. И., 1970) экскреция кальция с мочой имела явную тенденцию к нарастанию от 10,22 в исходном периоде до 16,26; 16,87 и 24,25 мэкв/сут на 40-й, 70-й и 95-й день опыта и быстро нормализовалась до 13,86 в восстановительный период. По данным D. A. Hanftman (1971), в условиях строгого постельного режима (120 дней) кальциевый баланс также оставался отрицательным на протяжении всех 17 нед эксперимента, причем если в первые 6 нед выделение кальция из организма превышало исходный уровень в среднем на 132 мг/сут, то с 12-й по 17-ю неделю гипокинезии превышение составило 237 мг/сут. Баланс кальция оставался отрицательным при увеличении продолжительности эксперимента даже до 36 нед (Hulley S. B., 1972).

Известно, что при остеопорозе, возникающем от бездеятельности, возможны патологические переломы, причина которых может быть в уменьшении плотности костной ткани на 30—50%. При этом во всех случаях истончение кости устанавливалось на рентгене (Goldsmith et al., 1971). Учитывая, что скорость потери кальция из организма в условиях пребывания на постельном режиме равна примерно 0,5—1,3% в месяц (Deitrick et al., 1948; Lurch T. N. et al., 1967), можно ожидать, что спустя 20—51 мес при возобновлении обычной нагрузки на кости у человека могут возникнуть патологические переломы кости.

Однако эти изменения, по-видимому, могут наступить и раньше, так как обмен веществ в кости, а отсюда и потери кальция протекают неравномерно. Наиболее уязвимыми могут оказаться трабекулярная кость с ее обширной поверхностью на единицу веса (Lurch et al., 1967), а также длинные кости ног, тела позвонков и пяточная кость. Действительно, минеральная насыщенность пяточной кости при гипокинезии снижается в большей мере, чем можно было бы ожидать по имеющимся показателям выведения кальция (Бирюков Е. Н., 1968; Красных И. Г., 1974; Mack P. B., 1965). Правда, по данным Е. Н. Бирюкова (1968), наибольшие изменения плотности костей происходят в первые 15—30 сут обездвиживания, а в дальнейшем этот процесс замедляется. Поэтому пока нет полной уверенности в том, что характер изменения костной ткани всегда будет неуклонно нарастать. Пока что мы располагаем конкретными данными о пребывании здоровых людей на строгом постельном режиме максимально до 36 нед (252 сут); кальциевый баланс на всем протяжении этого 9-месячного эксперимента оставался отрицательным (Hulley et al., 1972).

Однако в клинической практике имеются случаи, когда у больных, иммобилизированных вследствие паралича, баланс кальция спустя несколько лет после начала заболевания постепенно нормализовался (Heaney R. P., 1962).

Таким образом, этот вопрос остается окончательно не решенным. Естественно, что на процесс метаболизма кальция влияет также и динамика гормональной регуляции, циркуляторные изменения и уровень нейротрофических влияний. Весьма ценные данные были получены В. П. Кротовым (1977), который показал, что интенсивность выведения кальция у животных (кролик, собака) зависит не только от опорной функции скелета, которая у этих животных при гипокинезии полностью сохранялась, но именно от мышечных напряжений, возникающих при локомоторных актах. Однако значения самих по себе статических нагрузок на кость очень важно. Изучая структуру кости, М. Jansen (1920) пришел к выводу, что только давление обладает костеобразующим эффектом и «никогда давление нельзя заменить напряжением»; при его отсутствии возникает атрофия костной ткани. Эта гипотеза получила подтверждение в комплексном исследовании Jsekeutz и соавт. (1966). Авторы определяли характер кальцийуреза в условиях строгого постельного режима с выполнением физических упражнений и без таковых; при сочетании постельного режима с сидением в кресле (по 8 ч) или стоянии (по 3 ч). По их данным, нормализация кальцийуреза оказалась возможной только в том случае, когда испытываемые сочетали пребывание в постели со стоянием в течение 3 ч.

Отсюда следует, что давление, приложенное к скелету вдоль его длинной оси, является у человека важным условием для нормализации процесса костеобразования. Действительно, применение опорных упражнений в условиях постельного режима с сидением в кресле (по 8 ч) или стоянии (по 3 ч) результате которого изменение минеральной насыщенности кости становится менее заметным. (Какурин Л. И., 1968; Бирюков Е. Н., 1968). Таким образом, опорная функция прежде, а отчасти и мышечные движения (Кротов В. П., 1977) являются необходимым условием сохранения нормального обмена кальция в скелете.

В заключение необходимо отметить, что выход кальция из депо в костной ткани имеет значение не только для снижения прочности самой кости. В пониженом виде кальций участвует в регуляции целого ряда физиологических и биохимических процессов: в возникновении и проведении возбуждения в нервномышечной системе, автоматизме миокарда и его сократительной способности; определяет состояние системы свертывания крови и т. д. Важнейшей стороной нарушения кальциевого обмена в костях является его выход в кровь. Само по себе повышение кальция в плазме крови, а следовательно, и в межклеточной жидкости и, возможно, внутри самих клеток может способствовать целому ряду патологических процессов. При наличии повышения в крови липидов и холестерина (Федоров И. В. и др., 1973в) возможно усиление импрегнации

сосудов кальцием и ускорение процессов атеросклероза. Повышение выделения кальция почками может привести к задержке кальция в почечных канальцах и образованию почечных камней (Тиктинский О. Л., 1968). Необходимо также обратить внимание на то, что повышение содержания кальция в жидких средах организма и в тканевой межклеточной жидкости может влиять на важнейший биоэнергетический процесс в сердце, мышцах и других тканях. Известно, что кальций, проникающий внутрь митохондрий, приводит к разобщению окисления и фосфорилирования, т. е. к снижению синтеза АТФ в клетках. Напомним, что именно это и было нами обнаружено при длительной гипокинезии у животных в 120-суточном комплексном эксперименте (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975). Таким образом, процесс, начавшийся в костях скелета при длительной гипокинезии, может в конечном итоге иметь далеко идущие последствия и оказывать влияние даже на процессы биоэнергетики организма.

**Метаболизм кальция, фосфора и аминокислот в костной ткани.** Важнейшими составными частями кости являются белок коллаген и кристаллы гидроксиапатита  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ . Отложение минеральных веществ в органической основе кости и последующее тесное взаимодействие между коллагеном и кристаллами гидроксиапатита—сложный биохимический процесс, регулируемый многими ферментами. Имеет он и определенный физический аспект, о котором мы скажем дальше. Минерализацию костной ткани вначале можно представить как образование прежде всего самой органической основы, т. е. коллагеновой структуры, а затем уже пропитывание ее солями кальция. В условиях длительной гипокинезии можно ожидать обратный процесс снижения синтеза или деструкцию коллагеновой основы и растворение кальциевых солей. Известно, что в составе коллагена среди многих аминокислот около 25,8% составляет глицин и около 30% приходится на пролин и оксипролин. Важнейшую роль в костном метаболизме играют также мукополисахариды. Они участвуют в регуляции водного и электролитного обмена, а также способствуют соединению коллагена и ионов кальция. Синтез мукополисахаридов является и важнейшим условием процесса коллагенообразования. Кроме того, они выполняют функцию стабилизации и цементирования волокнистой структуры коллагена. Важнейшую роль в костной ткани играет и лимонная кислота, она принимает непосредственное участие в растворении минеральных веществ кости.

В костной ткани содержится также ряд ферментов, среди которых важнейшим является щелочная фосфатаза. Она принимает непосредственное участие в образовании волокнистых фибриллярных белков, в частности коллагена ткани, а также в переносе иона фосфорной кислоты ( $PO_4$ —) от эфира к ор-

ганическому основанию костной ткани. Содержание щелочной фосфатазы зависит от активности остеобластов.

В случае действия на организм длительной гипокинезии для нас представляет большое значение и другой фермент, гидролизующий гексофосфорные эфиры — кислая фосфатаза. Она сосредоточена в основном в остеокластах и принимает непосредственное участие в резорбции кости. Интересно, что в экспериментах на крысах при создании гипокинезии в течение 90 сут в эпифизах бедренной кости было установлено снижение именно щелочной фосфатазы в течение первых 15—30 сут опыта, а к концу опыта она несколько повышалась. Однако происходило и снижение кислой фосфатазы. Складывалось впечатление, что активность обоих ферментов снижается. В диафизах бедренной кости на 15—30-й день опыта также снижались щелочная и кислая фосфатазы, причем последняя через 30 сут гипокинезии становилась достоверно выше, чем в контроле и сохранялась повышенной до конца опыта (Мендес А. и др., 1976). Таким образом, видно, что в процессе гипокинезии происходят изменения этих важнейших ферментов в направлении усиления резорбции костной ткани и особенно в диафизах костей.

Интересно, что в аналогичном эксперименте у крыс (Покровский А. А. и др., 1974) было установлено при гипокинезии в первые 15 сут существенное падение сухой массы и зольности костной ткани, а также резкое падение содержания кальция в золе кости. Одновременно было найдено, что в диафизах большеберцовой кости через 30 дней гипокинезии достоверно снижается содержание лимонной кислоты и увеличивается ее выведение с мочой. У этих же животных происходило увеличение выведения оксипролина с мочой, что говорило о разрушении структуры коллагена. Аналогичные данные об увеличении выведения с мочой оксипролина приводятся и в результатах наиболее длительного 9-месячного опыта с гипокинезией у людей (Donaldson C. L., 1970). Следовательно, при гипокинезии действительно возникает нарушение активности ферментов, а также метаболизма лимонной кислоты и важнейшей аминокислоты коллагена — оксипролина.

Большой фактический материал, характеризующий некоторые особенности минерального, фосфорного и белкового обмена при длительной 120-суточной гипокинезии на крысах, был получен в одной из серии комплексного эксперимента (Прохончуков А. А., Коваленко Е. А., 1970; Е. А. Коваленко и соавт., 1970). В этом исследовании брали бедренные кости, которые участвуют в локомоторных актах, и нижнечелюстную кость. Ее брали для сравнения по двум соображениям: 1) как непрерывно подвижную челюсть грызунов, совершающую частые постоянные движения даже вне времени приема пищи (грызуны совершают частые движения нижней челюстью, ста-

чивая непрерывно растущие резцы); 2) на основании исследования А. А. Прохончукова и соавт. (1961) известно, что челюстные кости у крыс обладают рядом особенностей обмена по сравнению с другими костями скелета, а именно скорость включения и выведения мечеными изотопами белковых и минеральных соединений в этих костях (особенно в нижней челюсти) понижена, а степень минерализации повышена. Представляло интерес и исследование резцов крыс, как зубов, непрерывно растущих на протяжении всей жизни крыс. В ростковой зоне корней резцов непрерывно совершаются процессы построения белковых структур зубных тканей и процессы обызвествления. Таким образом, имеется как бы постоянная действующая онтогенетическая модель процессов обызвествления, которая является очень чувствительным показателем (индикатором) различных нарушений минерального обмена и процессов минерализации в обызвествленных тканях при гипоккинезии (Прохончуков А. А. и др., 1961).

Основные результаты, полученные на 84 крысах, сводятся к следующему. Уже через 15 сут гипоккинезии уровень включения  $\text{Ca}^{45}$  в бедренные кости крыс достоверно снизился на 21% по сравнению с контролем ( $P < 0,001$ ). На 30-е сутки содержание  $\text{Ca}^{45}$  было понижено на 11% ( $P < 0,02$ ); на 60-е и 100-е сутки на 15% и 16,7% ( $P < 0,001$ ). В нижнечелюстных костях включение  $\text{Ca}^{45}$  было понижено на 17% ( $P < 0,001$ ), а на 30-е сутки оказалось повышенным на 3% или точнее вернулась к норме ( $P > 0,05$ ). На 60—100-е сутки уровень включения  $\text{Ca}^{45}$  в нижнечелюстные кости был понижен на 18—16,3% ( $P < 0,05$ ) (рис. 30).

Таким образом, на протяжении 100 сут опыта с гипоккинезией было установлено стойкое и достоверное (за исключением 30-х суток в нижнечелюстной кости) понижение включения  $\text{Ca}^{45}$  в кости скелета на 11—21% по сравнению с контролем. Включение  $\text{Ca}^{45}$  в зубы-резцы на 15-е, 30-е и 60-е сутки было больше контроля на 11, 18 и 11%. В последний срок это различие уже не было достоверно, а на 100-е сутки опыта содержание  $\text{Ca}^{45}$  в резцах имело тенденцию к понижению, но всего на 2,7%, и это различие по сравнению с контролем было не достоверно.

Включение  $\text{Ca}^{45}$  в моляры колебалось и только на 100-е сутки опыта было также достоверно ниже на 16,4% по сравнению с контролем ( $P < 0,001$ ). Таким образом, в отличие от костей в зубах можно видеть практически не отличающиеся от уровня контроля колебания и только на 100-е сутки обнаруживается достоверное понижение включения  $\text{Ca}^{45}$ .

В этих же исследованиях найдено статистически достоверное понижение уровня включения фосфора ( $\text{P}^{32}$ ) в минеральную фракцию бедренных костей на 16—24%, а в челюстные кости на 18—33% по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ). В рез-

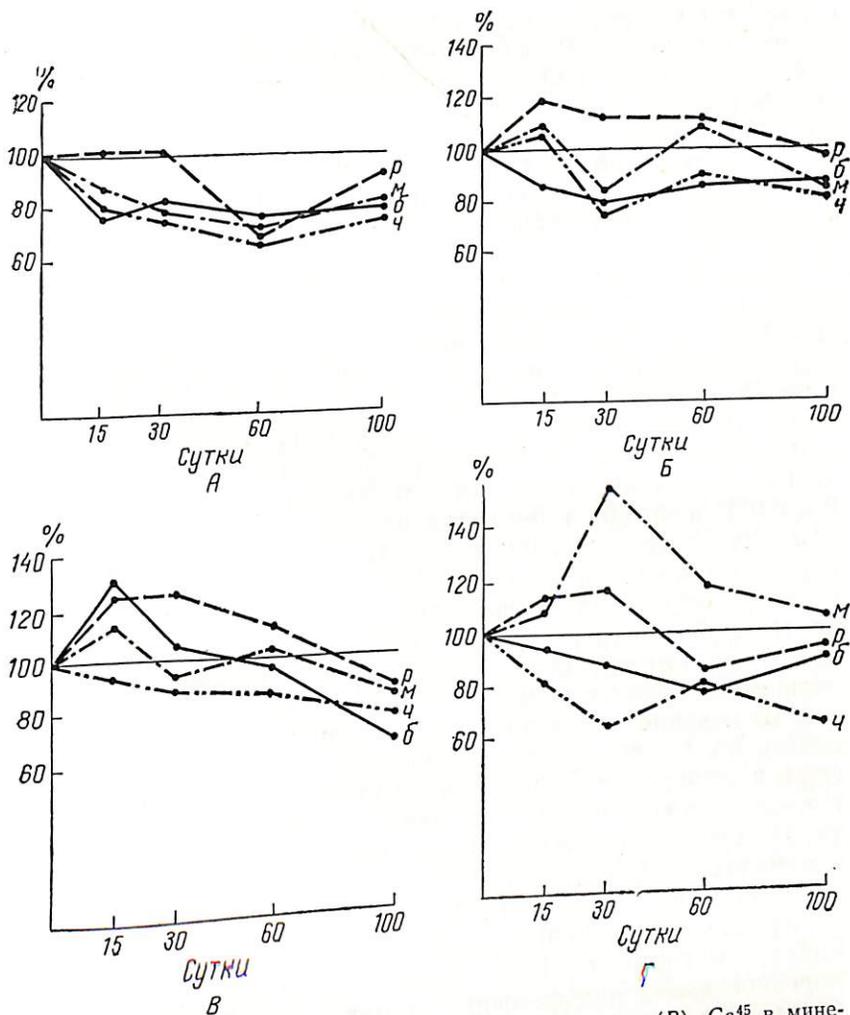


Рис. 30. Включение  $\text{P}^{32}$  в минеральную (А) и белковую (В),  $\text{Ca}^{45}$  в минеральную (Б) и глицина  $2\text{C}^{14}$  (Г) в белковую фракцию обызвествленных тканей при гипокинезии в течение 100 сут.  
 м — моляры; р — резцы; ч — нижнечелюстные кости; б — бедренные кости.

цах изменения были менее выражены: на 100-е сутки отмечалось недостоверное снижение на 7,2%. В моляры включение  $\text{P}^{32}$  в минеральную фракцию было достаточно выражено — от 21 до 28% на 30—60-е сутки опыта. Включение фосфора ( $\text{P}^{32}$ ) в белки бедренных костей происходило в две последовательные фазы: вначале наблюдалось повышение уровня включения  $\text{P}^{32}$ , а затем понижение (до 33,5 по сравнению с контролем) включения. В нижнечелюстных костях включение  $^{32}\text{P}$  в белки было понижено на протяжении всего опыта. Вклю-

чение  $P^{32}$  в белки резцов, так же как и в белки бедренной кости, проходило в две фазы: повышение и понижение включения. В белках моляров происходило волнообразное колебание уровня включения  $P^{32}$ , заканчивающееся понижением включения  $P^{32}$  на 15,2%.

Важнейшим показателем являлось и определение метаболизма белков кости, о чем можно было судить по включению важнейшей аминокислоты коллагена — глицина —  $2C^{14}$  (рис. 30 Г).

Включение глицина  $2C^{14}$  в белки бедренных костей через 15, 30, 60 сут обездвиживания снижалось на 12, 9 и на 22,5% ( $P < 0,01$ ). На 100-е сутки опыта понижение было выражено в меньшей степени — на 9,5% и недостоверно ( $P > 0,05$ ). Включение глицина  $2C^{14}$  в белки нижней челюсти на 15-е, 30-е, 60-е и 100-е сутки было всегда достоверно ниже — на 26, 11, 19,9 и 35,5%. В белках резцов уровень включения глицина  $2C^{14}$  на 15—30-е сутки опыта был повышен на 16—13% (при  $P \leq 0,02$ ), а на 60—100-е сутки наблюдалось выраженное понижение включения глицина на 15—5,9%, причем в первом случае отклонение достоверно ( $P < 0,001$ ), а во втором недостоверно ( $P > 0,05$ ). Включение глицина в белки моляров на всем протяжении опыта было выше контроля. Таким образом, наблюдалось выраженное и достоверное понижение уровня включения глицина в белки бедренных и нижнечелюстных костей. Включение этой аминокислоты в зубы было, как правило, повышено. Изучение содержания стабильного кальция и фосфора в минеральной фракции не выявило существенного отклонения во всех изучаемых тканях на протяжении всего опыта. Не было обнаружено определенных закономерностей и в изменении коэффициента  $P^{32}/Ca^{45}$  (радиоактивный) и коэффициента  $P/Ca$  (стабильные).

Кроме того, было проведено изучение выведения  $^{32}P$  и аминокислоты глицина —  $2C^{14}$ . Данные опыта показали явно ускоренное выведение фосфора из минеральной и особенно из белковой фракции обызвествленных тканей, а также усиление выведения глицина из белков (Прохончуков А. А., Коваленко Е. А. и др., 1970). Все эти данные позволяют считать, что при гипокинезии у крыс наблюдается отчетливое понижение процессов в обызвествленных тканях. Наиболее выраженное изменение наблюдалось прежде всего со стороны  $P^{32}$  и  $2C^{14}$  как наиболее лабильных показателей минерального и особенно белкового обмена в костях и зубах. Менее выраженные изменения  $Ca^{45}$ , по-видимому, вполне закономерны и объяснимы, так как этот элемент является более стабильным в метаболическом отношении по сравнению с фосфором и глицином.

Характерно, что уже в первые 15 сут можно по большинству показателей наблюдать выраженное понижение включения меченых соединений — первичная реакция. На 30-е сутки име-

ется как бы тенденция к нормализации этих показателей, которая может быть рассмотрена как своеобразная компенсаторная реакция. Более того, впервые при гипокинезии в костях и зубах установлены изменения не только минерального, но и белкового и фосфорного обмена, которые тесно связаны между собой. Выявлена и общая направленность изменений обменных процессов в обызвествленных тканях при гипокинезии, а именно достоверное понижение включения изученных соединений в обызвествленные ткани и особенно в поздние сроки гипокинезии — на 60—100-е сутки.

Важнейшим выводом из этих комплексных исследований является то, что выявленные изменения распространяются на все изученные отделы обызвествленных тканей (бедренные кости, нижнюю челюсть, зубы — резцы и моляры). Интересно отметить, что изменения обмена возникают именно в нижней челюсти и в зубах, которые функционируют во время гипокинезии. Следовательно, процесс нарушения обмена в обызвествленных тканях скелета не местный, а носит системный, генерализованный характер. Кроме того, впервые было показано, что при гипокинезии развиваются не только изолированные нарушения минерального обмена или степени минерализации костей, но и сочетанные нарушения белкового, фосфорного и кальциевого обмена во всей изученной системе минерализованных тканей.

Отсюда напрашивается предположение, что наблюдаемое при гипокинезии уменьшение оптической плотности костей может быть вызвано не только уменьшением содержания кальция (в расчетах на золу), но и изменениями соотношений белковой и минеральной фракции, а также изменениями дан-белковой фракции. Обнаруженные в этих исследованиях данные важны еще и потому, что они указывают на возможность ускорения развития карнеса и других заболеваний зубов во время длительной гипокинезии. Это находит подтверждение в работе Н. А. Сорокина и соавт. (1969), наблюдавших при гипокинезии заболевания зубов у 4 человек.

Детальное выяснение особенностей метаболизма кальция в минерализованных тканях при гипокинезии и гиподинамии было проведено в последние годы также А. И. Воложиным (1977), который также установил, что в механизме костных изменений при гипокинезии важная роль принадлежит генерализованному торможению остеогенеза во всем скелете, а также усилению резорбции прежде всего молодых костных структур. Им же было показано, что при гипокинезии у животных нарушается процесс реутилизации кальциевых солей и усиливается их перераспределение между обездвиженными костями и тканями с сохраненной функцией. При гипокинезии происходит также торможение резорбции минеральных солей в стабильной медленнообмениваемой минеральной фазе кост-

ной ткани, но усиливается и убыстряется резорбция молодых костных тканей.

Автор работы указывает, что при гиподинамии особенно усиливается снижение минеральной насыщенности костной ткани в результате активации резорбтивных процессов. Затем он так же, как и в предыдущем исследовании, приходит к выводу, что длительное ограничение двигательной активности приводит к изменению в зубочелюстной системе в виде нарушения минерального и белкового обмена и развитию дистрофического процесса в тканях пародонта.

На основании всего приведенного можно считать доказанным, что длительная гипокинезия и особенно гиподинамия вызывает в костной системе комплексные сложные изменения биохимических процессов, на которых основано сохранение и постоянное динамическое поддержание нормальной структуры костной ткани.

### **3. О МЕХАНИЗМАХ, ВЛИЯЮЩИХ НА ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ**

Длительное снижение мышечной активности, как отмечалось, приводит к изменениям в костной системе. Происходит определенное уменьшение массы костей и их роста, уменьшается плотность костной ткани, изменяется макро- и особенно микроструктура костей. При длительном обездвиживании повышается выход из костей ряда элементов и прежде всего кальция, концентрация которого в крови, в моче вырастает; нарушается метаболизм белковых структур, фосфора и кальция в тканях кости.

Более того, происходят изменения не только в тех костях, на которые резко снижена нагрузка, но и в костях, активно функционирующих при гипокинезии, в частности в челюстях, костях черепа и даже в зубах.

Каковы же общие механизмы этих изменений? Естественно, что первичным сигналом, как и при любых других воздействиях в организме, является прежде всего снижение импульсов с многочисленных нервных окончаний, расположенных в надкостнице, в сухожилиях, в области их сосудов, а также в элементах самой кости. Эта сниженная импульсация может сама по себе привести к ряду трофических изменений в виде снижения ослабления кровоснабжения, а также интенсивности окислительных процессов и процессов белкового и минерального обмена. По-видимому, нельзя исключить возможность прямых рефлекторных влияний с мышечной системы на костный аппарат, т. е. наличие своеобразных моторно-остальных рефлексов по аналогии с общими моторно-висцеральными рефлексами (Могендович М. Р., 1972). Кроме того, изменения нервной афферентации, естественно, будут включать и гормо-

нальное звено регуляции белкового и кальциевого обмена в костях.

Как известно, паратиреоидный гормон при интенсификации функции паращитовидной железы усиливает выход кальция из костей, приводит к уменьшению количества остеобластов и резкому увеличению остеокластов. В результате ослабляются синтетические процессы, а резорбция костей усиливается. Нам не известны работы, показывающие увеличение содержания в крови паратиреоидина при длительной гипокинезии. Однако допустить такой эффект, по-видимому, можно. Паратгормон подавляет некоторые обменные реакции углеводов и интенсифицирует обмен глюкозы на синтез цитрата, который образует растворимые комплексы с кальцием, затем они попадают в кровь и там расщепляются. Установленное в работе Г. Д. Рохлина и соавт. (1975) повышение содержания лимонной кислоты в крови и моче при гипокинезии косвенно говорит об усилении функции паратгормона.

В 1962 г. был открыт новый гормон — тирокальцитонин (Сорр Н., 1962), который вырабатывается в щитовидной железе, но в особых С-клетках (кальцитонинсодержащие клетки). Он обладает быстрым и активным действием, направленным на снижение содержания кальция в крови, и является антагонистом паратгормона. Этот гормон ослабляет резорбцию кости и подавляет мобилизацию кальция из кости. Основное физиологическое значение данного гормона заключается не в понижении уровня кальция в крови, а в ослаблении деминерализации кости. В условиях длительной гипокинезии можно было бы ожидать снижение выброса этого гормона из щитовидной железы и понижение его концентрации в крови в связи с кальциемией и усилением резорбции костной ткани. Работы последних лет косвенно подтверждают, что если вводить тирокальцитонин животным именно при длительной гипокинезии, то удастся в значительной степени снизить резорбцию костей и выход из нее кальция в кровь (Шашков В. С., Дмитриев Б. С. и др., 1974; Кротов В. П., 1977; Воложин А. И., 1977, и др.). При этом весьма важно, что введение тирокальцитонина крысам, находившимся на свободном двигательном режиме без гипокинезии, не вызывало достоверного изменения экскреции кальция в моче в первый период 28-суточного опыта. В то же время у обездвиженных животных выведения кальция с мочой всегда приводило к резкой задержке выведения кальция с мочой: по сравнению с контрольными крысами на 39 и 96% и по сравнению с гипокинетическими животными (без введения гормона) на 50—76%. Под влиянием этого гормона происходила явная нормализация не только выведения кальция, но и магния, натрия и калия (Шашков В. С., Дмитриев Б. С. и др., 1974). Отмеченный факт нормализации кальциевого обмена в костях у обездвиженных животных устранением дефицита вы-

броса тиреокальцитонина позволяет думать, что при гипокинезии страдает именно это звено регуляции метаболизма в костях и поэтому его нарушение хорошо корригируется дополнительным искусственным введением тиреокальцитонина.

При нарушениях, вызванных гипокинезией, как и во многих других случаях, посредником между гормональной регуляцией и ее влиянием на ферментативные звенья клеточного метаболизма костной ткани является АМФ, а возможно, и цГМФ. При этом посредничество данных агентов в регуляции костного метаболизма может осуществляться как через гормоны паращитовидной и щитовидной желез, так и соматотропный гормон и кортикостероиды. Однако вопрос о степени нарушения этого промежуточного звена регуляции обмена в костях при гипокинезии требует дальнейших исследований.

Заслуживает внимания также и то обстоятельство, что определенным пусковым звеном в регуляции костного метаболизма может быть не только рефлекторное влияние, но и чисто физические эффекты, создающие при активных движениях и нагрузках на кости механические напряжения, компрессию и определенные микродеформации костных элементов (Jasuda J., 1958; Basset C. A., 1962, 1968).

Было найдено, что при механической нагрузке или сгибании кость приобретает небольшой электрический заряд. В этом случае костная структура может действовать как пьезоэлектрический преобразователь механического напряжения в электрическое. Это хорошо подтверждалось наличием в кости двух тесно связанных систем — кристаллов гидроксиапатита и коллагена, составляющих основное вещество кости, ее матрикс.

Структура коллагена обладает большим количеством электронов, чем кристаллы гидроксиапатита, поэтому при нагрузке и изгибах поверхностей этих кристаллов возникает определенная разность потенциалов, причем одновременно во многих точках этого своеобразного костного пьезоэлемента. Исследования А. Бэссета (1962) показали, что при деформации костной пластинки на ее поверхности действительно образуется электрический заряд, пропорциональный силе деформации. По-видимому, первичным сигналом, регулирующим строение кости, является именно деформирующая механическая сила, периодически возникающая при нагрузках на кость. Этот сигнал вызывает пьезоэлектрический эффект, электрический потенциал, величина которого пропорциональна приложенной силе деформации. Это в свою очередь может быть началом суммированных электрических реакций, возникающих на поверхности кости и стимулирующих или подавляющих функцию остеокластов и остеобластов.

А. Бэссетом (1962, 1965) было также показано, что участки кости, подвергающиеся наибольшей деформации, приобре-

тают строгую полярность. Примечательно, что рост кости усиливается именно там, где преобладают отрицательные заряды, приводящие к накоплению остеобластов. Напротив, там, где скапливаются положительные заряды, преобладает наличие остеокластов, ведущих к частичному рассасыванию костной ткани. Следовательно, если на кость действует сила при вертикальной позе, сдавливающая кость вдоль длинной оси костной структуры и вызывающая определенную деформацию или если сокращение мышц через сухожилия действует на кость под определенным углом к продольной оси, то систематически возникают напряжения и упругие микродеформации. В результате происходит постоянная динамическая перегруппировка элементарных частиц и кости, и как следствие, перманентно генерируется электрический потенциал, обуславливающий в конечном итоге структуру кости. Так обстоит дело в норме.

В условиях же резкой и длительной гипокинезии деформация костей не происходит или происходит в очень небольшом объеме и значительно реже, что приводит к угнетению функции остеобластов и стимуляции функции остеокластов.

Следует учитывать и тот факт, что перемещение питательных тканевых жидкостей и растворенного в них  $O_2$  в костной ткани весьма затруднено даже в норме. Большинство остеонитов расположено в кости довольно далеко от кровеносных сосудов, как это видно на гистологических снимках (см. рис. 28, 29). Узкие каналы, по которым в кости может перемещаться тканевая жидкость и кровь, составляют не более 2,5—3% всей поверхности среза кости. Иными словами, вся система снабжения клеток кости питательными веществами и кислородом имеет весьма ограниченные возможности, и остециты в кости даже в норме без всякой гипокинезии находятся на минимальном режиме снабжения. Возникновение систематически меняющихся свое направление электрических импульсов и полярности в кости при ее движениях и деформациях, по мнению А. Бэссета (1962), служит своеобразным «электрическим насосом», обеспечивающим приток заряженных молекул, ионов минеральных веществ и химических радикалов. Такой механизм снабжения может обеспечиваться стыками между кристаллами гидроксиапатита и коллагена, которые являются возможными многомиллионными генераторами потенциалов в костях, способствующих энергетическому снабжению костной ткани и выведению продуктов обмена.

В условиях же длительной гипокинезии и гиподинамии резко уменьшается постоянно действующая деформирующая сила, резко снижается периодическая электрическая активность костной ткани и может произойти гибель части остеонитов вследствие недостаточного их снабжения, что мы действительно и наблюдали при рассмотрении микроструктуры кости при

гипокинезии. Более того, возможно накопление остеокластов, разрушающих костную ткань (они требуют меньшего энергетического обеспечения за счет аэробноза), именно в тех местах, где происходит уменьшение или полное исчезновение электрических сигналов.

А. Бэссет (1962, 1968) считает полностью доказанным, что электрическая активность, возникающая в костях при механических нагрузках, регулирует ориентацию синтеза костных элементов и основной массы костной ткани по направлениям линий наибольшего механического напряжения. В условиях резкого снижения объема движений и снятия нагрузки с костей их макроструктура и расположение трабекул, т. е. вся архитектура, может меняться в условиях снижения электрической стимуляции функции остеобластов и усиления активности остеокластов.

Изменения же архитектуры мы также наблюдали при гипокинезии. Таким образом, при гипокинезии основные механизмы развития изменений в кости могут быть опосредованы как нейрогуморальными механизмами, так и местным физическим фактором снятия нагрузки с кости и снижения генерации потенциалов. Все это вызовет нарушение питания клеток костной ткани, усиление функции остеокластов и ослабление остеобластов, а в итоге наступит преобладание процессов деструкции над процессами синтеза.

Важно также помнить, что гипокинезия может вызывать и генерализованное нарушение кальциевого и белкового обмена в различных участках скелета, в том числе и в зубочелюстной системе. Нарушения кальциевого обмена в организме, выход кальция в кровь и выведение его с мочой могут быть серьезной предпосылкой усиления кальцинации сосудов, образования камней в почках, а также оказывать влияние на характер и качество мышечного сокращения и работы сердца и, наконец, влиять на важнейшие процессы эффективности синтеза АТФ в митохондриях, т. е. влиять на биоэнергетику организма в целом.

Таким образом, кажущиеся вначале строго локальные нарушения в костях скелета при гипокинезии могут явиться одной из причин самых различных разнообразных расстройств во многих системах организма.

Проблема влияния на организм длительного ограничения мышечной деятельности весьма актуальна. Стремительное развитие техники, механизации и автоматизации производства наряду с огромными преимуществами и колоссальным прогрессом, несущим для человека неизмеримые блага, в то же время приводит к значительному уменьшению его мышечной активности, которая не была свойственна человеку в процессе его эволюционного и социального развития на предыдущих этапах истории. Более того, совершенство комфорта и быта в жизни современного человека также приводит к резкому сокращению его активной мышечной деятельности.

С древнейших времен медицина использует резкое ограничение подвижности и постельный режим как одно из первейших и весьма эффективных условий лечения человека при самых различных болезнях. Однако в какой мере дозировка этого, бесспорно, одного из самых важных и необходимых средств лечения регламентирована по времени и в своем объеме? Остается не выясненным вопрос о том, что приносит или может добавить к основному течению той или иной болезни действие длительного постельного режима, если он недостаточно точно дозирован? Следовательно, для клинической медицины необходимо в чистом виде и достаточно точно знать, какое влияние может оказать пребывание в постели или другие средства иммобилизации прежде всего на здорового человека. Как это ни странно, но в учебниках и руководствах по клинической медицине нет достаточно подробного и строго экспериментально обоснованного описания того, что происходит в организме здорового человека при достаточно длительном и строгом постельном режиме. По-видимому, раздел любого руководства, касающийся методов лечения, и должен был бы начинаться хотя бы с краткого описания действия на организм постельного режима, его благотворного, а при чрезмерном или неумелом дозировании и отрицательного влияния. В этом вопросе в клинике существует явный эмпирический подход.

В последние два десятилетия проблема резкого ограничения подвижности человека и снятия или изменения направле-

ния действия на него силы земного тяготения стала одной из центральных проблем космической биологии и медицины.

Сначала она была связана с неизбежным ограничением двигательной активности в космическом полете в связи с пребыванием в кабинах малых размеров, а в дальнейшем создание длительной гипокинезии и гиподинамии стало одним из условий моделирования влияния на человека ряда эффектов невесомости.

Более того, в современных условиях длительное пребывание человека в условиях полярной зимовки, на дальнем Севере или в Антарктиде при крайне низких температурах, постоянная работа в кабинах различного вида транспорта (самолет, автомашины), плавание на подводных кораблях или работа в специальных сооружениях на дне прибрежного шельфа и т. д. создают в ряде случаев значительное ограничение мышечной активности, причем систематически и иногда на достаточно длительный срок.

Таким образом, *проблема гипокинезии и гиподинамии становится одной из центральных проблем специальных разделов* медицины. Как же влияет длительная гипокинезия на организм и каковы общие механизмы, лежащие в основе вызванных ею изменений и нарушений в организме? В этой книге была сделана попытка обратить главное внимание на различные виды возможных нарушений, возникающих при гипокинезии и гиподинамии. Мы хотели заострить внимание читателя именно на *тех изменениях*, которые либо могут создать предпосылки к началу патологии и развитию своеобразного состояния предболезни, либо уже вызвали начало явного патологического процесса.

Оправдан ли такой принцип подхода? По-видимому, вполне оправдан. Он заставляет думать и изучать именно те звенья и те механизмы, которые вначале еще недостаточно видны, но требуют особого внимания, чтобы приостановить или не допустить дальнейшего развития патологии. Это соответствует профилактическому принципу подхода нашей медицины.

Одна из особенностей данной книги заключается еще и в том, что весь основной материал рассматривался при получении его в исследованиях на здоровых людях и в экспериментах, проведенных на здоровых животных, проходивших предварительно соответствующее тщательное обследование.

При исследовании проблемы гипокинезии мы придерживались принципа патофизиологического анализа экспериментального материала, изначально получаемого на практически здоровом организме. К настоящему времени в литературе уже имеется много работ, посвященных как общим, так и частным вопросам рассмотрения различных сторон влияния на организм длительной гипокинезии (Какурин Л. И., 1968; Гуровский А. Н. и др., 1968, 1971; Газенко О. Г., 1969; Генин А. М.

и др., 1969; Парин В. В. и др., 1969; 1970; Крупина Т. Н. и др., 1970; Панферова Н. Г., 1977, и др.). Однако еще мало имеется работ, в которых была сделана попытка подхода к этой проблеме с позиций классической патофизиологии. При этом мы хорошо понимаем, что построение общей схемы патогенеза гипокинезии в ряде звеньев еще гипотетично. Однако уже можно в общих чертах представить главную логическую цепь развития ее патогенеза, иными словами уточнить особенности и специфику действия главного этиологического фактора и наметить механизмы возникновения основных патогенетических звеньев, вторичных процессов, появления порочных кругов, включение механизмов компенсации и итоговых результатов ряда системных нарушений. Все это необходимо, так как позволит более четко наметить основные пути дальнейших исследований и поможет в прогнозировании и изыскании способов устранения главных звеньев возникающих нарушений.

Ясно, что этиологическим фактором — главной причиной развития процесса при гипокинезии, является длительное **уменьшение объема мышечной деятельности**. К чему поведет это воздействие и где именно в организме следует в первую очередь искать возможные нарушения тех или иных систем? Движения немислимы без затрат энергии. Следовательно, уменьшение двигательной активности вызовет прежде всего **снижение энерготрат**. Поэтому изменения и нарушения прежде всего следует искать в области энергетического обмена и транспортных систем, обеспечивающих сохранение обмена. Далее, движение невозможно без материального субстрата, осуществляющего эту функцию в организме. Таким субстратом являются ткани опорно-двигательного аппарата и в первую очередь его важнейшей части — **мышцы**.

Следовательно, вторым основным объектом нашего исследования должно явиться изучение изменений мышечной системы, а также связанных с мышцами костей. Известно также, что движение осуществляется при регулирующем воздействии нервной системы, причем эта регуляция в данном случае может меняться как по линии непосредственного нарушения координации движений, так и по линии серьезных вегетативных расстройств, обеспечивающих трофическую возможность совершения необходимого объема движений. При длительной гипокинезии в условиях строгого постельного режима, кроме уменьшения мышечных движений и, следовательно, резкого снижения нагрузки на сердце, сосуды, одним из основных патогенетических звеньев является также снятие гидростатического компонента давления в системе кровообращения при пребывании человека в горизонтальном положении. Этот момент совместно с общим уменьшением нагрузки на сердечно-сосудистую систему вызывает всю последующую цепь нарушений в виде детренированности сердца и сосудистой системы.

Итак, прежде всего гипоккинезия вызывает длительное и значительное снижение обычных энергозатрат. Мышечное сокращение совершается при распаде имеющихся запасов АТФ и превращении ее в АДФ и неорганический фосфор. После этого в результате окислительных процессов и сопряженного с ним фосфорилирования наступает ресинтез АТФ. В норме при постоянной и достаточно активной работе ресинтез АТФ происходит интенсивно, а главное систематически. При длительной гипоккинезии скорость распада и синтеза богатых энергией фосфорных соединений будет замедлена и снижена. Для выяснения и уточнения этого ведущего звена патогенеза было проведено на большом материале в модельных опытах на животных изучение окислительного фосфорилирования и его регуляции, как в аппарате Варбурга в тканях скелетной мышцы, миокарда и печени, а также на митохондриях в процессе длительной (до 100—120 сут) гипоккинезии. Было установлено, что в скелетной мышце уровень фосфорилирования снижается (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975).

При гипоккинезии найдены достоверные изменения структуры митохондрий, уменьшение в них крист и ряд других нарушений в миокарде и в скелетных мышцах (Португалов В. В., 1971, 1974; Романов В. С., 1976; Рохленко К. Д., 1977). Наряду с этим отмечались резкие изменения соотношения дыхания митохондрий в третьем и четвертом (по Чансу Б) метаболическом состоянии, что приводило к резкому снижению величины дыхательного контроля. Обнаруженное усиление дыхания митохондрий в четвертом и ослабление дыхания в третьем метаболическом состоянии свидетельствовало об уменьшении степени сопряжения и энергетической регуляции дыхания (Маилян Э. С. и др., 1970; Коваленко Е. А. и др., 1970, 1971). Следовательно, при длительной гипоккинезии происходит снижение скорости синтеза АТФ за счет ослабления степени сопряжения окислительного фосфорилирования, т. е. возникает как бы детренированность главного канала синтеза энергии в организме. Вместе с тем отмечалось и изменение тканевого дыхания, которое в конечном счете может сказаться и на величине общего газообмена (Маилян Э. С. и др., 1970). Показано, что у человека при длительной гипоккинезии, как правило, отмечается снижение даже основного обмена (Катковский Б. С., 1967; Михасев М. И. и др., 1969; Моторин Ю. А., 1971). Аналогичная закономерность обнаружена также и у собак (Коваленко Е. А., и др., 1971).

Снижение интенсивности газообмена приводило к определенному уменьшению легочной вентиляции. Вместе с тем при выполнении адекватной физической нагрузки после длительной гипоккинезии, наоборот, возникает весьма резкое увеличение кислородного запроса и кислородного долга, а также снижается коэффициент использования кислорода. Это показано

как у человека, так и у животных (Катковский Б. С., 1967; Какурин Л. И., 1968; Коваленко Е. А. и др., 1975). Итогом этого явного нарушения процессов энергетического обмена, биологического окисления и общего газообмена, наиболее полно проявляющегося при физических нагрузках, является резкое снижение эффективности газообмена и работоспособности, о чем говорят данные Л. И. Какурина (1968). Кроме того, после окончания опыта наблюдалось уменьшение коэффициента восстановления потребления кислорода и происходило резкое увеличение расхода кислорода на единицу работы (на 50% и более). Сходные данные приводят и другие авторы (Панов А. Г. и др., 1970; Галушко Ю. С., 1972; Панферова Н. Е., 1977). Все это говорит о резких изменениях и потере эффективности регуляции, о снижении экономичности процессов общего газообмена и энергетического обеспечения функций.

Следующим важнейшим звеном в цепи возникающих нарушений являются структурные изменения в органах и системах. Возникновение так называемой «атрофии от неупотребления». Естественно, что этот процесс прежде всего касается скелетных мышц и **мышцы сердца**. Показано, что масса и объем мышц снижаются. Размеры сердца также уменьшаются. И в мышцах, и в сердце наблюдаются выраженные атрофические и дистрофические изменения. Уменьшаются размер и правильность структуры мышечного волокна и сократительного аппарата в них (Португалов В. В., 1968, 1974; Романов В. С., 1976; Рохленко К. Д., 1977, и др.).

Понижение функции мышечных волокон приводит к уменьшению постоянного уровня стимуляции синтетических процессов в мышечной ткани. В этих случаях снижается продукция метаболитов и активность ферментов, направленная на активацию синтетических процессов в работающем органе. Естественно полагать, и экспериментально это уже доказано, что в условиях гипокинезии происходит снижение функций ферментных систем (Португалов В. В., 1967, 1968; Михалев Н. П. и др., 1968; Федоров И. В. и др., 1968, 1970; Тигранян Р. А., 1975, 1977). Следовательно, столь важное звено клеточной регуляции функций и обмена, как ферментная активность, а наряду с этим и **энзимный спектр** ферментов, подвергаются в наряду с этим и существенным изменениям (Панченко Л. Ф., 1970; Федоров И. В., 1970, и др.). При гипокинезии возникают отчетливые изменения гормональной активности и функции гипофиза и надпочечников (Казарян В. А. и др., 1970, 1974; Давыдова Н. Н., 1976; Тигранян Р. А. и др., 1974, 1978, и др.).

Показано, что в условиях длительной гипокинезии происходит и постепенное снижение активности аденилциклазы, что в свою очередь приводит к уменьшению образования циклической АМФ — этого важнейшего соединения, являющегося внутриклеточным химическим по-

средником между клеточной мембраной и клеточными ферментами (Буравкова Л. Б., 1979). В результате происходит общее ослабление ферментативных процессов. Нельзя также исключить, что в цепи этих реакций принимает участие увеличение активности фосфодиэстеразы. Иными словами, посредничество между гормональной регуляцией и ферментативным катализом ослабевает. Такова, по нашему мнению, вероятная серьезная причина возникающих нарушений обмена в клетках.

Систематическая, напряженная и интенсивная работа данной ткани и прежде всего мышц требует для себя должного «пластического обеспечения» (Меерсон Ф. З., 1967, 1975). В условиях же длительного отсутствия этой периодической стимуляции генетического аппарата клеток происходит ослабление синтеза белка по схеме ДНК, РНК, белок. В обычных условиях нормального функционирования систематически увеличивается расход энергетических ресурсов в мышце в виде АТФ, периодически усиливается образование продуктов распада. Эти продукты являются комплексным постоянным стимулирующим фактором, приводящим к резкому усилению синтеза именно нуклеиновых кислот и белка, к увеличению массы рабочей ткани данного органа. Именно в этом и есть смысл выражения, что и «функция творит орган». При длительной гипокинезии и гиподинамии отсутствуют систематические, напряженные периоды распада макроэргов в мышечной системе и в миокарде. Иными словами, происходит ослабление энергетической регуляции процессов биологического окисления (Маилян Э. С. и др., 1968; Коваленко Е. А., 1970, 1972; Гринберг Л. Н., 1972). Все это в итоге приводит к снижению и синтетических процессов (Федоров И. В. и др., 1967—1970). Если в норме постоянно сохраняется равновесие между разрушением и синтезом данной структуры, строго адекватное ее функциональной нагрузке, то при гипокинезии вначале может возникнуть преобладание катаболизма над процессами анаболизма, а затем уже установится новое динамическое равновесие этих процессов на более низком уровне. Это теоретическое предположение уже имеет и фактическое подтверждение. При этом при гипокинезии происходит не только местное снижение синтетических процессов в мышцах, но и общие изменения и, в частности, в таком универсальном органе метаболизма, как печень. Ю. А. Романовым, Е. А. Коваленко и соавт. (1977) показано, что даже месячная гипокинезия у крыс приводит к резкому снижению ДНК-синтезирующих и делящихся гепатоцитов, причем в большей мере угнетается именно вступление клеток в митоз. Тормозится скорость синтеза ДНК в гепатоцитах. Эти данные говорят о снижении интенсивности клеточной репродукции в таком важном и для метаболизма всего организма органе, как печень.

При длительной гипоккинезии у животных происходит существенное снижение включения меченых аминокислот именно в мышечный белок (Федоров И. В., 1967, 1968; Чухловин Б. А. и др., 1969). Установлено, что у крыс происходит снижение процентного содержания белка в икроножной мышце, прогрессирующее при удлинении сроков гипоккинезии. Кроме того, падает содержание как саркоплазматического, так и миофибрилярного белка на 30-е и 60-е сутки гипоккинезии в мышцах конечности (Гаевская М. С. и др., 1970).

Убедительным доказательством существенного снижения синтетических процессов в мышцах является уменьшение их массы. Уменьшается масса как отдельных мышечных групп, так и всей тушки животных (скелет и мышечная система) (Барбашева З. И. и др., 1970; Коваленко Е. А. и др., 1970, 1973, 1975; Потапов А. Н., 1972). Во время исследований на людях при гипоккинезии, как правило, также наблюдается, но значительно меньше снижение массы тела, уменьшение мышечной массы, особенно выраженное на конечностях (Панов А. Г. и др., 1969; Черепяхин М. И., 1968, 1969, 1977).

Отметим, что в этих условиях, при нарушениях синтетических процессов и снижении пластического обеспечения функций, весьма существенную роль играет детренированность трофической роли вегетативной нервной системы (Панов А. Г. и др., 1969; Крупина Т. Н. и др., 1970, 1973, 1977). Понятно, что уменьшение объема мышечной деятельности естественно приводит к существенному снижению как эфферентной импульсации всего комплекса сигналов, вызывающих двигательные акты и напряжение мышечных волокон, так и резкого снижения обратного потока афферентных проприоцептивных импульсов, информирующих центральную нервную систему и ряд систем организма о происходящих в мышцах функциональных изменениях.

Уменьшение объема эфферентных и афферентных влияний и снижение самого объема и частоты мышечных сокращений приводит к изменению состояния сократительного аппарата мышц, а также к нарушениям структуры и функций синапсов и процессов медиации. Происходит как бы своеобразная «физиологическая денервация» мышц. Биохимические изменения при гипоккинезии в мышцах напоминают таковые при истинной денервации мышц.

Существенно возрастает порог возбудимости икроножных мышц у крыс даже при 30-дневной гиподинамии. Меняется характер как одиночных сокращений мышц, так и тетанического сокращения, снижается скорость развития напряжения. Значительно уменьшается содержание миоглобина и гликогена в мышце (Барбашова З. И. и др., 1970; Жуков Е. К., 1971; Потапов А. Н., 1972). Иными словами, происходит изменение сократительного аппарата мышц и обмена в них. У человека

существенно снижается сила мышц, статическая и динамическая выносливость, резко снижается мышечный тонус (Черепяхин М. А., 1968; Какурин Л. И., 1968; Пурахин Ю. Н. и др., 1972). Выносливость к длительной работе на велоэргометре падает (Какурин Л. И., 1968; Панов В. Г. и др., 1969, 1970); нарушается также сохранность двигательных навыков и координация движений (Гурфинкель В. С. и др., 1969). Происходят изменения даже таких простых актов биомеханики, как удержание вертикальной позы, ходьба, подъем из положения лежа в положение сидя и стоя. Как видно, длительная гипокинезия ведет к нарушению двигательных автоматизмов (синергий) и лежащих в основе их иннервационных отношений (Скрыпник В. Г., 1969; Гурфинкель В. С. и др., 1969). Итак, в функциях мышечной системы страдают энергетическое, структурное и регуляторное звенья. Главный удар наносится именно по этим системам.

Далее важнейшим звеном в патогенезе гипокинезии является резкое уменьшение нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Изучению этого звена патогенеза уделялось и уделяется особое внимание в связи с жизненно важной ролью этой системы и ее большой уязвимостью при гипокинезии (Парин В. В., 1965; Газенко О. Г., 1969; Чазов Е. И., 1972; Генин А. М., 1969; Гуровский Н. Н. и др., 1971; Л. А. Иоффе, 1971; Панферова Н. Е., 1977, и др.). Необходимо сразу же указать на два важнейших фактора, могущих играть ведущую роль в цепи возникающих здесь изменений. Прежде всего это существенное уменьшение нагрузки на сердечно-сосудистую систему за счет снижения кислородного запроса при систематическом снижении энерготрат и, во-вторых, это снятие гидростатической компоненты давления в гемодинамике при горизонтальном положении человека в постели. Уменьшение запросов на кислород и субстраты окисления приводят к снижению функции сердца, а уменьшение гидростатического давления повышает венозный возврат крови к правому предсердию. Особенно это выражено при антиортостатической гипокинезии, а также в условиях невесомости во время космического полета. Вначале вследствие перераспределения крови при горизонтальном положении у людей происходит увеличение ударного и минутного объема крови (Иоффе Л. А., 1971; Панферова Н. Е., 1973). Затем, по мере нарастания продолжительности гиподинамии, возникает уменьшение ударного и минутного объема сердца и постепенное снижение первоначально увеличенного интраторакального объема крови (Пекшеев А. П., 1969). Со стороны сердца на ЭКГ при длительной гипокинезии (70 сут) отмечается замедление проводимости, уменьшение амплитуды зубцов  $R$  и  $T$ , изменение соотношения величины зубца  $T$  в различных отведениях, периодическое смещение сегмента  $S-T$ , а также изменение процесса реполя-

ризации (Воскресенский А. Д. и др., 1969; Панферова Н. Е., 1977). В определенной мере может развиваться недостаточно адекватное снабжение сердца кровью, особенно в условиях резких физических нагрузок. В настоящее время можно считать доказанным, что длительная гипокинезия существенно ухудшает функциональное состояние сердца (Парин В. В. и др., 1970; Крупина Т. Н. и др., 1971; Чазов Е. И., 1973, 1975; Иоффе Л. А., 1971; Панферова Н. Е., 1973, 1977).

Функция сердца становится менее «экономичной», что проявляется в лабильности, учащении сердечных сокращений, изменениях фазовой структуры сердечного цикла и снижении систолического объема крови, снижении силы сердечного сокращения. Меняется регуляция кровообращения: становится более выраженным учащение сердечных сокращений при самых незначительных нагрузках и даже в состоянии покоя, извращаются рефлексы Ашнера и сердечные компоненты ортоклиностатического рефлекса, а также рефлекса на физическую нагрузку (Пекшеев А. П., 1969; Панферова Н. Е., 1973, 1977).

Рентгенологическое исследование позволило установить уменьшение размеров сердца у человека после гипокинезии (Красных И. Г., 1969). В опытах на крысах также было обнаружено уменьшение массы сердца. Вместе с тем в ткани миокарда у гипокинетических крыс отмечалось и снижение тканевого потребления кислорода (Маилян Э. С. и др., 1970; Коваленко Е. А. и др., 1976). Электронно-микроскопическое исследование миокарда у этих животных показало, что происходит неравномерное набухание митохондрий, уменьшение крист, отсутствие их строгой ориентировки, а также набухание эндотелия капилляров и нарушение структуры клеточных мембран (Романов В. С., 1976). Как видно, не только страдает функция сердца, но и происходит отчетливое уменьшение массы сердца и возникает изменение его ультрамикроструктурных элементов, от которых зависят процессы биологического окисления и, наконец, страдает само тканевое дыхание миокарда (Маилян М. С. и др., 1970, 1971), а следовательно, и его функция.

Происходят также изменения со стороны сосудистой системы. В условиях гипокинезии снижается прежде всего систематическое повышение кислородного запроса тканей вследствие отсутствия прежнего объема мышечной деятельности. Последнее приводит к постепенному уменьшению ударного и минутного объема крови и, следовательно, к уменьшению венозного возврата (Максимов Д. Т. и др., 1976). Все это обуславливает определенное изменение функции сосудистого русла и изменение тонуса сосудов. Наступает как последний в значительной степени зависит от периодического повышения кислородного запроса тканей. Существует мнение, что «кислород-

ный регуляторный механизм» в тканях может играть иногда даже большую роль, чем нервные регуляторные механизмы. Последнее было доказано при полной денервации вегетативных нервов мышц, в которых сохранялась регуляция кровотока только за счет кислородной потребности данной ткани (Gayton A., 1963). Снижение тонуса сосудов, вызванное этим обстоятельством, может привести к уменьшению лабильности сосудистого тонуса, постоянно тренируемого при функционировании тех или иных мышечных групп. В свою очередь это вызывает нарушение регионарной циркуляции крови и ведет к уменьшению капилляризации тканей и нарушению структуры стенок капилляров (Романов В. С., 1976). Происходят выраженные нарушения микроциркуляции и капиллярного кровотока (Газенко О. Г., Чернух А. М. и др., 1977). Все это приводит к существенным нарушениям кислородного режима тканей и может вызвать их гипоксию (Коваленко Е. А. и др., 1977; Бобровницкий М. П., Семенцов В. Н. и др., 1977).

В нарушениях гемодинамики при длительной гиподинамии в случае пребывания в постели важнейшим патогенетическим звеном является снятие гидростатического давления во всех крупных сосудах, расположенных в продольной оси тела. Переход в горизонтальное положение и длительная обездвиженность приведет к перераспределению массы циркулирующей крови и снятию давления массы крови на сосуды нижней половины тела. Возникает постепенная детренированность большого участка сосудистого русла, детренированность мышц, сжимающих сосуды нижней половины тела, потеря тургора тканей и т. д. Возникает и детренированность функции «внутримышечного периферического сердца» (Аринчин Н. И., Недведкая Г. Д., 1974; Аринчин Н. И. и др., 1979). Все это при достаточно длительном воздействии приведет к тому, что если человек вновь примет вертикальную позу, то значительная часть крови устремится в детренированные, потерявшие тонус и адекватную регуляцию сосуды нижней половины тела, и может возникнуть ортостатический коллапс, анемия мозга и потеря сознания. На опасность этого грозного явления обращается особое внимание как на одно из серьезнейших последствий длительной гипокинезии (Какурин Л. И., 1968; Генин А. М. и др., 1969; Иоффе Л. А., 1971; Панферова Н. Е., 1977). Таким образом, со стороны сосудистой системы происходят весьма серьезные нарушения, которые можно квалифицировать как ее общую детренированность и развитие выраженной ортостатической неустойчивости (Парин В. В. и др., 1970; Панферова Н. Е., 1973, 1977; Федоров Б. М., 1977).

Весьма тесно связанным с патогенетическим звеном снятия гидростатического давления крови и перераспределения ее в организме является следующее. В первый период перехода из вертикального положения тела в горизонтальное происходит

перераспределение крови в организме, усиливается ее приток к сердцу и наблюдается переполнение кровью предсердий и сосудов малого круга кровообращения (Максимов Д. Г. и др., 1976). В работах Henry G., Sauer O. H. и соавт. (1961, 1963, 1970) показано, что увеличение внутригрудного объема крови включает рефлекторные механизмы и, в частности, раздражает барорецепторы предсердий сердца и приводит к уменьшению продукции антидиуретического гормона гипофизом, а это, изменяя реабсорбцию в почках и почечную фильтрацию, усиливает диурез. Возникающая полиурия на первых этапах гиподинамии приводит к постепенному уменьшению жидкой части крови, что выражается в нарастании гематокрита. Затем происходит выход внутри- и внеклеточной жидкости в систему циркуляции, развивается определенная дегидратация тканей, может происходить некоторое обезвоживание организма. В последнее время показано, что антиортостатическая гипокинезия вызывает уменьшение общего содержания воды в организме (Кротов В. П., 1977). Естественно, что изменение водного обмена сочетается с потерей электролитов и прежде всего натрия и калия (Козыревская Г. И., 1970; Григорьев А. И., 1970, 1977; Кротов В. П., 1975, 1976, 1977). Отметим, что повышение диуреза и выход натрия и калия возникает в организме не только за счет рефлекторной стимуляции барорецепторов сердца и сосудов малого круга кровообращения, переполненных кровью, но и за счет других, еще не выясненных полностью механизмов (Кротов В. П., 1977). В опытах на крысах, когда не имеет места перераспределение крови из нижней половины тела в верхнюю и усиление ее притока к сердцу и сосудам малого круга кровообращения, так как животные все время находятся в горизонтальном, естественном положении, в условиях длительной гипокинезии и все же у них отмечалось усиление диуреза. Одновременно наблюдалось усиление выведения из организма натрия, калия и кальция (Коваленко Е. А. и др., 1973, 1975). У этих животных наблюдалось также изменение величины максимальной гидратационной способности тканей и увеличение сорбционной способности тканей (снижение резистентности тканей). Это явление, по мнению Д. И. Нансона, обычно сопровождается увеличением вязкости (сгущения) цитоплазмы.

Итак, видно, что при гипокинезии возникает нарушение водно-солевого обмена и может развиваться определенная степень обезвоживания организма. Однако этот процесс обычно более выражен только в первый период действия гипокинезии. В дальнейшем он ослабевает или исчезает (Кротов В. П., 1976, 1977).

Следующим важным звеном патогенеза длительной гипокинезии является существенное уменьшение нагрузки на костный аппарат, особенно рельефно выраженное в случае дли-

тельного пребывания в постели, когда снижено механическое действие сил на кости не только за счет уменьшения мышечных сокращений и мышечного тонуса, но и за счет снятия небольших деформаций, обычно существующих и вызванных действием силы гравитации на элементы костной структуры при вертикальном положении тела (Коваленко Е. А., 1975; Воложин А. И., 1977). Доказано, что деформирующая сила вызывает направленное изменение в строении кости, необходимое для наиболее адекватного противостояния этой силе. Первичные звенья возникающих при гипокинезии изменений в костной системе, по-видимому, следующие. Первыми сигналами при снижении нагрузки и уменьшении деформации могут быть импульсы с нервных окончаний в надкостнице, в области сосудов или даже в элементах самой кости. Эта импульсация, естественно, включает соответствующие трофические влияния и весь комплекс тонкой регуляции поддержания строения кости и, в частности, белкового, фосфорного и особенно кальциевого обмена через изменения как нейрогенных, так и взаимоотношений гормональной активности паращитовидной железы (паратиреоидный гормон), а также и через функцию элементов щитовидной железы в результате изменений продукции тирокальцитонина (Прохончуков А. А. и др., 1970; Воложин А. И., 1977; Cooper C. W., 1968; Riordan, 1968).

В цепи возникающих нарушений особое внимание необходимо уделить синтезу таких важных аминокислот, как глицин и оксипролин, принимающих активное участие в образовании костной матрицы, т. е. ее белкового состава. Однако причина изменения структуры кости может заключаться не только в этих влияниях. А. Bassett (1965) обнаружено, что при обычной механической нагрузке, сгибании и напряжении кости в микроструктуре возникает электрический заряд, величина которого пропорциональна приложенной к кости силе. Возникающий отрицательный потенциал приводит к накоплению остеообластов и стимулирует синтез костной ткани в данных участках. Напротив, при ослаблении нагрузок на кость начинает преобладать функция остеокластов. При длительной гипокинезии эти процессы стимуляции пластического обмена в костной ткани будут отсутствовать, что может приводить к определенным изменениям обмена в костной ткани. В опытах на животных (крысы и собаки) действительно установлено снижение включения меченого кальция ( $^{45}\text{Ca}$ ) при гипокинезии (Прохончуков А. А., Коваленко Е. А., 1970; Лобачик В. И., 1970; Воложин А. И., 1977). Снижение минеральной насыщенности костной ткани и выход из костей кальция отмечается и у человека, что хорошо видно по снижению оптической плотности костей у человека при длительной гипокинезии. При этом нарушение кальциевого обмена имеет не регионарный, а, по-видимому, системный характер. Кроме того, было установ-

лено, что наряду с кальциевым обменом наблюдаются выраженные и более ранние изменения в обмене фосфора и аминокислоты-глицина. Таким образом, видно, что при длительной гипокинезии возникает комплексное изменение белково-фосфорно-кальциевого обмена в костях и других тканях. Выход кальция из основного его депо в костях приводит к повышению содержания кальция в крови (Бирюков Е. Н., 1969) и усилению его выведения с мочой и калом (Козыревская Г. И., 1973; Серегин М. С. и др., 1969; Кротов В. П., 1977, и др.). Повышение содержания кальция в крови и моче в свою очередь может привести к изменению в системе свертывания крови (Дорохова Е. И., 1969), создается предпосылка образования камней в почках (Тиктинский О. Г., 1968), может развиваться также кальциноз сосудов, могут измениться сократительные свойства мышц (Жуков Е. К., 1971; Потапов А. Н., 1972) и т. д. Нарушения белково-фосфорно-кальциевого обмена системного характера и могут вызвать ослабление прочности зубов и развитие карнеса (Прохончуков А. Н. и др., 1970; Сорокин П. А. и др., 1969). Выход кальция из костей и возникновение определенной степени остеопороза снижает прочность всей костной системы. Необходимо также учитывать, что костная система является одним из основных вместилищ костного мозга, и снижение нагрузок на скелет может послужить началом изменения в системе гемопоэза. На этот вопрос в последние годы, обращено серьезное внимание (Коржув П. А., 1971). П. В. Васильевым, Б. В. Малкиным и др. (1971) показано уменьшение эритроцитов при гипокинезии.

Длительная гипокинезия приводит к явному изменению общей реактивности организма (Парин В. В., Федоров Б. М., 1969; Васильев П. В., 1975; Крупина Т. Н., 1970). Наступает также снижение антиинфекционной резистентности. При 70-суточной гиподинамии у людей удалось установить изменения как неспецифической антиинфекционной резистентности, так и специфической иммунологической реактивности. Эти изменения приводят к усилению активности условно-патогенной и сапрофитной аутомикрофлоры, вегетирующей в организме, а также способствуют активации латентной инфекции или распространению возбудителя, занесенного извне. Во время длительной гипокинезии у человека в постели учащаются случаи заболеваний (катар верхних дыхательных путей, риниты, отиты, ячмень, карнес, обострение пульпита, обострение холецистита, аппендицит и т. д.), свидетельствующие о снижении общей его резистентности (Сорокин П. А., 1969; Чухловин Б. А. и др., 1969). Кроме того, изменяется и аллергическая устойчивость организма к ряду раздражителей (Крупина Т. Н., 1970). Все это свидетельствует о том, что происходит общее изменение реактивности организма к целому ряду внешних и внутренних факторов, в том числе и к инфекции.

Представляют безусловный интерес данные о многогранных изменениях при гипокинезии со стороны нервной и эндокринной системы (Крупина Т. Н. и др., 1970, 1971; Тигра-нян Р. А., 1972, 1975).

Во время гиподинамии наступает существенное снижение афферентной импульсации (Сорохтин Г. Н., 1969; Могендович М. Р., 1972). В результате ослабляется постоянное тонизирующее влияние потока афферентации, возникающего при движениях. Известно, что проприоцептивная импульсация является естественным активатором ретикулярной формации и гипоталамо-кортикальной системы, а это в свою очередь создает определенное тонизирование функции коры головного мозга (Гельгорн З. и др., 1966; Сорохтин Г. Н., 1969; Magouin H. W., 1963, и др.). В условиях гипокинезии происходит отчетливое снижение тонуса и функции коры и подкорки головного мозга, что проявляется по многим показателям. При детальном анализе ЭЭГ у людей даже при 10-суточной гипокинезии показано увеличение числа медленных волн, снижение бета-волн. Эти сдвиги происходили во всех отведениях, но были наиболее выражены в передних отделах коры головного мозга. Наступало значительное ослабление усвоения корой мозга ритма световых мельканий, особенно в зоне высокой частоты. Существенные изменения претерпевала кожно-гальваническая реакция, которая почти полностью исчезала после гиподинамии (Стеклова Р. П., 1968). Сопоставление всех показателей указывало на определенную связь изменений ЭЭГ, чувствительности компонентов ориентировочной реакции и точности условно-двигательной реакции. Кроме того, было установлено, что снижается и умственная деятельность (Марищук В. Л. и др., 1969; Богаченко В. П., 1969; Мясников В. И. и др., 1976; Крупина Т. Н. и др., 1976). При гипокинезии повышалась утомляемость, наблюдалось некоторое ослабление памяти, увеличивалось количество ошибок, затруднялось логическое мышление и т. д. (Богаченко В. П., 1969; Марищук В. Л. и др., 1969; Крупина Т. Н. и др., 1970; Мясников В. И. и др., 1970). В условиях гипокинезии происходят эмоциональные нарушения, повышается раздражительность, появляется неустойчивость настроения, нарушается сон, человек медленно засыпает, сон чуткий, усиливается предутренняя двигательная активность (Мясников В. И. и др., 1969; Панов А. Г. и др., 1969; Богаченко В. П., 1969). Возникают также изменения неврологического статуса, что может проявиться в асимметрии сухожильных и кожных рефлексов, сглаживании правой носогубной складки со снижением мышечной силы на той же стороне, девиации языка вправо и т. д. Иными словами, появляется совокупность признаков, которая невропатологами обычно обозначается как «синдром пирамидной недостаточности». Левое полушарие мозга на фоне общего снижения уровня нейродина-

мки при гипоккинезии более перегружено (звук, чтение, письмо, речь) функциями и скорее наступает его астенизация, а отсюда и более ранние нарушения в левой гемосфере (Панов А. Г. и др., 1968; Калинин Г. С. и др., 1969; Крупина Т. Н. и др., 1970, 1972, и др.). В целом можно отметить, что гипоккинезия сопровождается значительным обеднением афферентной стимуляции клеток мозга, приводящим к преобладанию в них тормозного процесса и понижению их работоспособности. Наступает выраженная астенизация функции центральной нервной системы, ее рефлекторной и ассоциативной деятельности.

Одной из систем, наиболее рано вовлекающейся в цепь нарушений при длительной гипоккинезии, является вегетативная нервная система (Парин В. В. и др., 1970; Крупина Т. Н. и др., 1970, 1977). Происходит нарушение ее обслуживающей адаптационно-трофической функции, что проявляется по многим показателям транспортных систем и обмена веществ (Катковский Б. С., 1967; Какурин Л. И., 1968; Панов А. Г. и др., 1970; Панферова Н. Е., 1977; Крупина Т. Н. и др., 1970). Возникают нарушения и гуморального звена регуляторных функций. Исследования в течение 49- и 120-суточной гипоккинезии у людей показали, что в самом начале эксперимента происходило усиление выброса в кровь катехоламинов и кортикостероидов, вызванное необычностью обстановки опыта и волевым усилением ограничения обычного образа жизни и подавления естественного желания активных движений (Тигранян Р. А., 1974, 1978; Давыдова Н. А., 1976; Калита Н. Ф., 1977). Интересно, что и в опытах на крысах также удается и даже в еще большей мере отметить в первый период гипоккинезии (первые 15 сут) двукратное повышение содержания кортикостерона, адреналина и норадреналина в крови и надпочечниках и повышение АКТГ в крови (Казарян В. А. и др., 1970; Коваленко Е. А. и др., 1973). Затем благодаря включению адаптационных механизмов наступало состояние, обеспечивающее более экономный режим работы нервной и эндокринной системы на фоне длительного снижения общих стимулирующих и тонизирующих влияний. На 2-м месяце гипоккинезии количество кортикостероидов и катехоламинов снижается (Казарян В. А. и др., 1970). По мере нарастания сроков гипоккинезии развивается детренированность систем нейровегетативной и гуморальной регуляции функций, наступает истощение эндокринного звена регуляторных функций, содержание катехоламинов и кортикостероидов снижается, а содержание катехоламинов и кортикостероидов снижается, а в случае нанесения тех или иных раздражений система гипоталамус — гипофиз — надпочечники отвечает не повышением, а снижением выброса АКТГ, кортикостероидов, по-видимому, происходит постепенное истощение этого гормонального звена регуляции (Казарян В. А., 1970; Коваленко Е. А. и др., 1973, 1975). Вначале, в первый месяц гипоккинезии у крыс в мозге

увеличивается содержание ГАМК, а затем ее количество уменьшается, что указывает на истощение и центрального медиаторного звена в тканях мозга (Филиппов С. П., 1973). У людей в процессе длительной гиподинамии отмечалось снижение 11-оксикортикостероидов (ОКС) и менее выраженное снижение 17-ОКС в моче к концу 1-го месяца гиподинамии (Серегин М. С. и др., 1969).

Интересно, что во время длительной гипокинезии может происходить повышение секреции альдостерона, которое, однако, не сопровождается его типичным периферическим эффектом: таким, как выраженная задержка натрия на уровне почки и увеличение объема плазмы крови (Колпаков М. Г., 1970).

При гипокинезии, по-видимому, наблюдается также снижение выброса СТГ и, следовательно, в случае отсутствия постоянного стимулирующего действия афферентации на гипоталамус в результате «атрофии от неупотребления» нарушается синтез белка в тканях. В первый период гипокинезии Л. В. Серовой на крысах удалось наблюдать инволюцию, усиление распада тимоцитов и дальнейшее истощение тимуса. Кроме того, отмечалось снижение общей резистентности и сорбционной способности тканей (Коваленко Е. А. и др., 1970, 1975).

Иными словами, это еще раз говорит о преобладании процессов катаболизма над синтетическими процессами в тканях и нарушении равновесия между этими фундаментальными процессами. Необходимо подчеркнуть, что само по себе создание гипокинезии в эксперименте на крысах (с искусственным ограничением подвижности в клетках) или создание гипокинезии у человека при наличии постоянных волевых усилий и всех неудобств, связанных с длительным строгим постельным режимом, может вызывать вначале определенную стрессовую ситуацию, обусловленную как нарушением обычных естественных условий жизни, так и непосредственно самим длительным обездвиживанием. Строго говоря, для изучения патогенеза самой длительной гипокинезии нас должен был бы интересовать только этот второй момент. Однако вычленить его в опытах на крысах трудно, но в принципе возможно при постановке опытов на других видах животных (кролики, свинки). Мы попытались хотя бы ориентировочно определить длительность различных стадий этого своеобразного «хронического стресса», возникающего при гипокинезии у крыс. Вначале эта реакция тревоги с наиболее выраженным повышением выброса кортикостероидов, продолжающаяся до 15 сут гипокинезии. В этой первой стадии стресса усилен выброс АКТГ, кортикостероидов и катехоламинов, т. е. внеклеточных химических посредников между нервно-эндокринными центрами и клетками-мишенями (Тигранян Р. А., 1974, 1977, 1978). Дальнейшее развитие процесса, очевидно, таково. В самих клеточных мембра-

нах происходит повышение активности аденилциклазы и усилен синтез 3', 5'-адениловой кислоты (цАМФ). Это соединение служит уже внутриклеточным химическим посредником между клеточной мембраной и рядом ферментов внутри самой клетки. Происходит стимуляция процессов ферментативного катализа, в том числе может возникать стимуляция гликолиза и дыхания. Действительно, у животных можно считать доказанным интенсификацию тканевого дыхания мышц и сердца на определенных стадиях гипокинезии и особенно вначале (Галушко З. С., 1972; Коваленко Е. А. и др. 1970, 1971, 1972, 1975). Однако длительное стимулирование синтеза цАМФ и активации ферментов в клетке, по-видимому, может привести к их истощению, к снижению ферментативного потенциала клетки, т. е. к астенизации функций. Вторая стадия хронического стресса развивается обычно в конце 1-го и в начале 2-го месяца пребывания в гипокинезии. Здесь в большей мере наступает определенная адаптация первоначальных изменений, что отмечается в исследованиях и на людях (Парин В. В. и др., 1970; Федоров Б. М., 1977; Давыдова Н. А., 1976). Наконец, наступает третья стадия (2—4 мес и более). В этот период может наступить постепенное истощение ряда функций и прежде всего нейроэндокринного звена регуляции, определяемое по резкому угнетению комплекса систем центральная нервная система — гипофиз — кора надпочечников. По данным В. В. Парина, Т. Н. Крупиной и др. (1970), в течение 2-го и 3-го месяца гипокинезии у человека формируется два выраженных синдрома — вегетативно-сосудистая дисфункция и первопсихическая астенизация организма. Таким образом, удается отметить вполне определенную стадийность нарушений функций при гипокинезии.

Необходимо обратить внимание на то, что изменение ряда функций организма, таких как снижение энерготрат, уменьшение структурных элементов мышц и понижение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, вызванных длительной гипокинезией, очевидно, является не патологией, а просто приспособлением к новым условиям жизни. Происходит адаптация организма — естественный общебиологический процесс наилучшего приспособления живой системы к изменившимся условиям среды или нового образа жизни. Однако, до какой степени адаптации к этим новым условиям это новое состояние организма еще не будет патологией для обычной жизни с нормальным объемом движений и повышенным запросом ко всем системам организма? Это один, из важнейших вопросов всей проблемы изучения гипокинезии, и научный поиск должен заключаться именно в том, чтобы максимально точно установить грань, момент перехода от резкой детренированности к патологии, к невозможности полной и быстрой реабилитации после нее.

С определенного момента могут начать развиваться явные патологические изменения — своеобразная болезнь адаптации по Г. Селье. В этих случаях одновременно с развитием нарушения функции, как всегда, возникают и определенные компенсаторные механизмы, направленные на устранение возникших нарушений или хотя бы на их ослабление. Конкретным примером этого является динамика изменения водного обмена при гипокинезии. Вначале происходит усиление диуреза, а затем существенное уменьшение выведения воды из организма, развивается компенсаторная гипоурия. Однако точная градация компенсаторных реакций при гипокинезии еще недостаточно установлена. По сути дела компенсаторные реакции здесь должны быть направлены против развития чрезмерной адаптации к гипокинезии, т. е. против чрезмерной детренированности и астенизации организма, а в последующем и против явных патологических нарушений. В этом определенная парадоксальность ситуации. Как они разовьются, мы еще не знаем достаточно полно.

Подводя итог всему сказанному, можно полагать, что, несмотря на некоторую проблематичность и отсутствие ряда еще хорошо доказанных фактов и звеньев в этом механизме, можно гипотетически представить общую схему патогенеза длительной гипокинезии (схема 2). Как явствует из схемы, главный этиологический фактор — длительное уменьшение объема мышечной деятельности — приводит к резкому снижению биоэнергетических затрат в организме и снижению необходимого пластического обеспечения его функций в мышцах и основных регуляторных механизмов. Это три основных направления развития изменений при гипокинезии. Далее уже возникают изменения в тех или иных системах. Важнейшим из них является детренированность сердечно-сосудистой системы и появление ортостатической неустойчивости. Тесно связанным с этим звеном патогенеза является также нарушение водно-солевого обмена, приводящее к усилению выведения воды и солей из организма. Уменьшение биоэнергетики, структурного обеспечения функций и регуляторного звена координации функций мышц создает своеобразный вид патологии в виде «атрофии от неупотребления»; снижение нагрузки на костную систему вызывает нарушение кальциевого обмена, которое может носить системный характер. Резкое уменьшение афферентной и эфферентной импульсации включает в общую цепь нарушений изменения функций центральной нервной системы, которое проявляется как в нарушениях высшей нервной деятельности, так и в изменениях рефлекторной регуляции на более низких уровнях. Особое значение приобретает нарушение регулирующей роли вегетативной нервной системы — снижение ее трофических функций. Возникает общая астенизация нервной системы и регулируемых ею функций. Со стороны гу-

морального звена регуляций обращает на себя внимание возникновение, но в основном на первых этапах гиподинамии, своеобразной стрессорной реакции, которая постепенно на фоне отсутствия мышечной деятельности ослабевает.

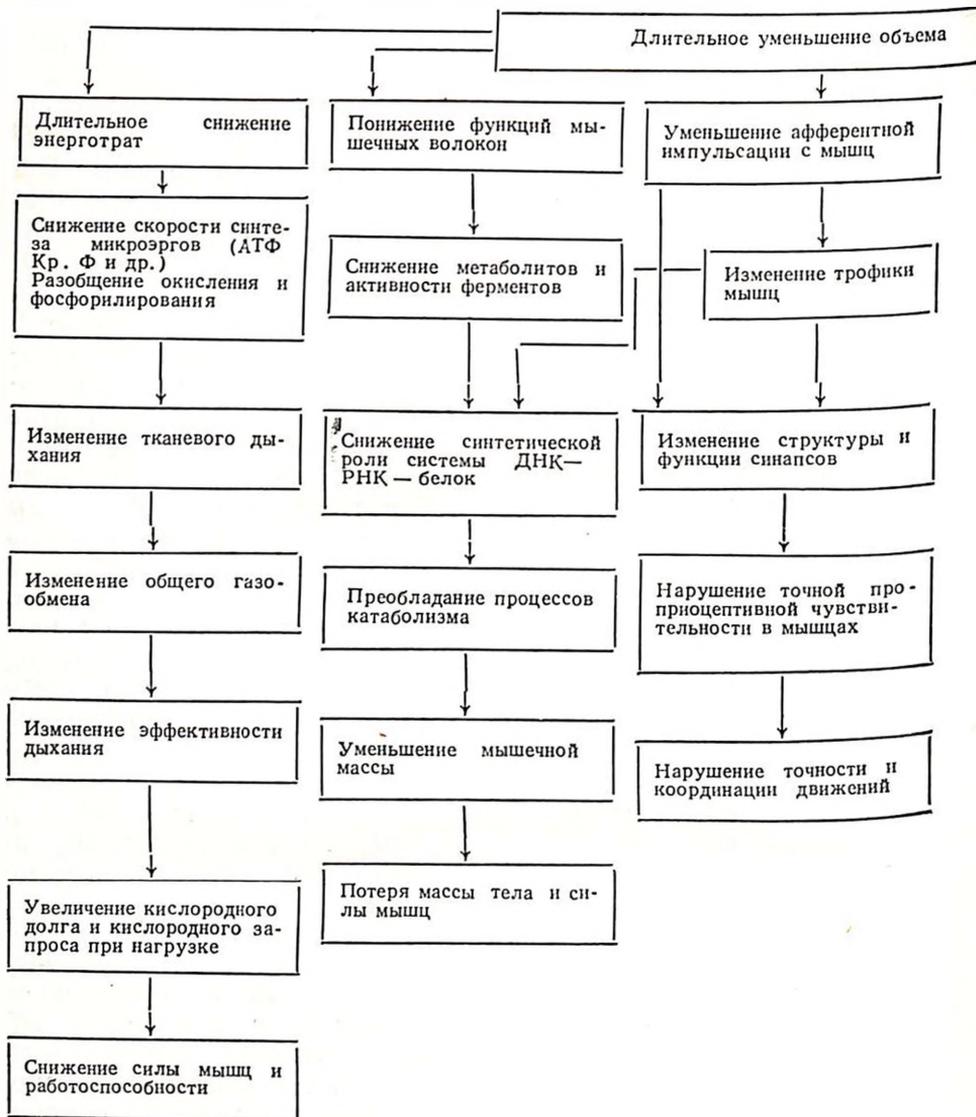
По-видимому, достаточно длительная и строгая гипокинезия может привести к состоянию «предболезни», а затем и к «болезни». Обоснованно ли такое утверждение? Мы довольно часто встречаемся в современной жизни с той или иной степенью ограничения мышечной активности на сравнительно короткое время или в небольшой степени, но длительно. Однако не наблюдаем при этом быстрого возникновения заболевания, скорее развивается общая резко выраженная детренированность организма, возникает как бы своеобразный фон для развития различных болезней. Возможно, все дело именно в длительности и степени воздействия гипокинезии и гиподинамии. И. П. Павлов писал: «Что такое патологическое состояние? Это встреча, соприкосновение организма с каким-нибудь чрезвычайным условием или, вернее, с необычным размером ежедневных условий... Если разрушение не остановилось на одном органе, а, цепляясь, распространяется дальше, мы опять, еще раз на новый лад изучаем функциональную связь органов и, наконец, определяем тот момент и механизм, когда истощается объединяющая сила организма как целого»<sup>1</sup>. Эта мысль великого физиолога позволяет считать, что при достаточно длительной гипокинезии может наступить такая детренированность, своеобразная «предболезнь» организма, которая в дальнейшем может перейти в «болезнь гипокинезии» с рядом характерных симптомов, при которых человек не сможет вести обычный образ жизни, ходить, работать, выполнять элементарные движения, присущие здоровому человеку, т. е. возникает явное несоответствие обычного взаимодействия организма с внешней средой, состояние недееспособности человека в обычных условиях жизни.

В заключение целесообразно напомнить и определение болезни, которое было сделано одним из ведущих патофизиологов нашей страны И. Р. Петровым: «Болезнь — нарушение нормальной жизни организма под влиянием различных повреждающих воздействий, характеризующееся ограничением приспособления его к внешней среде и снижением трудоспособности». Описанные выше симптоматика и механизмы нарушений, возникающих после достаточно длительной и резкой гипокинезии, во многом укладываются в это определение состояния организма. Действительно, развивается резкое «ограничение приспособления» к обычным условиям внешней среды и резко «снижается трудоспособность». Полное восстановление после таких нарушений может длиться несколько меся-

---

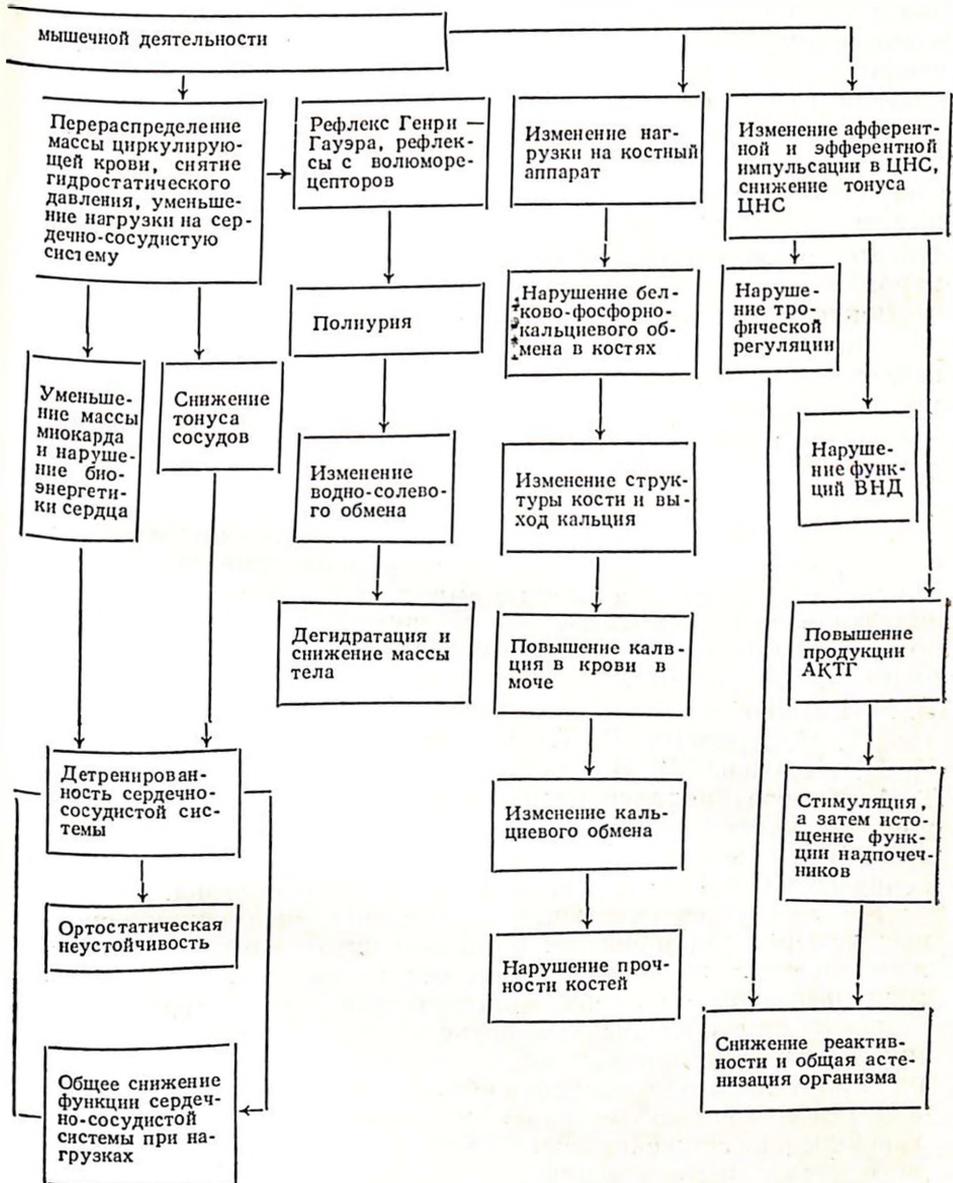
<sup>1</sup> Павлов И. П. Полн. собр. соч., 1951, т. 2, с. 262—265.

## Общая схема патогенеза гипокинезии



цев. Следовательно, есть основания утверждать, что длительная гипокинезия может привести к своеобразному виду болезни. Таковы основные итоги всего сказанного в данной книге.

Проблема восстановления функций, теоретические и прикладные аспекты разработки всего комплекса профилактиче-



ских мероприятий после длительной гипокинезии требуют специального рассмотрения в отдельной работе. Сейчас же можно только указать, что главным способом устранения этой патологии должно быть постепенное, но строго дозированное возобновление мышечной деятельности. Все виды спорта, ак-

тивный образ жизни — туризм, систематическое занятие физкультурой и широкое применение здорового физического труда в быту, в ряде случаев и на работе, а также лечебная физкультура в клиниках и санаториях, использование электростимуляции, являются теми главными элементами профилактики угрозы, которую несет в себе длительная гипокинезия и гиподинамия. В нашей стране все эти мероприятия не только широко пропагандируются, но и являются важнейшими направлениями политики Коммунистической партии и Советского правительства, нашедшими отражение и в Основном законе нашей страны и в целом ряде других законодательных актов, направленных на сохранение здоровья нашего народа.

Вопросы профилактики, лечение и реабилитации последствий гипокинезии требуют обстоятельного освещения, но поскольку основной задачей данной книги являлось рассмотрение механизмов развития изменений, вызванных гипокинезией, мы касались проблем профилактики и лечения очень кратко и в самых общих чертах.

Остановимся на проблеме реабилитации после гипокинезии. К настоящему времени в нашей стране уже накоплен опыт проведения реабилитационных мероприятий после длительной гипокинезии и гиподинамии. Этот опыт в основном получен в рамках космической медицины, но он несомненно полезен и для широкой медицинской практики. В этой связи отметим, что под руководством акад. О. Г. Газенко и проф. В. М. Боголюбова группой авторов (Б. М. Федоров, Н. А. Белая, Т. Н. Крупина, В. Т. Олефиренко, И. М. Виноградова, И. П. Лебедева, В. В. Ткачев, А. П. Рагулин, А. Я. Тизул, Т. А. Карева) недавно разработаны «Комплексы реабилитационных мероприятий у человека после длительной гипокинезии». Эти рекомендации изданы Министерством здравоохранения СССР в 1979 г. в виде методического пособия.

Рекомендуется сочетанное применение следующих основных четырех мероприятий: рационального двигательного режима, постепенно увеличивающегося в объеме, массажа, фармакологических и бальнеотерапевтических воздействий. Отметим, что предложенный комплекс средств удачно направлен прежде всего на ликвидацию главного этиологического фактора — длительного уменьшения объема мышечной деятельности, а затем и упомянутых ранее основных звеньев патогенеза гипокинезии: снижения энерготрат, биоэнергетики и структурного метаболизма в мышцах, уменьшения топицирующих импульсов из мышц, перераспределения массы крови, изменения водно-солевого обмена, снижения нагрузки на костную систему и т. д. Иными словами, применение средств комплекса основано на знании патогенеза расстройств, вызванных длительной гипокинезией и гиподинамией. Более того, с помощью этого

комплекса мероприятий можно эффективно ликвидировать не только начальные пусковые звенья всей цепи патогенеза, но и нарушения, возникающие в конце длительной гипокинезии. Эти итоговые нарушения показаны выше в общей схеме патогенеза гипокинезии. Они заключаются в детренированности энергообмена, снижении силы и массы мышц, а также в нарушении координации движений, затем — в детренированности и снижении функции сердечно-сосудистой системы, нарушении водно-солевого обмена и в общей астенизации организма.

Рассмотрим с позиции патофизиологии каждое из применяемых восстановительных средств.

1. Рациональный, постепенно увеличивающийся двигательный режим снимает основной этиологический фактор — начало всей цепи изменений. Он обеспечивает постепенное увеличение и тренировку биоэнергетики организма, а затем достаточно полное восстановление двигательного стереотипа, полноценную координацию движений, повышение общего тонуса локомоторных функций. Он усиливает синтетические процессы в мышцах, восстанавливает их структуру, а следовательно, их силу и работоспособность. Систематическое повышение запросов на доставку кислорода, энергетических и пластических субстратов, а также усиление вымывания продуктов метаболизма стимулируют функцию дыхания, сердечно-сосудистую систему и общий метаболизм.

Рекомендуемый рациональный двигательный режим включает: а) утреннюю гигиеническую гимнастику; б) дозированную ходьбу и пешеходные прогулки на свежем воздухе; в) комплекс специальных упражнений лечебной гимнастики, проводимой в зале, а также в водном бассейне.

Итак, роль этого комплекса средств очевидна — снимается главная начальная причина всей цепи последующих нарушений.

2. Далее рекомендовано древнейшее лечебное средство — массаж с акцентом на массаж ног и спины по классической методике. Это воздействие важно потому, что дает прежде всего комплексное раздражение рецепторов кожи, проприорецепторов, интерорецепторов и барорецепторов прилегающих сосудов. Это обеспечивает мощный тонизирующий поток афферентной импульсации в ЦНС, восстановление тонуса нейроэндокринной регуляции. Массаж, вызывая деформацию кожи и подлежащих мышц, усиливает регионарное кровообращение в капиллярах, стимулирует экстравазальное движение тканевой жидкости и лимфообращения. Интенсифицируется вся система микроциркуляции и значительно улучшается кислородный режим мышц и кожи.

Под воздействием массажа, как было сказано ранее, стимулируется также функция «внутримышечного периферического сердца» и мышечной «венозной помпы», т. е. восста-

навливается нормальный венозный возврат крови (см. главу III).

Еще сравнительно мало разработан раздел, касающийся применения в этих случаях фармакологических препаратов. В указанных рекомендациях предлагается использовать внутримышечное введение кокарбоксилазы и прием внутрь инозина как препаратов, нормализующих метаболизм миокарда и принимающих участие в интенсификации энергообмена.

До настоящего времени остается спорным вопрос об использовании в этих случаях анаболизующих препаратов, но смысл в изыскании наиболее эффективных из них для усиления целенаправленного синтеза утраченных белковых структур, по-видимому, есть.

По нашему мнению, не вызывает сомнения целесообразность применения после гипокинезии современных поливитаминных комплексов типа «Декамевит» или «Ундевит», а также использования растительных адаптогенов: элеутерококка, лимонника, маньчжурской аралии и т. д. (Кирилов О. И., 1966, Дардымов И. В., 1976). Мы думаем, что заслуживает внимания и комбинация использования указанных выше средств, а также оротака калия и инозина, которые являются предшественниками соответственно пиримидиновых и пуриновых оснований нуклеиновых кислот и принимают активное участие в биосинтезе белка, нуклеиновых кислот и энергетических субстратов — гликогена, АМФ, АДФ и АТФ. Иными словами, эти вещества обеспечивают повышенный уровень пластического и энергетического обменов [Kornberd et al., 1955; Малер Г., Кордес Ю., 1970; Wiedmeier et al., 1972, и др.].

В упомянутом выше комплексе реабилитационных мероприятий после длительной гипокинезии предлагаются и бальнеопроцедуры с учетом индивидуальных изменений реактивности организма. Рекомендованы три типа ванн: углекислые, радоновые и контрастные. Углекислые ванны оказывают стимулирующее воздействие на дыхание проникающей через кожу и легкие углекислотой. Кроме того, углекислый газ снижает периферическое сопротивление сосудов, замедляет и усиливает сердечные сокращения. Диастола удлиняется, а систола укорачивается, повышается мощность сокращения миокарда, стимулируются его кровоснабжение и метаболизм. Увеличивается общее потребление кислорода тканями. Углекислотные ванны оказывают мощное воздействие на микроциркуляторное русло кожных покровов и их кислородный режим.

Применение радоновых ванн стимулирует адаптационные процессы. Продукты распада радона оказывают выраженное биологическое стимулирующее действие на ткани и клетки. Эти ванны, кроме того, снимают боли, возникающие иногда в мышцах, связках и суставах после гипокинезии при начальном повышении двигательной активности.

Наконец, общетонизирующее влияние на вегетативную нервную систему и метаболизм тканей оказывают контрастные ванны. Эти ванны повышают афферентацию с терморцепторов кожи, улучшают микроциркуляцию, создают «гимнастику» сосудов, повышают общий тонус и нормализуют реактивность организма. Выбор оптимального вида бальнеопроцедур проводят по принятым в бальнеологии показаниям.

Рассмотрим последовательность проведения реабилитационных мероприятий.

Естественно, первыми воздействиями после длительной клиностатической гипокинезии являются принятие вертикальной позы и постепенная адаптация к ней с предупреждением резких ортостатических нарушений. Надо учитывать, что «острая» реадаптация продолжается в течение 4—5 дней после окончания длительной клиностатической или антиортостатической гипокинезии. Однако явления астенизации могут сохраняться еще в течение первых 2—3 нед после нее.

Весь реабилитационный период рекомендовано делить на два этапа. Ранний, **лечебно-щадящий** этап охватывает 7—10 дней. В это время применяются постепенная адаптация к вертикальной позе и строго регламентированный щадящий режим двигательной активности под медицинским контролем, а также массаж, бальнеопроцедуры и назначение кокарбоксилазы понизина. Задачей второго, **лечебно-тренирующего** этапа восстановительных мероприятий является возможно более полное восстановление всех функций организма путем расширения режима двигательной активности и дальнейшего применения лечебного комплекса реабилитационных мероприятий с акцентом на тренировку функции мышц и сердечно-сосудистой системы. На этом этапе рекомендуется применять следующий комплекс реабилитационных мероприятий.

1. Расширенный режим физических нагрузок, включающий утреннюю гимнастику, проведение лечебной гимнастики с включением элементов спортивных игр или занятий в водном бассейне. На заключительном этапе целесообразно вводить больше спортивных игр и длительные пешеходные прогулки.

2. Продолжение начатого на первом этапе общего массажа (до 2 раз в день) по классической методике с включением элементов точечного массажа. Массаж можно проводить до 30—40 мин в день.

3. Внутримышечное введение кокарбоксилазы по 200 мг или инозина по 0,4 мг 3 раза в день внутрь, особенно при повышенном содержании недоокисленных метаболитов, аритмии сердца и признаках недостаточности миокарда.

4. Как и в первом периоде, продолжение курса бальнеопроцедур. В этом комплексе выбор оптимального вида бальнеопроцедуры сводится к проведению курса нарзанных, углекислотных, радоновых или контрастных ванн по соответствующим

показаниям, принятым в бальнеологии, но дополненных показаниями об изменении функций, вызванных длительной гипокинезией и гиподинамией.

Отметим, что осуществление этого второго этапа специальной реабилитации после резкой гипокинезии в значительной мере приемлемо для огромного числа случаев не столь резкой «бытовой» гипокинезии, с которой мы так часто встречаемся у лиц с ограничением двигательного режима на работе и дома. Это наиболее многочисленный контингент людей, длительно страдающих частичной гипокинезией, и надо четко знать, как вести реабилитацию их жизненных функций. В данном случае комплекс профилактических и реабилитационных мероприятий не может и не должен быть регламентирован столь строго, как в случаях отмеченных выше. Задача здесь сводится к неуклонной тенденции вводить в регламент жизни постепенно нарастающий объем активных мышечных движений, где это только возможно. Стремление ходить больше пешком, физический труд в быту и во время досуга, занятия спортом, активными играми, дальние прогулки и туризм — вот перечень основных способов, которые могут предупредить развитие «бытовой» гипокинезии и гиподинамии.

Необходимо обратить внимание еще на одну идею, которую можно считать полезной в данном случае. Вся наша жизнь и возможность совершать активные движения непосредственно зависят от процессов биоэнергетики и непрерывного поступления в организм кислорода. При гипокинезии детренируется вся система транспорта кислорода в организм, обеспечиваемая дыханием, сердечно-сосудистой системой и кровью. Более того, в тканях начинают снижаться процессы окисления и синтеза богатых энергией соединений. В данной книге этот вопрос был рассмотрен подробно на разных уровнях. В этой связи логично использовать как реабилитационное средство после длительной гипокинезии не только постепенно расширяемый объем движений, но и адаптацию к умеренной гипоксии. Тренировка к гипоксии во многом может быть альтернативна влиянию гипокинезии. Прямые экспериментальные исследования подтверждают правильность этой идеи (Васильев П. В. и др., 1968; Барбашева З. И. и др., 1970; Агаджанян Н. А., 1972; Коваленко Е. А. и др., 1977, 1978; Корольков В. И., 1973, 1976, 1977, 1979; Семенцов В. Н., 1978; L. Lamb, 1965, 1967, и др.). Отсюда логично использовать во время реабилитации после гипокинезии пребывание в условиях среднегорья или на курортах, расположенных в горной местности. Убедительным доказательством этого является успешное лечение многих лиц с явной предшествующей «бытовой» гипокинезией и симптомами астенизации и детренированности сердечно-сосудистой системы на курортах типа Кисловодска. Здесь имеются все необходимые условия для профилактики и лечения последствий

длительной гипокинезии, сочетающейся с рядом начальных нарушений сердечно-сосудистой системы.

При лечении в среднегорье необходимо активно пользоваться системой терренкуров, позволяющих строго дозированно наращивать нагрузку на мышечную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы спортивной ходьбой в условиях небольшой гипоксии. Это дополняется прекрасным психологическим воздействием эстетики окружающих горных ландшафтов. Вместе с тем здесь же следует проводить цикл углекислых, радоновых или контрастных ванн, которые, как говорилось выше, официально рекомендованы при реабилитации даже после крайне резких степеней гипокинезии. Не следует пренебрегать при этом и всем богатым арсеналом физиотерапевтических и других бальнеологических средств, имеющихся на таких курортах и дополняющих главное — возможность активно двигаться в условиях небольшой гипоксии.

Итак, комплекс профилактических и восстановительных мероприятий при гипокинезии может включать самые различные аспекты — от простого изменения обычного малоподвижного образа жизни на активный и вплоть до специального строго регламентированного комплекса лечебных мероприятий и даже целенаправленного санаторно-курортного лечения в условиях высокогорья.

Теоретическое и практическое рассмотрение проблемы профилактики и реабилитации последствий гипокинезии и гиподинамики, по-видимому, в ближайшие годы станет еще более актуальным, поскольку значимость гипокинезии в будущем может увеличиваться с возрастанием автоматизации и механизации производства и совершенствованием нашего быта.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Агаджанян Н. А., Кузнецов А. Г. Функции организма в условиях относительной адинамии и изоляции. Материалы научной сессии АН СССР, посвященные 5-й годовщине I-го ИСЗ. М., Наука, 1962, с. 25—28.
- Аринчин Н. И., Недвецкая Г. Д. Внутримышечное периферическое сердце. — Минск: Наука и техника, 1974.
- Аринчин Н. И., Алабин В. Г., Борисевич Г. Ф., Володько Я. Т., Ефимова Л. А., Кононцев В. И., Недвецкая Г. Д., Филипович Н. Ф., Ярошевич С. А. Насосная функция внутримышечных периферических сердец при различной двигательной активности организма. — Минск: Наука и техника, 1979.
- Баевский Р. М., Никулина Г. А., Семенова Т. Ф. Циркадная организация и взаимная координация функций в эксперименте со 120-суточной гипоккинезией. — В кн.: Адаптация к мышечной деятельности и гипоккинезия. Новосибирск, 1970, с. 21—22.
- Барбашова Э. И., Жуков К. К., Бакланова С. М., Григорьева Г. И., Нестеров В. П., Тараканова О. И. Изменение резистентности организма, функционального состояния тканей и биохимических процессов в них при гиподинамии. — В кн.: Адаптация к мышечной деятельности и гипоккинезия. — Новосибирск, 1970, с. 26—36.
- Береговкин А. В., Калинин В. В. Реакция сердечно-сосудистой системы при 30-суточной имитации невесомости посредством антиортостатической гипоккинезии. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1974, № 1, с. 72—76.
- Бычков В. П., Бородулина И. И., Грязнова В. Н., Каландаров С., Маркарян М. В., Хохлова О. С. Особенности обмена веществ у испытуемых в условиях 120-суточной гипоккинезии. Труды 5-х чтений, посвященных разработке научного развития идей К. Э. Циолковского. — М., 1971, с. 137—147.
- Васильев П. В., Углова Н. Н., Воложин А. И., Поткин В. Е. Исследование некоторых показателей крови у белых крыс, находящихся в условиях 60-суточной гипоккинезии. — Космическая биология и медицина, 1973, № 2, с. 13—17.
- Васильев П. В., Белай В. Е., Глод Г. Д., Лушина Л. А., Лысак В. Ф., Петрухин С. Б., Углова Н. Н. Влияние длительной гипоккинезии на течение некоторых патологических процессов. — В кн.: Авиационная медицина. Тезисы докладов на Всесоюзной конференции. — Калуга, октябрь 1975 г. — М., 1975, с. 125—126.
- Воложин А. И., Федоров Н. А. Изменения в зубочелюстной системе у щенков и кроликов при длительном ограничении двигательной активности. — В кн.: Теория и практика стоматологии. М., ММСИ, 1975, с. 30—34.
- Гаевская М. С., Куркина Л. М., Колчина Е. В., Команова Н. С., Верестовская Н. А. Изменение белковых фракций скелетной (камбаловидной) мышцы человека под влиянием гипоккинезии и возможность профилактики этих изменений с помощью специального комплекса упражнений. — Физиология человека, 1976, № 6, с. 997—1001.
- Газенко О. Г. Предисловие. — В кн.: Длительное ограничение подвижности

- и его влияние на организм человека. Проблемы космической биологии. — М.: Наука, 1969, т. 13, с. 5—7.
- Газенко О. Г., Малкин В. Б. Развитие идей К. Э. Циолковского в биоастронавтике. — Труды четвертых чтений, посвященных разработке научного наследия и развития идей К. Э. Циолковского. М., ИИИТ АН СССР, 1970, с. 3—14.
- Газенко О. Г., Чернух А. М., Федоров Б. М., Крупина Т. Н., Александров П. Н., Шагал А. И. Микроциркуляция в условиях длительной антиортостатической гипоккинезии. — В кн.: О проблемах микроциркуляции. — М., 1977, с. 32—33.
- Ганделесман А. Б. Имобилизация в гипсовой повязке у здорового человека. — В кн.: Двигательная активность человека и гипоккинезия. — Новосибирск, 1972, с. 94—101.
- Гейхман К. Л., Могендович М. Р. О механизмах адаптации человека к антиортостатической позе. — В кн.: Проблемы космической медицины. — М., ИМБП МЗ СССР, 1966, с. 112—113.
- Генин А. М., Сорокин П. А., Гурвич Г. И., Донамгиров Т. Т., Панов А. Г., Иванов И. И., Пестов И. Д. Основные результаты исследований влияния 70-суточной гиподинамии на организм человека. — В кн.: Проблемы космической биологии. — М.: Наука, 1969, т. 13, с. 247—251.
- Гуровский Н. Н., Черепанов М. А. К вопросу о сенсорно-моторной координации человека в условиях невесомости. — Космическая биология и медицина, 1967, № 3, с. 52—55.
- Гуровский Н. Н., Парин В. В., Правецкий В. Н. Некоторые из основных проблем космической биологии и медицины. — Космическая биология и медицина, 1967а, № 1, с. 4—7.
- Гуровский Н. Н., Егоров А. Д. Использование некоторых достижений космической медицины в здравоохранении. — В кн.: Тезисы докладов на IV Международном симпозиуме «Человек в космосе», Ереван, СССР, 1—5 октября, 1971, с. 52—54.
- Гуровский Н. Н., Киселев А. А. Физиологические проблемы длительной невесомости. Доклад на 3-м Международном симпозиуме по основным проблемам жизни человека в космическом пространстве ЮНЕСКО (ВОЗ, Женева, 1968). *Astronautica Acta*, 1972, v. 17, p. 79—88. Pergamon Press, 1972.
- Гуровский Н. Н., Газенко О. Г., Рудный Н. М. Результаты медицинских исследований, выполненных во время полета научной станции «Салют». Доклад на сессии КОСПАР, Испания, Мадрид, 1972 а, с. 5—7.
- Гуровский Н. Н., Егоров А. Д. Некоторые проблемы космической медицины. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1976, № 6, с. 3—14.
- Гуровский Н. Н., Газенко А. Г., Алерс И., Бараньский С., Винтер Д., Генин А. М. Изучение механизма физиологического действия невесомости в эксперименте на биопутнике «Космос-782». Тезисы доклада на 28-й конференции МАФ (25 сентября—1 октября). — ЧССР, Прага, 1977, с. 76—78.
- Гурфинкель В. С., Пальцев Е. И., Фельдман А. Г., Эмлер А. М. Изменение некоторых двигательных функций человека после длительной гиподинамии. — В кн.: Проблемы космической биологии. — М.: Наука, 1969, т. 13, с. 148—161.
- Еремин А. В., Бажанов В. В., Марицук В. Л., Степанцов В. И., Джамгаров Т. Т. Физическая тренировка человека в условиях длительной гиподинамии. Проблемы космической биологии. — М.: Наука, 1969, т. 13, с. 191—199.
- Жуков Е. К., Барбашова З. И., Федоров В. В. Влияние гипоккинезии на функциональное состояние скелетных мышц. — Физиол. журн., СССР, 1971, № 9, с. 1240—1245.
- Ильина-Какуева Е. И., Португалов В. В. Состояние моторного нервного аппарата мышц крыс при ограничении подвижности. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1977, № 6, с. 31—35.

- Казарян В. А., Гончарова Л. А., Рапопорт Э. А. Изменения биосинтеза белков и РНК в красных и белых скелетных мышцах при их атрофии. — Патол. физиол., 1974, № 4, с. 45—49.
- Какурин Л. И. К синдрому гипокинезии человека. — В кн.: Физиологические аспекты детренированности. — М.: Медицина, 1967, с. 34—35.
- Какурин Л. И., Катковский Б. С., Козлов А. Н., Мухарлямов Н. М. Влияние гипокинезии на некоторые показатели работоспособности и функцию дыхания человека. — В кн.: Авиационная и космическая медицина. — М.: Наука, 1963, с. 226—229.
- Катковский Б. С. Основной обмен при длительном ограничении двигательной активности человека. — Космическая биология и медицина, 1967, № 5, с. 67—71.
- Кириллов О. И. Процессы клеточного обновления и роста в условиях стресса. — М.: Наука, 1977.
- Коваленко Е. А. Влияние на организм невесомости и пониженной гравитации. — В кн.: Патофизиология экстремальных состояний. М.: Медицина, 1973, с. 312—332.
- Коваленко Е. А. Патофизиологический анализ действия на организм невесомости. — В кн.: Невесомость. М.: Медицина, 1974, с. 237—278.
- Коваленко Е. А. Патофизиологические аспекты проблемы длительности гипокинезии. — Пат. физиол., 1975а, № 3, с. 11—24.
- Коваленко Е. А. Патофизиология длительной гипокинезии. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1976, № 1, с. 3—15.
- Коваленко Е. А., Васильев П. В. Патогенез синдрома невесомости. — Изв. АН СССР. Серия биологическая, 1971а, с. 356—359.
- Коваленко Е. А., Прохончуков А. А., Колесник А. Г. О механизме нарушения минерального обмена в обездвиженных тканях скелета при экспериментальной гипокинезии. — В кн.: Труды 1-й Республиканской конференции по стоматологической анатомии. М., 1970, с. 422—428.
- Коваленко Е. А., Попков В. Л., Мацлян Э. С., Галушко Ю. С., Гордейчева Н. В., Кондратьев Ю. И., Илюшко Н. А., Потапов А. Н., Гринберг Л. Н., Сейдаметов М. А. Влияние гиподинамии на газообмен животных. — Космическая биология и медицина, 1971, № 4, с. 3—8.
- Коваленко Е. А., Галушко Ю. С., Ниточкина И. А. Особенности потребления кислорода у крыс при длительной гипокинезии. — В кн.: Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1972, Москва—Калуга, т. 1, с. 125—129.
- Коваленко Е. А., Галушко Ю. С., Ниточкина И. А. О кислородном обеспечении организма при длительной гипокинезии. — В кн.: Полярнографическое определение кислорода в биологических объектах. Киев, 1972, с. 28—29.
- Коваленко Е. А., Рязжский А. В. Динамика напряжения кислорода в тканях мозга при действии на организм факторов космического полета. — В кн.: 5-й Международный симпозиум по космической биологии и медицине. Варшава, 1972, с. 54—55.
- Коваленко Е. А., Мацлян Э. С., Попков В. Л., Галушко Ю. С., Прохончуков А. А., Кондратьев Ю. И., Колесник А. Г., Казарьян В. А., Морозова Р. С., Серова Л. В., Рязжский А. В., Потапов А. Н., Романов В. С., Пищук В. Б., Гринберг Л. Н., Тихонова Г. П., Долган З. С. Функции и метаболизм при длительной гипокинезии в комплексном эксперименте. — Успехи физиол. наук, 1975, № 3, с. 110—136.
- Коваленко Е. А., Галушко Ю. С., Шерашов С. Г., Попков В. Л. Физическая работоспособность и кислородное обеспечение организма крыс при физических нагрузках после длительной гипокинезии. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1975, № 1, с. 13—19.
- Коваленко Е. А., Кротов В. П., Титов А. А. Об изменении состава тела при имитации невесомости длительной гипокинезией. — В кн.: Материалы 5-х Гагаринских чтений. М.: изд. ДОСААФ, 1976, с. 202—208.
- Коваленко Е. А., Кротов В. П., Семенов В. Н. Гипоксия — патогенетический фактор, обуславливающий изменения электролитного состава ске-

- летных мышц при длительной гипоккинезии. — В кн.: Дыхательная недостаточность в клинике и эксперименте (Тезисы конференции). Куйбышев, 1977, с. 123—124.
- Кондратьев Ю. И., Коваленко Е. А., Данилова А. К., Ильющко Н. А., Грабко Л. В.* Изменение некоторых показателей химического состава мышц у белых крыс при длительной гиподинамии. — В кн.: 2-я Всесоюзная конференция по биохимии мышечной системы. Л., 1972, с. 69—70.
- Корольков В. И., Коваленко Е. А., Кротов В. П., Ильющко Н. А., Кондратьева В. А., Кондратьев Ю. И.* О механизмах нарушений водно-солевого обмена у собак при полугодовой гипоккинезии. — Пат. физиол., 1977, № 6, с. 15—20.
- Косицкий Г. И.* Цивилизация и сердце. — М.: Наука, 1977.
- Котовская А. Р., Вартбаронов Р. А., Симпура С. Ф.* Изменение переносимости перегрузок после 70-суточной гиподинамии. — В кн.: Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1969, т. 13, с. 240—247.
- Красных И. Г.* Минеральная насыщенность костной ткани в условиях длительной гиподинамии. — В кн.: Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1969, т. 13, с. 93—99.
- Красных И. Г.* Рентгенологическое исследование функции сердца и минеральной насыщенности костной ткани после 30-суточной гипоккинезии. — Космическая биология и медицина, 1974, № 1, с. 63—71.
- Красных И. Г., Гаврилюк Д. Н., Поткин В. Е.* Клетка с изменяющимся внутренним объемом для гипоккинезии. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1974, с. 73—74.
- Кротов В. П., Савельева Ц. П.* Клетка для ограничения двигательной активности животных. Описание изобретения к авторскому свидетельству № 278291 от 22 мая 1970 г. Опубликовано в бюллетене изобретений 1970 г. № 25 (5.08.1970 г.).
- Кротов В. П., Коваленко Е. А., Катунцев В. П.* Влияние длительной гипоккинезии на состав воды и жира в теле человека. — Бюлл. экспер. биол., 1976, № 3, с. 279—281.
- Крупина Т. Н., Федоров Б. М., Беневоленская Т. В., Бойкова О. И., Невструева В. С., Кульков К. Н., Морозова Р. С., Романов В. С.* Изменения сердечной деятельности при длительном ограничении двигательной активности. — Космическая биология и медицина, 1971, № 2, с. 76—81.
- Крупина Т. Н., Тизул А. Я.* Значение длительной клинностатической гиподинамии в клинике нервных болезней. — Невропатол. и психиатр., 1968, № 7, с. 1012—1017.
- Крупина Т. Н., Тизул А. Я.* Изменения нервной системы при 120-суточной клинностатической гипоккинезии и профилактика гипоккинетических расстройств. — Журн. невропатол. и психиатр., 1971, т. LXXI, вып. II, с. 1611—1616.
- Крупина Т. Н., Тизул А. Я., Баранова В. П., Мацнев Э. И.* Функциональное состояние нервной системы и некоторых анализаторов при 120-суточной клинностатической гипоккинезии. — В кн.: Адаптация к мышечной деятельности и гипоккинезии. Новосибирск, 1970, с. 96—98.
- Крупина Т. Н., Тизул А. Я.* Клинические аспекты изменения нервной системы при 49-суточной антигравитационной гипоккинезии. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1977, № 6, с. 26—30.
- Маилян Э. С., Коваленко Е. А.* О тканевом дыхании при действии длительной гипоккинезии и гипергравитации. — В кн.: Современные проблемы биохимии дыхания и клиника. Иваново, 1972, т. 1, с. 160—162.
- Меерсон Ф. З.* Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность. — М.: Наука, 1975.
- Михайловский Г. П., Беневоленская Т. В., Петрова Т. А., Яковлева И. Я., Байкова О. И., Кузьмин М. П., Савинов А. А., Соловьева С. Н.* Влияние комплексного воздействия двухмесячной гипоккинезии и ускорений на сердечно-сосудистую систему. — Космическая биология и медицина, 1967, № 5, с. 57—61.
- Михасев М. И., Соколов В. И., Тихонов М. А.* Некоторые особенности

- внешнего дыхания и газообмена при длительной гиподинамии. — В кн.: Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1969, т. 13, с. 71—78.
- Могендович М. Р.* Гипокинезия как фактор патологии внутренних органов. — В кн.: Экспериментальные исследования по физиологии, биохимии и фармакологии. Пермь, 1961, вып. 3, с. 9—26.
- Мясников В. И., Новиков М. А., Усков Ф. Н., Герасимович А. А.* Психологические аспекты длительной клинистатической гипокинезии. — В кн.: Адаптация к мышечной деятельности исследования и гипокинезия. Новосибирск: Изд-во СО АН СССР, 1970, с. 127—128.
- Оганов В. С., Потапов А. Н.* О функциональном состоянии скелетных мышц крыс при длительном ограничении подвижности (до 120 сут). — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1973, № 2, с. 22—26.
- Панов А. Г., Лобзин В. С., Белякин В. А.* Изменения функций нервной и мышечной системы под влиянием длительной гиподинамии. — В кн.: Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1969, т. 13, с. 133—147.
- Панферова Н. Е.* Гиподинамия и сердечно-сосудистая система. — М.: Наука, 1977.
- Парин В. В., Баевский Р. М., Волков Ю. Н., Газенко О. Г.* Космическая кардиология. — Л.: Медицина, 1967.
- Парин В. В., Федоров Б. М.* О механизмах изменения реактивности организма при гипокинезии. — В кн.: Авиационная и космическая медицина. М., 1969, т. 2, с. 116—118.
- Парин В. В., Крупина Т. Н., Михайловский Г. П., Тизул А. Я.* Основные изменения в организме здорового человека при 120-суточном постельном содержании. — Космическая биология и медицина, 1970, № 5, с. 59—64.
- Петухов Б. Н., Пурахин Ю. Н.* Электрическая активность мышц голени при стоянии после 120-суточного постельного режима. — Космическая биология и медицина, 1971, № 3, с. 64—69.
- Португалов В. В., Ильина-Какуева Е. И., Старостин В. И., Рохленко К. Д., Савин З. Ф.* Структурные и цитохимические изменения скелетных мышц крыс при ограничении подвижности. — Арх. анат., 1971, № 11, с. 82—91.
- Португалов В. В., Горбунова А. В.* Исследование влияния 60-суточной гипокинезии на метаболизм в мотонейроне передних рогов спинного мозга. — В кн.: Сборник трудов XIX—XX, посвященных 70-летию со дня рождения акад. А. Д. Зубрашвили. Тбилиси, 1974, с. 342—347.
- Прохончук А. А., Коваленко Е. А., Колесник А. Г., Кондратьев Ю. И., Илюшко Н. А.* Влияние гиподинамии на минеральный и белковый обмен в облысевших тканях зубочелюстной системы. — Стоматология, 1970, № 4, с. 1—6.
- Рааб В.* Нейро-вегетативное равновесие сердца у лиц физически активных и неактивных. — В кн.: Спортивная медицина. (Труды XII Международного конгресса по спортивной медицине). М., 1959, с. 232—233.
- Романов Ю. А., Коваленко Е. А., Филиппович Е. С., Остроушко Э. Т., Степанова Л. И., Каменецкая Э. А.* Состояние временной организации системы репродукции клеток в некоторых тканях крыс в условиях гипокинезии. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1978, № 1, с. 52—60.
- Семенов В. Н., Бобровницкий В. Н.* Изучение локального кровотока и кислородного режима в коже у человека в 182-суточной гипокинезии. — В кн.: Актуальные проблемы космической биологии и медицины. М., 1977, ИМБП, т. 2, с. 26—27.
- Смирнов К. М.* Физическая работоспособность человека. — Новосибирск: Изд. Института физиологии СО АН СССР, 1970, с. 6.
- Смирнов К. М.* Гипокинезия и образ жизни человека. — В кн.: Двигательная активность человека и гипокинезия. Изд. СО АН СССР, Новосибирск, 1972, с. 11—21.
- Сорокин П. А., Симоненко В. В., Королев Б. А.* Клинические наблюдения

- при длительной гиподинамии. — В кн.: Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1969, т. 13, с. 24—34.
- Сорохтин Г. Н.* Дефицит возбуждения и раздражения. — Петрозаводск, 1969, т. 17, вып. 2, с. 5—48.
- Тигранян Р. А., Белякова М. И., Давыдова Н. А., Калита Н. Ф., Мельникова Т. Е., Сочилина Л. Б., Тузова Е. Г.* Состояние процессов метаболизма в условиях ограничения двигательной активности. — В кн.: Авиакосмическая медицина. Москва — Калуга, 1975, т. 2, с. 187—190.
- Тизул А. Я., Козлов Б. В., Ананьев Г. В.* Церебральная гемодинамика при 120-суточной клинико-статической гипокинезии. — Космическая биология, 1972, № 4, с. 72.
- Тизул А. Я., Соколов Е. И., Мдинарадзе Ю. С., Филатова Л. М.* Некоторые клинические аспекты длительной клинико-статической гипокинезии. — Сов. мед., 1972, № 7, с. 147—148.
- Тишлер В. А., Панферова Н. Е., Куколевская Е. В., Латова Ю. В., Попова Т. Г.* Динамика некоторых показателей сердечно-сосудистой системы при 120-суточной клинико-статической гипокинезии. — В кн.: Адаптация к мышечной деятельности и гиподинамии. Новосибирск, 1970, с. 159—161.
- Тявокин В. В.* Гиподинамия и сердечно-сосудистая патология. — Саранск: Мордовский Гос. ун-т им. Н. П. Огарева, 1975.
- Федоров И. В., Симонов Е. Е.* Активность некоторых ферментов сыворотки крови у крыс при длительной обездвиженности. — Космическая биология и медицина, 1970, № 1, с. 16—18.
- Федоров И. В.* Обмен веществ при гиподинамии. Научные доклады высшей школы. Биологические науки, 1972, № 12, с. 24—36.
- Федоров И. В.* Биохимические изменения в скелетных мышцах при гипокинезии и возможные пути их восстановления. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1975, т. 9, № 1, с. 3—8.
- Федоров Б. М.* Эмоции и сердечная деятельность. — М.: Медицина, 1977.
- Чазов Е. И.* Тромбоз и эмболия в клинике внутренних болезней. — М.: Медицина, 1966.
- Чазов Е. И.* Нервная система и сердечно-сосудистые заболевания. — Наука и жизнь, 1973, № 12, с. 2—8.
- Черепашин М. А., Какурин Л. И.* Влияние гипокинезии на локомоторную функцию. — В кн.: Физиологические основы детренированности. М., 1968.
- Черепашин М. А., Какурин Л. И., Ильина-Какуева Е. И., Федоренко Г. Т.* Оценка эффективности электростимуляции мышц в предупреждении расстройств, связанных с длительным ограничением двигательной активности человека. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1977, № 2, с. 64—68.
- Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В.* Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1975.
- Шульженко Е. Б., Виль-Вильямс И. Ф.* Возможность проведения длительной водной иммерсии методом «сухого» погружения. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1976, № 9, с. 82—84.
- Яременко Б. Р.* Особенности течения травматического шока у собак, перенесших длительную гиподинамию. — Пат. физиол., 1971, № 1, с. 83—84.
- Bassett C. A.* Biological significance of piezoelectricity. — Calc. tiss. research, 1968, N 1, p. 202—272.
- Birkhead N. C., Issekutz B., Blizznard J. J., Houpt G. Y.* Circulatory and metabolic effects of prolonged inactivity. Abstracts of papers from scientific program aerospace medical association, 35th Annual Meeting, May 11—14, 1964, Aerospace Med., 1964, v. 35, N 3, p. 259—260.
- Blomquist C. G. Mitchell J. H., Saltin B.* Effects of bedrest on the oxygen transport system. Proceedings of Symposium on Hypogravic and Hypodynamic Environments. June 16—18, 1969, French Linck Indiana. Indiana University, Jan, 1970, p. 197—212.

- Browse N. L.* The Physiology and Pathology of Bedrest Ch. C. Thomas Publ. Springfield III USA 1965.
- Deitrick J. E., Whedon E., Shorr E.* Effects of Immobilization upon Various Metabolic and Physiologic Functions of Normal Man. *Am. J. Med.*, 1948, N 4, p. 3—36.
- Donaldson Ch. L., McMillan D. E., Hulley S. B.* The effect of longterm bedrest on mineral metabolism. Proceeding of Symposium of Hypogravic and Hypodynamic Environment. French Lick, Indiana, 1969, p. 281—297.
- Donaldson C. L., Hulley S. B., Vogel J. M., Hattner R. S., Buyers J. N., McMillan P. C.* Effect of Prolonged Bedrest of Bone Mineral. — *Metabolism*, 1970, v. 19, N 12, p. 1071—1084.
- Ebashi F., Ebashi S.* Removal of calcium and relaxation in actomyosin systems. — *Nature, Lon.*, 1962, p. 194, 378.
- Gauer O. H., Henry J. P., Stever H. O.* Cardiac receptors and fluid volume control. — *Progr. cardiovasc. Dis.*, 1961, v. 4, p. 1—26.
- Gauer O. H., Henry J. P.* Circulatory basis of fluid volume control. — *Physiol., Rev.*, 1963, v. 43, p. 423—471.
- Gauer O. H., Henry J. P., Behn C.* The regulation of extracellular fluid volume. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1970, v. 32, p. 547—595.
- Gayton A.* Cardiac output and its regulation. — Saunders company Philadelphia and London, 1963.
- Graveline D. E., Balke B., McKenzie R. E., Hartman B.* Psychobiologic effects of waterimmersion induced hypodynamics. — *Aerosp. Med.*, 1961, v. 32, N 5, p. 387—400.
- Graveline D. E., McCally M.* Body fluid distributions implications for gravity. — *Aerospace med.*, 1962, 33, N 11, p. 1281—1290.
- Haines R. F.* Effect of prolonged bedrest with exercise on body balance. *Aerosp. med.*, May, 1973, p. 17—18.
- Hantman D. A., Donaldson C. L., Wasserman S. T., Hulley S. B.* Administration of calcitonin or calcium and phosphate during prolonged bedrest. — *Clin. Res.*, 1971, v. 19, N 2, p. 476—479.
- Hood W. B.* Circulatory effects of Water immersion upon human subjects. — *Aerosp. med.*, 1968, v. 39, N 6, p. 579—588.
- Hulley S. B., Vogel J. M., Donaldson C. L., Sayers H., Friedman R. L., Rosen S. M.* The effect of Supplemental Oral Phosphate on the bone mineral changes during prolonged bedrest. — *J. clin. Invest.*, 1971, v. 50, N 12, p. 2506—2518.
- Hulley S. B., Lockwood D., Donaldson Ch., Vogel A.* Attempted prevent bone mineral less during prolonged bedrest. XX-th international congress of aviation and space medicine. Nice, 1972, p. 14.
- Hyatt K. H.* Hemodynamic and body fluid alterations induced by bedrest. Proceedings of Symposium on Hypogravic and Hypodynamic Environments 1969, June 16—18, French Lick, Indiana. Indiana University, 1970. p. 213—233.
- Issekutz B., Blizzard J. J., Birkhead N. C., Rodahl K.* Effect of prolonged bedrest on urinary calcium output. — *J. appl. Physiol.*, 1966, v. 21, N 3, p. 1013—1020.
- Klieber M.* Further Consideration of the Relation between Metabolic Rate and Body Size. In: *Energy Metabolism of Farm Animal* Blaxter K. L., Keilanowski K. and Thorbek G. (Eds.). Orient. Press, Ltd., Newcastle of Tyne, 1969, p. 505—511.
- Kraus H., Raab W.* Hypocinetic disease. Diseases produced by lack of exercise. Springfield, Illinois, USA, 1961.
- Koetnansky R., Mikulay L.* Adrenal and urinary catecholamines in rats during adaptation to repeated immobilization stress. — *Endocrinology*, 1970, v. 87, p. 738—743.
- Lamb L. E.* An assessment of the circulatory problem of weightlessness in prolonged space flight. — *Aerosp. med.*, 1964, v. 35, p. 413—419.
- Lamb L. E.* Hypoxia-an anti-deconditioning factor for manned space flight. — *Aerosp. Med.*, 1965, v. 36, p. 97—106.

- Lamb L. E., Stevens P. M. Hypokinesia secondary to chair rest from 4 to 10 days. — *Aerosp. Med.*, 1965, v. 36, N 8, p. 755—763.
- Lynch T. N., Jensen R. L., Stevens P. M., Johnson R. L., Lamb L. E. Metabolic effects of prolonged bedrest: their modification by simulated altitude. — *Aerosp. med.*, 1967, v. 38, p. 10—20.
- McCally M., Graveline D. E. Physiologic aspects of prolonged weightlessness. — *New Engl. J. Med.*, 1963, v. 269, N 10, p. 508—516.
- McCally M. Hypodynamics and Hypogravics. The physiology of inactivity and weightlessness. Academic press New York—London, 1968.
- Mateeff D., Bodourov N., Binev K., Tcherecharov L., Jonkov D., Radomirov R., Tochrova S. Influence d'une charge fonctionnelle accrue ou diminuee sur la croissance et le developpment de os longs et du bassin chez les rats blancs. — *Agressologie*, 1971, N 12, p. 69—74.
- Miller P. B., Johnson R. L., Lamb L. E. Effects of moderate physical exercise during four weeks of bedrest on circulatory functions in man. — *Aerosp. med.*, 1965, v. 36, N 11, p. 1077—1082.
- Mitchell P., Moyle J. Estimation of membrane potential and pH difference across the cristal membrane of rat liver mitochondria. — *Eur. J. Biochem.*, 1969, N 7, p. 471—484.
- Reklewska B., Tomaszewska L., Kuciula-Uscilko H., Kozlowski S. Changes in the thyroid and adrenal glands during prolonged immobilization of rats. — *Bull. Acad. Polonaise Sci., Ser. Sciences biol.*, 1972, v. 11, N 20, p. 685—689.
- Solandt D. C., Partridge B. C., Hunter J. The effect of skeletal fixation on skeletal muscle. — *J. Neurophysiol.*, 1943, N 6, p. 17—22.
- Stevens P. H., Lynch T. N., Johnson R. L., Lamb L. E. Effects of 9-alpha-fluorohydrocortisone and Venous Occlusive Cuffs on Orthostatic Deconditioning of Prolonged Bedrest. — *Aerosp. med.*, 1966, v. 37, p. 1049—1051.
- Taylor H. L., Henschel A., Brozek J., Keys A. Effect of bedrest on cardiovascular function and work performance. — *J. appl. Physiol.*, 1949, v. 2, N 5, p. 223—239.
- Ushida E. Isolated perfused resistance vessels and myogenic tone. — *Jap. Circulat. J.*, 1972, v. 36, N 6, p. 589—595.
- Vogt F. B., Johnson P. C. Tilt table response and blood volume changes associated with fourteen days recumbency. — *Aerosp. med.*, 1967, 38, N 1, p. 43—48.
- Wiedeman M. P. Dimensions of blood vessels from distributing artery to collecting vein. — *Circulat. Res.*, 1963, N 12, p. 375—378.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Введение . . . . .	7
Глава I. Способы создания гипокинезии в эксперименте и клинике	15
1. Основные экспериментальные приемы создания длительной гипокинезии на животных . . . . .	15
2. Основные способы создания длительной гипокинезии у человека	32
<b>Глава II. Изменения газообмена, тканевого дыхания, биоэнергетики и внешнего дыхания при гипокинезии</b>	50
1. Общий газообмен у человека при гипокинезии . . . . .	50
2. Газообмен и динамика газов в тканях животных при гипокинезии	55
3. Изменение митохондрий и дыхательных ферментов при длительной гипокинезии . . . . .	62
4. Структурно-функциональные изменения митохондрий при длительной гипокинезии . . . . .	77
5. Газообмен при гипокинезии во время функциональных нагрузок	85
6. Внешнее дыхание, перфузионно-вентиляционные взаимоотношения, структурные и функциональные изменения легких при гипокинезии . . . . .	94
7. Общая характеристика изменений газообмена и дыхания при гипокинезии . . . . .	102
Глава III. Изменения сердечно-сосудистой системы при гипокинезии	107
1. Изменение сердечной деятельности при гипокинезии . . . . .	108
2. Изменение массы, структуры и биохимии сердца при гипокинезии	129
3. Изменения функции сосудистой системы при гипокинезии . . . . .	156
4. Общая характеристика гемодинамики при длительной гипокинезии	180
5. О механизме изменений сердечно-сосудистой системы при гипокинезии . . . . .	198
Глава IV. Изменения мышечной системы при гипокинезии . . . . .	208
1. Изменения функции мышц при гипокинезии . . . . .	802
2. Морфологические и биохимические изменения мышц при гипокинезии . . . . .	227
3. Общая характеристика влияния снижения активности мышц на организм . . . . .	247
Глава V. Изменения костной системы при гипокинезии . . . . .	254
1. Изменения физических и структурных свойств костной системы	257
2. Изменения метаболизма в костях . . . . .	270
3. О механизмах, влияющих на изменения костной системы . . . . .	280
Глава VI. Патогенез длительной гипокинезии и гиподинамии . . . . .	285
Список литературы . . . . .	312

100.00