

В.П. Куликов, П.П. Трегуб, А.Г. Беспалов, А.Ю. Введенский

Сравнительная эффективность гипоксии, гиперкапнии и гиперкапнической гипоксии в увеличении резистентности организма к острой гипоксии в эксперименте

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Изучали сравнительную эффективность тренировок с изолированной гипоксией, гиперкапнией и гипоксией в сочетании с гиперкапнией на увеличение резистентности организма к действию экстремальной кислородной недостаточности. Показано, что сочетанное воздействие гипоксией и гиперкапнией (гиперкапническая гипоксия) оказывает более выраженный эффект по сравнению с изолированной гипоксией и гиперкапнией, что подтверждается значительным увеличением времени потери позы и времени жизни при экстремальной гипоксии. Также показано, что гиперкапния в сочетании с гипоксией оказывает доминирующее влияние на формирование неспецифической резистентности, так как изолированная гиперкапния более эффективно увеличивает показатели неспецифической резистентности, чем изолированная гипоксия.

Ключевые слова: гипоксия, гиперкапния, гиперкапническая гипоксия, гипобарическая гипоксия, неспецифическая резистентность

V.P. Kulikov, P.P. Tregub, A.G. Bepalov, A.J. Vvedenskiy

Comparative efficacy of hypoxia, hypercapnia and hypercapnic hypoxia increases body resistance to acute hypoxia in rats

Altay state medical university, Barnaul, Lenin str., 40

The relative efficiency of trainings with isolated hypoxia, hypercapnia and hypoxia in aggregate with hypercapnia in order to enhance the resistance of organism to the effect of an extreme hypoxia was studied. The combined effect of the hypoxia and hypercapnia was shown to influence more greatly in comparison with the effect of an isolated hypoxia. This effect was supported with an increase in the time of the loss position and the time of the animal's life under the condition of an extreme hypoxia. Also it is shown that the hypercapnia in a combination to a hypoxia makes dominating impact on formation of nonspecific resistance as the isolated hypercapnia enlarges indicators of nonspecific resistance, than the isolated hypoxia more effectively.

Key words: Hypoxia, hypercapnia, hypercapnic hypoxia, hypobaric hypoxia, nonspecific resistance

Известно, что гипоксия повышает неспецифическую резистентность организма [1, 2, 8, 13]. Около 30 лет назад было показано, что устойчивость к экстремальному дефициту кислорода после 30-суточного курса тренировок, повышается более выражено при сочетании гипоксии с гиперкапнией, чем при аналогичных тренировках «чистой» гипоксией [4]. Также было показано, что сочетанное воздействие гипоксии с гиперкапнией увеличивает диаметр и площадь поперечного сечения коронарных сосудов и повышает толерантность миокарда к ишемии, значительно эффективнее, чем изолированная гипоксия [5]. Устойчи-

вость организма к экстремальной гипоксии предопределяется, прежде всего, резистентностью к этому воздействию головного мозга, т.е. нейрорезистентностью [3]. Однако дальнейшего углубленного исследования эффективности сочетанного воздействия гипоксии и гиперкапнии не проводилось.

В настоящее время растет интерес к гиперкапнии, как средству повышения толерантности мозга к гипоксии. В литературе появился термин — «терапевтическая гиперкапния», которым обозначается защищающий мозг эффект гиперкапнии, создаваемый после экспериментальной ишемии/гипоксии [14, 17].

Цель работы — оценка эффективности гипоксических, гиперкапнических и гиперкапнически-гипоксических респираторных тренировок в увеличении неспецифической резистентности организма.

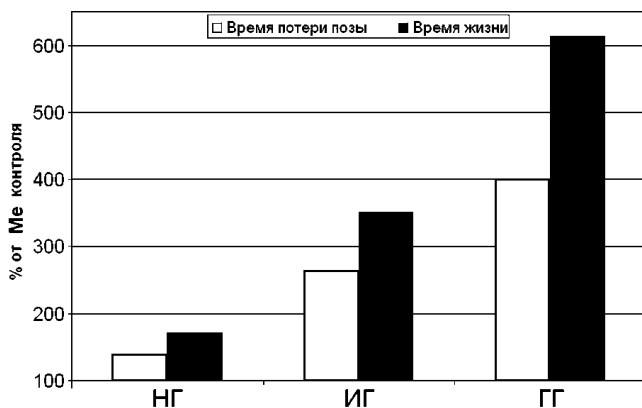
Для корреспонденции: Куликов Владимир Павлович, д-р мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздрава России. E-mail: kulikov57@mail.ru

Методика

Работа выполнена на 60 белых половозрелых крысах-самцах Wistar, массой $284,5 \pm 46$ г в возрасте 9—10 мес. Все животные были разделены на 4 равные группы, прошедшие впоследствии 15-дневный курс тренировок: гипоксических, гиперкапнических или гиперкапнически-гипоксических, четвертая группа была контрольной.

Неспецифическую резистентность оценивали с помощью острой гипобарической гипоксии, которую создавали путем подъема крыс в барокамере на критическую высоту (11500 м) со скоростью 183 м/с [6]. Регистрировали время потери позы (ВПП), оцениваемое по принятию животным бокового положения, и время жизни (ВЖ), определяемое по появлению второго агонального вдоха.

За 2 нед. до начала тренировок, была проведена оценка исходного уровня резистентности и рандомизация животных. Для моделирования газовых состояний использовали специальную проточную камеру (жизненный объем на одно животное составлял 4,0 л), в которую при помощи компрессора подавалась заданная смесь газов со скоростью 15 л/мин. Камера имела выпускное отверстие, соединенное при помощи шланга с емкостью, наполненной водой, что обеспечивало стравливание из камеры повышенного давления газов. Для создания в организме животных нормобарической гипоксии применялась газовая смесь с концентрацией O_2 13%, для изолированной гиперкапнии — с концентрацией CO_2 7%, а для моделирования гиперкапнической гипоксии — O_2 13% и CO_2 7%. Контрольная группа также помещалась в камеру при аналогичных условиях, но, вместо газовой смеси, компрессором нагнетался атмосферный воздух. Контроль газового состава камеры производился газоанализатором «Микон» (Россия).



Показатели неспецифической резистентности к гипоксии у крыс, прошедших 15-суточный курс тренировок:

НГ — нормобарическая гипоксия; ИГ — изолированная гиперкапния; ГГ — гиперкапническая гипоксия. Все значения достоверно отличались как от контроля, так и между опытными группами при $p < 0,05$

Тренировки животных в проточной камере проводились в течение 15 сут. по 20 мин ежедневно. На следующие сутки после окончания тренировок у всех животных повторно проводили оценку резистентности к острой гипобарической гипоксии.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета Statistics for Windows v.11.0. Значимость различий измеряемых параметров оценивали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни для независимых выборок. Все показатели были представлены в виде средних величин (медиана — Me), нижнего и верхнего квартиля (25%; 75%) из 15 измерений. Значения $p < 0,05$ рассматривались как достоверные.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе уровень резистентности животных к экстремальной гипоксии в течение эксперимента не изменялся. При этом во всех опытных группах существенно возросли показатели ВПП и ВЖ. Способность дольше сохранять нормальную позу и двигательную активность в условиях критической нехватки кислорода свидетельствует об увеличении устойчивости головного мозга и организма в целом к экстремальному дефициту кислорода, а увеличение времени жизни — об увеличении способности животного к максимальной мобилизации жизненно важных функций организма в сублетальный период [6]. Из этого следует, что гипоксия, гиперкапния, и их сочетанное воздействие значимо увеличивают резистентность крыс к острой гипобарической гипоксии (рисунк).

Среди опытных групп самый низкий прирост ВПП и ВЖ по отношению к контролю наблюдался в группе животных, тренированных нормобарической гипоксией. ВПП в этой группе возросло примерно на 50%, а ВЖ в 1,5 раза. Сходные результаты по эффективности нормобарической гипоксии были получены ранее Л.Д. Лукьяновой с соавторами [7]. В группе изолированной гиперкапнии ВПП у крыс увеличилось более чем в 1,5 раза, а ВЖ превышало аналогичный показатель контроля в 2,5 раза. Эти данные свидетельствуют о превосходящей гипоксию нейропротекторной эффективности гиперкапнии. Тренировки с гиперкапнической гипоксией показали наибольшее среди опытных групп увеличение показателей неспецифической резистентности. ВПП в этой группе было больше контрольного в 4 раза, а ВЖ более чем в 6 раз. Из этого следует, что гиперкапнически-гипоксические тренировки наиболее эффективны для увеличения резистентности организма к экстремальной гипоксии.

Поскольку эффективность изолированной гиперкапнии для повышения резистентности к экстремаль-

ной гипоксии была намного выше, чем использование нормобарической гипоксии, можно сделать вывод о доминирующем влиянии гиперкапнии для повышения резистентности организма при ее сочетанном воздействии с гипоксией. Потенцирование гиперкапнией нейропротекторной эффективности гипоксии при их сочетанном воздействии может быть связано с известными эффектами углекислоты: модулирование сосудистой реактивности и увеличение перфузии в мозге [11] и легких [9], активация антиоксидантной системы [15, 16], модуляция калиевых каналов [10, 12] и ингибирование каспазы-3, индуцирующей апоптоз [17].

Таким образом, тренировки с гиперкапнической гипоксией обладают наибольшей эффективностью для повышения толерантности к экстремальной гипоксии по сравнению с изолированной гипоксией и гиперкапнией. При этом гиперкапния является доминирующим фактором в формировании резистентности при сочетанном воздействии с гипоксией.

Список литературы

1. *Агаджанян Н.А., Миррахимов М.М.* Горы и резистентность организма. — М.: Наука, 1970.
2. *Агаджанян Н.А., Стрелков Р.Б., Чижов А.А.* Прерывистая нормобарическая гипокситерапия (исторические предпосылки, теоретическое обоснование и результаты применения). Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. Т. 1. — М., 1997.
3. *Гусев В.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001.
4. *Зверькова Е.Е.* Изменение общей резистентности крыс под влиянием повторяющихся гипоксически-гиперкапнических воздействий // Физиологический журнал СССР. — 1980. — №10. — С. 1575-1578.
5. *Зверькова Е.Е.* Повышение резистентности миокарда к питуитриновому повреждению путем адаптации к гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1982. — №5. — С. 42-44.
6. *Лукьянова Л.Д.* Методические рекомендации к экспериментальному изучению препаратов, предназначенных для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. — М., 1990.
7. *Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А.* и др. Эффективность и механизм действия различных типов гипоксических тренировок. Возможность их оптимизации // Патогенез. — 2008. — №3. — С. 32-36.
8. *Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Копаладзе Р.А.* Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического preconditionирования: роль гипоксического периода и реоксигенации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2009. — Т. 147, №4. — С. 380-384.
9. *Chuang I.C., Dong H.P., Yang R.C.* et al. Effect of carbon dioxide on pulmonary vascular tone at various pulmonary arterial pressure levels induced by endothelin-1 // Lung. — 2010. — №188 (3). — P. 199-207.
10. *Huckstepp R.T., Dale N.* CO₂-dependent opening of an inwardly rectifying K⁺ channel // Pflugers Arch. — 2011. — №461 (3). — P. 337-344.
11. *Kulikov V.P., Beshpalov A.G., Yakushev N.N.* The State of Cerebral Hemodynamics in Conditions of Prolonged Adaptation to Hypercapnic Hypoxia // Neuroscience and Behavioral Physiology. — 2009. — №39 (3). — P. 269-273.
12. *Lindauer U., Vogt J., Schuh-Hofer S.* et al. Cerebrovascular vasodilation to extraluminal acidosis occurs via combined activation of ATP-sensitive and Ca²⁺-activated potassium channels // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2003. — №23 (10). — P. 1227-1238.
13. *Shatilo V.B., Korkushko O.V., Ischuk V.A.* et al. Effects of intermittent hypoxia training on exercise performance, hemodynamics, and ventilation in healthy senior men // High Alt. Med. Biol. — 2008. — №9 (1). — P. 43-52.
14. *Vannucci R.C., Towfighi J., Heitjan D.F., Brucklacher R.M.* Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat // Pediatrics. — 1995. — №95 (6). — P. 868-874.
15. *Vesela A., Wilhelm J.* The role of carbon dioxide in free radical reactions of the organism // Physiol. Res. — 2002. — №51 (4). — P. 335-339.
16. *Zakynthinos S., Katsaounou P., Karatza M.H.* et al. Antioxidants increase the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — №175 (1). — P. 62-68.
17. *Zhou Q., Cao B., Niu L.* et al. Effects of permissive hypercapnia on transient global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats // Anesthesiology. — 2010. — №112. — P. 288-297.

Поступила 12.04.12

Сведения об авторах:

Беспалов Андрей Григорьевич, канд. мед. наук, доцент каф. патофизиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздрава России

Трегуб Павел Павлович, студент 6 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздрава России

Введенский Александр Юрьевич, студент 6 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздрава России