

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРЕНИРОВОК С ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ В РЕАБИЛИТАЦИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

КУЛИКОВ В.П., БЕСПАЛОВ А.Г., ЯКУШЕВ Н.Н.

ФД и УЗД. АГМУ, кафедра патофизиологии, Россия, г. Барнаул

АННОТАЦИЯ

Исследовали эффективность применения тренировок с гиперкапнической гипоксией в реабилитации ишемического повреждения головного мозга в эксперименте. Объектом исследования являлись 33 белые половозрелые крысы-самцы линии Wistar. Гиперкапническая гипоксия создавалась путем помещения животных в специальные герметичные камеры, снабженные калибровочным отверстием. Концентрация CO₂ составляла 4,5±0,3%, дефицит O₂ – 5,6±0,3%. Тренировки проводились в течение 30 дней. Неврологический статус животных определяли по шкале Melves. Двигательно-координационные нарушения – методом вращающегося стержня. Результаты показали, что тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к выраженному снижению неврологического дефицита (в 18 раз по шкале Melves) и двигательного-координационных нарушений, возникающих в результате экспериментально-го ишемического повреждения головного мозга.

Ключевые слова: гиперкапния, гипоксия, инсульт, реабилитация, тренировки.

ВВЕДЕНИЕ

Церебральный инсульт находится на первом месте среди причин стойкой нетрудоспособности. Возрастающая распространенность, высокая смертность и глубокая инвалидизация больных при мозговых инсультах предопределяют необходимость разработки эффективной комплексной системы профилактики и реабилитации больных, страдающих цереброваскулярными заболеваниями [14].

В практическом здравоохранении на протяжении последних десятилетий для решения этих задач в основном используются медикаментозные средства. Важнейшим недостатком этого подхода являются осложнения фармакотерапии, такие как лекарственная болезнь, аллергия, вторичный иммунодефицит и т.д. Перспективным остается использование для профилактики, лечения и реабилитации инсульта немедикаментозных средств. Особый интерес среди них может иметь гипоксия в сочетании с гиперкапнией [3].

Предварительная интервальная гипоксия в течение 30 дней ограничивает частоту возникновения ишемического инфаркта в головном мозге, связанного с компрессией общей сонной артерии у крыс. Меерсон Ф.З. и соавторы [8] использовали интервальную высотную гипоксию для предотвращения развития ишемического некроза миокарда крыс. Доказана эффективность применения гипоксических тренировок в лечении больных нейрорегуляторной дистонией. В настоящее время гипокситерапия успешно используется для коррекции функционального состояния здорового человека, профилактики, лечения и медицинской реабилитации больных [9].

В отличие от гипоксии, гиперкапния используется в медицине прежде всего как средство тестирования сосудистой мозговой реактивности. Показано, что гиперкапния приводит к выраженному уве-

личению объемной и линейной скорости кровотока в артериях мозга, снижает периферическое сопротивление мозговых сосудов. Это свойство гиперкапнии широко используется в научных исследованиях и клинике для оценки реактивности мозговых сосудов [5, 11, 13].

Сочетание гипоксии с гиперкапнией обладает значительно большим адаптогенным потенциалом, чем изолированная гипоксия, и переносится организмом значительно легче. Увеличение содержания углекислого газа в гипоксической смеси нормализует дыхание, кровообращение, повышает устойчивость организма к острой гипоксии [2, 10].

Перспектива использования гиперкапнической гипоксии для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения основывается на доказанной эффективности гипоксии как средства, повышающего толерантность мозга к ишемии [6], с одной стороны, и выраженном влиянии гиперкапнии на сосудистую систему мозга и мозговую гемодинамику. Косвенно об этом свидетельствуют данные Зверьковой Е.Е. [4], показавшей, что тренировки с гиперкапнической гипоксией увеличивают количество и диаметр микрососудов в миокарде крыс, повышая его толерантность к ишемии. Ранее в нашей лаборатории было показано, что гиперкапническо-гипоксические тренировки приводили к увеличению коллатерального резерва мозгового кровообращения и толерантности мозга к ишемии у здоровых [1]. Аналогичные тренировки лабораторных крыс сопровождалось феноменальным увеличением толерантности мозга к полной ишемии, создаваемой путем перевязки всех артерий, питающих мозг. При этом смерть мозга у крыс, тренировавшихся с гиперкапнической гипоксией, наступала в 2,7 раза позже по сравнению с животными контрольной группы [1].

Однако, несмотря на достаточное количество проведенных исследований, посвященных изучению влияния сочетанного воздействия гипоксии и гиперкапнии, в литературе мы не встретили работ, где доказывалась бы эффективность применения гиперкапническо-гипоксических тренировок в реабилитации заболеваний, сопровождающихся нарушением мозгового кровообращения.

Целью настоящей работы было изучение эффективности тренировок с гиперкапнической гипоксией в реабилитации ишемического повреждения головного мозга у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали 33 белых половозрелых крыс линии Wistar, массой тела 258±7 граммов, в возрасте 9-10 месяцев. 18 крыс составили опытную группу и 15 крыс – контрольную. Экспериментальная модель ишемии головного мозга создавалась путем перевязки правой общей сонной артерии под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг, внутривенно). По окончании послеоперационного периода, который длился 10 дней, у всех

животных были оценены неврологический дефицит и степень выраженности двигательного-координационных нарушений. Далее, в течение 30 дней, по 20 минут ежедневно, животным проводились тренировки с гиперкапнической гипоксией. По окончании тренировок у всех крыс были повторно проанализированы неврологический дефицит и степень выраженности двигательного-координационных нарушений.

Для создания гиперкапнической гипоксии крыс опытной группы помещали в специальные герметичные камеры с калибровочным отверстием диаметром 3 мм для доступа атмосферного воздуха [1] (рис.1).

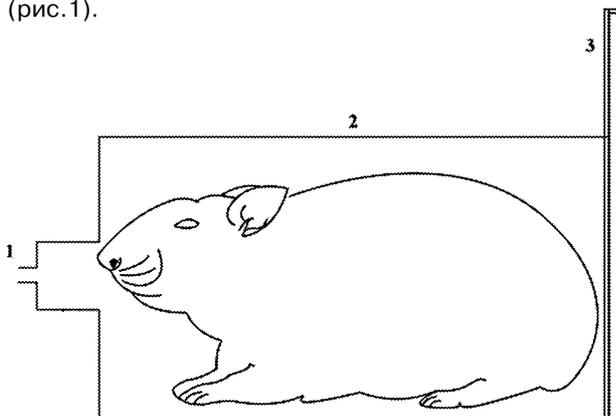


Рис.1

Концентрация CO_2 во вдыхаемой смеси контролировалась при помощи газоанализатора «Spirolit-2» (Германия) и составляла $4,5 \pm 0,3\%$, дефицит O_2 – $5,6 \pm 0,3\%$. Гиперкапнически-гипоксические тренировки проводились ежедневно по 20 минут в течение 30 дней. Животные контрольной группы помещались в аналогичные камеры со свободным доступом атмосферного воздуха на адекватные промежутки времени.

Неврологический статус животного определяли по максимальному баллу шкалы Menves: 0 баллов — отсутствие неврологического дефицита; 1 балл — тоническая флексия передней контралатеральной лапы по отношению к стороне окклюзии общей сонной артерии при подъеме крысы за хвост; 2 балла — отставание передней контралатеральной лапы по отношению к стороне окклюзии общей сонной артерии при потягивании крысы за хвост; 3 балла — движение крысы в сторону, противоположную окклюзии общей сонной артерии при удержании крысы за хвост; 4 балла — спонтанное вращение крысы в сторону, противоположную окклюзии общей сонной артерии [15] (рис.2).



Рис.2

Двигательно-координационные нарушения у животных определяли по способности удерживаться на вращающемся стержне диаметром 70 мм и длиной

200 мм, располагавшемся на высоте 800 мм от пола [12]. Животных предварительно обучали, 3-кратно помещая на 5 мин на стержень при скорости его вращения 7 об/мин. При тестировании учитывалось количество времени пребывания животного на вращающемся стержне при скорости 21 об/мин. Если во время тестирования период удержания превышал 2 минуты, испытание прекращали (рис.3).



Рис.3

Все регистрируемые показатели были подвергнуты статистической обработке на основании рекомендаций, изложенных в работах Лакина Г.Ф. и Гланца С. Исследование количественных признаков проводили методом сравнения средних значений двух выборочных совокупностей (M1 и M2) с определением критерия Стьюдента и уровня значимости (p). Статистически достоверным считали различия, уровень значимости которых был $p < 0,05$. Анализ качественных показателей проводился с помощью z-критерия с поправкой Йейтса. Уровень значимости определялся по таблице критических значений. Корреляционный анализ проводился с помощью вычисления коэффициента корреляции Пирсона, который отражает степень линейной зависимости между двумя множествами данных. Статистическая обработка результатов была проведена на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ SPSS 10.0.5 for Windows и Microsoft Excel XP.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальное ишемическое повреждение мозга, оцененное по шкале Menves в конце десятидневного послеоперационного периода, характеризовалось выраженным неврологическим дефицитом у животных опытной и контрольной групп (рис.4).

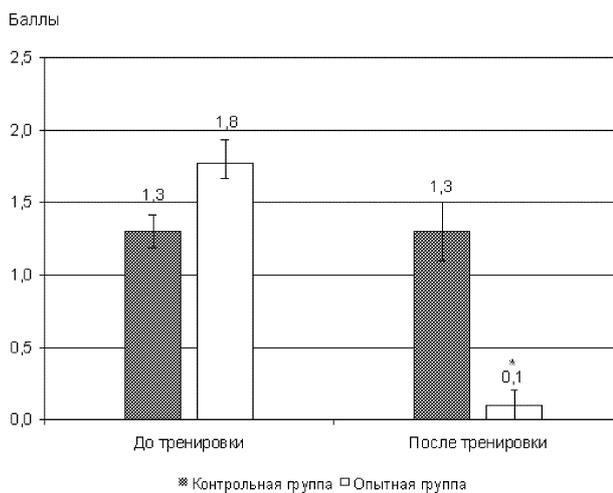


Рис.4

Важно, что животные опытной и контрольной групп не различались друг от друга по выраженности неврологического дефицита на этот период исследования. Повторное тестирование неврологического дефицита у животных по завершении периода реабилитации

выявило существенные различия между группами по этому показателю. В динамике тренировок у животных контрольной группы значимого снижения неврологического дефицита не происходило. Как до, так и после периода реабилитации неврологический дефицит крыс контрольной группы составлял 1,3 балла по шкале Menves. В отличие от этого неврологический дефицит крыс, проходивших курс гиперкапнически-гипоксических тренировок, практически устранялся после окончания тренировок и составлял всего $0,1 \pm 0,1$ балла по шкале Menves, что было в 18 раз меньше, чем до тренировок.

Эти данные непосредственно указывают на высокую эффективность гиперкапнически-гипоксических тренировок как средства восстановления структурно-функциональных нарушений мозга после его ишемического повреждения.

Еще одним подтверждением эффективности гиперкапнически-гипоксических тренировок как средства реабилитации при инсульте являются результаты исследования двигательных нарушений (рис. 5).

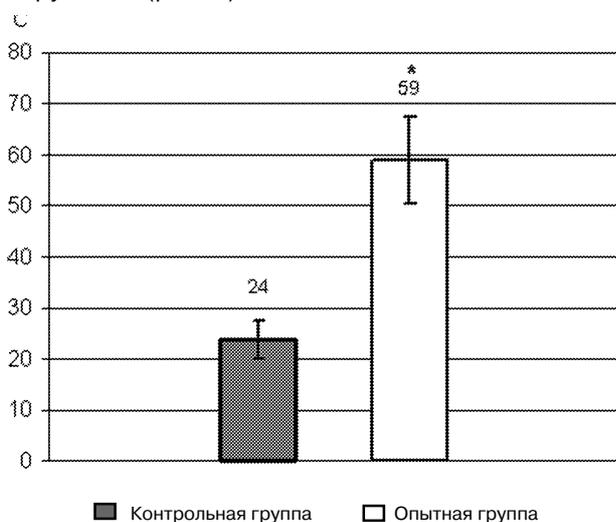


Рис. 5

Из рисунка видно, что после окончания тренировок с гиперкапнической гипоксией время пребывания животных на вращающемся стержне было в 2 раза больше по сравнению с животными контрольной группы. Это указывает на то, что под влиянием гиперкапнически-гипоксических тренировок происходит выраженное снижение двигательных нарушений, возникающих в результате ишемического повреждения головного мозга.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что использование тренировок с гиперкапнической гипоксией в реабилитации ишемического повреждения головного мозга является эффективным, так как приводит к выраженному снижению неврологического дефицита и двигательных нарушений.

Одним из механизмов эффективности гиперкапнической гипоксии как средства реабилитации после ишемического повреждения мозга является хорошо известное влияние гипоксических тренировок на энергетический метаболизм клеток. Под влиянием периодической гипоксии происходит увеличение числа митохондрий, возрастание активности митохондриальных ферментов, скорости фосфорилирования и продукции АТФ, что в конечном итоге увеличивает способность клеток к извлечению и использованию кислорода из притекающей крови. Косвен-

но рост энергетической эффективности клеток мозга под влиянием гиперкапнической гипоксии подтверждается увеличением индекса резистентности в артериях мозга людей, проходивших курс соответствующих тренировок [1]. Указанный факт может быть объяснен снижением потребности мозга в кислороде и притоке артериальной крови в состоянии покоя.

Важнейшим механизмом успешной послеинсультной реабилитации животных под влиянием гиперкапнически-гипоксических тренировок является выраженное улучшение васкуляризации мозга. Ранее нами было показано, что результатом долговременных гиперкапнически-гипоксических воздействий является значительный рост количества микрососудов в головном мозге у крыс [1]. Безусловно, этот эффект связан с влиянием гипоксии. Показано, что при длительном воздействии гипоксии происходит разрастание сосудистой сети в легких, сердце, головном мозге [16]. Однако сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии, вероятно, усиливает этот эффект. Основанием для такого предположения являются хорошо известные факты о выраженном влиянии гиперкапнии, но не кислорода, на тонус и реактивность мозговых сосудов [11]. Известно, что чем больше плотность капилляров в ткани, тем выше диффузия кислорода в клетки [7]. Следовательно, увеличение количества микрососудов в головном мозге приводит к улучшению доставки кислорода к нейронам. Непосредственным подтверждением этого положения является увеличение коллатерального резерва мозгового кровообращения у людей после тренировок с гиперкапнической гипоксией [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интервальные гиперкапнически-гипоксические тренировки приводят к выраженному снижению неврологического дефицита и двигательных нарушений, возникающих при ишемическом повреждении головного мозга в эксперименте. Приведенные данные открывают значительные перспективы в совершенствовании методов профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся нарушением мозгового кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалов А.Г., Куликов В.П., Лепилов А.В. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2004. – № 3. – С. 60-63.
2. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания. – Л. Наука. – 1981. – 280 с.
3. Горанчук В.В., Сапапова Н.И., Иванова А.О. Гипокситерапия. – СПб. ЭЛБИ-СПб. – 2003. – 536 с.
4. Зверькова Е.Е., Сверчкова В.С. // Стресс и адаптация: Тез. Всесоюз. симп. Кишинев. – 1978. – С.174-175.
5. Куликов В.П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний. – Н. СО РАМН. – 1997. – 201 с.
6. Куликов В.П., Полухина М.Г., Беспалов А.Г., Усынин В.В. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 3 (11). – С. 27-32.
7. Лучаков Ю.И., Иванов К.П. // Физиолог. журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1991. – № 2. – С. 66-72.
8. Меерсон Ф.З., Евсеева М.Е., Устинова Е.Е. // Патологическая физиология и эксперим. терапия. – 1983. – № 5. – С. 25-29.
9. Новиков В.С., Сапова Н.И., Иванов В.О., Горанчук В.В. // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1998. – Т. 32, № 2. – С. 71-75.
10. Сверчкова В.С. Гипоксия-гиперкапния и функциональные возможности организма. – А. Наука. – 1985. – 176 с.
11. Babikian V., Wechsler L. Transcranial Doppler Ultrasonography. – Mosby-Year Book, Inc. – 1993. – 323 p.
12. Baldumi W., De Angelis V., Mazzoni E. et al. // Brain Res. – 2000. – Vol. 859. – P. 318-325.
13. Baptista A., Ribeiro J. // Acta. Med. Port. – 1998. – Vol.11, № 1. – P. 37-40.
14. Edmunds N. J., Marshall J. // J. Physiol. Proc. – 2000 – Vol. 525. – P. 15-16.
15. Menves S.A., Hoff J.T., Betz L.A. // Neurosurgery. – 1992. – Vol. 31, № 1. – P. 100-107.
16. Semenza G.L. // J. Lab. Clin. Med. – 1998. – Vol. 131, № 3. – P. 207-214.