

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ В ПОВЫШЕНИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА К ИШЕМИИ

КУЛИКОВ В.П., д.м.н., проф., зав. кафедрой патофизиологии, ФД и УЗД. АГМУ, [kulikov@asmu.ru](mailto:kulikov@asmu.ru)

БЕСПАЛОВ А.Г., к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, [bespalov@asmu.ru](mailto:bespalov@asmu.ru)

ЯКУШЕВ Н.Н., ассистент кафедры патофизиологии, [yakushev@asmu.ru](mailto:yakushev@asmu.ru)

Кафедра патофизиологии, ФД и УЗД Алтайского государственного  
медицинского университета, г. Барнаул, Россия

## АННОТАЦИЯ

Тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к выраженному увеличению толерантности головного мозга к ишемии, превосходящему изолированное воздействие гипоксией и гиперкапнией. Биоэлектрическая активность мозга после перевязки магистральных артерий головы у тренированных гиперкапнической гипоксией крыс сохраняется в 2,7 раза дольше по сравнению с контрольной группой. Увеличение толерантности головного мозга к ишемии проявляется также в меньшей выраженности ишемического повреждения и кровоизлияний в мозг. Тренировки с гиперкапнической гипоксией характеризуются высокой эффективностью в профилактике ишемических повреждений мозга и особенно в реабилитации после перенесенного инсульта, обеспечивая выраженное снижение неврологического дефицита (в 3-18 раз) и двигательных нарушений у экспериментальных животных. У людей тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к увеличению коллатерального резерва мозгового кровообращения и толерантности головного мозга к ишемии, по данным доплерографического исследования мозгового кровообращения. Важнейшим механизмом увеличения толерантности мозга к ишемии при тренировках с гиперкапнической гипоксией являются стимуляция ангиогенеза в мозге и увеличение количества функционирующих микрососудов. Разработано оригинальное устройство для дозирования гиперкапнической гипоксии с возможностью поддержания заданной концентрации газов в альвеолярном воздухе по принципу биологической обратной связи.

**Ключевые слова:** гипоксия, гиперкапния, головной мозг, ишемия.

## ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известна эффективность гипоксии как средства повышения толерантности к ишемии различных органов, включая сердце и мозг [1]. Гиперкапния обладает выраженным расслабляющим эффектом на мозговые резистивные сосуды и используется в медицине в основном для тестирования сосудистой мозговой реактивности [2, 3].

Идея использования сочетанного воздействия гипоксии и гиперкапнии с целью увеличения толерантности головного мозга к ишемии базируется на трех основных положениях.

Во-первых, предполагается большая эффективность сочетанного воздействия гипоксии и гиперкапнии в повышении резистентности организма по сравнению с их изолированным использованием [4]. Существуют экспериментальные подтверждения этого в отношении миокарда [5]. Углекислый газ яв-

ляется, вероятно, не только основным регулятором кислородного обеспечения организма, но и модулирует эффекты гипоксии. По образному выражению F. Miescher (1973) [6], "над кислородным снабжением организма углекислый газ простирает свои охраняющие крылья".

Во-вторых, гиперкапния специфично действует на мозговые сосуды и кровообращение. Под влиянием гиперкапнии происходит расширение резистивных сосудов мозга, в то время как в большинстве периферических сосудистых регионов наблюдается их спазм. Исходя из этого, можно предполагать, что интервальные тренировки с гиперкапнией будут стимулировать мозговое кровообращение, включая развитие коллатералей, имеющих исключительное значение в повышении толерантности мозга к ишемии.

В-третьих, нормобарическая гиперкапническая гипоксия может быть создана достаточно простым и дешевым способом путем увеличения дополнительного объема мертвого пространства дыхательных путей (ДОМП) и возвратного дыхания через увеличенный ДОМП [7].

Исходя из изложенного, целью настоящей работы было исследование эффективности тренировок с гиперкапнической гипоксией в повышении толерантности головного мозга к ишемии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 36 женщин-добровольцев в возрасте  $20,1 \pm 0,65$  лет, не предъявлявших жалоб и не состоящих на диспансерном учете с патологией нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. 18 человек составили экспериментальную группу и 18 человек – контрольную группу. Экспериментальные исследования выполнены на половозрелых лабораторных крысах линии Вистар.

## МЕТОДИКИ СОЗДАНИЯ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Гиперкапническую гипоксию у крыс создавали путем помещения животных в специальные герметичные камеры с калибровочным отверстием диаметром 3 мм для доступа атмосферного воздуха [8]. Концентрация  $\text{CO}_2$  во вдыхаемой смеси контролировалась при помощи газоанализатора «Spirolit-2» (Германия) и составляла  $4,5 \pm 0,3\%$ , дефицит  $\text{O}_2$  –  $5,6 \pm 0,3\%$ .

Гиперкапническая гипоксия у людей создавалась путем дыхания через устройство, увеличивающее объем мертвого пространства дыхательных путей. Было использовано два оригинальных устройства для создания гиперкапнической гипоксии.

Одно устройство представляло собой емкость с лабиринтными каналами и обеспечивало увеличение объема мертвого пространства на 2500 мл [2]. При этом концентрация  $\text{CO}_2$  в альвеолярном воздухе

составляла  $6,4 \pm 0,2\%$ ,  $O_2 - 13,3 \pm 0,2\%$ . Газоанализ альвеолярного воздуха проводили на газоанализаторе "Spirolyt-2" (Германия).

Другое устройство – лечебно-диагностический комплекс «Карбоник 01» (Карбоник, Россия) – представляет собой емкость, разделенную на ячейки, и позволяет поддерживать заданную концентрацию углекислого газа и кислорода в альвеолярном воздухе путем регулирования объема мертвого пространства по механизму биологической обратной связи [9]. Регулировка объема мертвого пространства осуществлялась автоматически при помощи заслонки, выключающей из дыхания часть ячеек в соответствии с алгоритмом, учитывающим расхождение между заданной и истинной концентрацией газов, измеряемых газоанализатором.

## **2. Методики тренировок с гиперкапнической гипоксией.**

Гиперкапнически-гипоксические тренировки крыс проводились ежедневно по 20 минут в течение 30 дней. Животные контрольной группы помещались в условия, аналогичные экспериментальным, но со свободным доступом атмосферного воздуха.

Тренировки гиперкапнической гипоксией людей проводились в течение 21-28 дней по 20 минут ежедневно. Для исключения влияния гормонального статуса женщин на реактивность сосудов тренировки с гипоксией и гиперкапнией начинались в первый день менструального цикла и заканчивались в последний день. По той же методике тренировалась контрольная группа, однако с устройством, не изменяющим концентрацию альвеолярных газов.

## **3. Методика оценки толерантности мозга к ишемии у крыс.**

По окончании гипоксически-гиперкапнических тренировок всем животным создавалась экспериментальная модель полной ишемии головного мозга. Под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг, внутривенно) осуществлялась одномоментная перевязка магистральных артерий головы: справа – брахиоцефального ствола; слева – сонной и подключичной артерий в первом сегменте до отхождения позвоночной артерии.

После полной перевязки магистральных артерий головы проводилась регистрация биоэлектрической активности головного мозга, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания с помощью программного аппаратного комплекса «Нейрокартограф-4» (МБН, Россия). Регистрация этих показателей осуществлялась до появления признаков смерти мозга (изолиния на электроэнцефалограмме), остановки дыхания и сердцебиения.

## **4. Методики оценки эффективности гиперкапнической гипоксии для профилактики и реабилитации ишемических повреждений мозга.**

Экспериментальная модель ишемии головного мозга создавалась путем перевязки правой общей сонной артерии под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг, внутривенно).

Для оценки эффективности гиперкапнической гипоксии в профилактике ишемических повреждений мозга по окончании тренировок всем животным была создана экспериментальная модель ишемии головного мозга путем перевязки правой общей сонной артерии. По окончании послеоперационного периода, который длился 10 дней, у всех животных были оценены неврологический дефицит и степень выраженности двигательных нарушений.

Для оценки эффективности гиперкапнической гипоксии в реабилитации ишемических повреждений мозга по окончании послеоперационного периода, который длился 10 дней, у всех животных были оценены неврологический дефицит и степень выраженности двигательных 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 двигательных нарушений.

Неврологический статус животного определяли по максимальному баллу шкалы Menves [10]: 0 балла – 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.

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 [11]. 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.

## **5. Методика оценки толерантности головного мозга к ишемии у людей.**

Оценка толерантности головного мозга к ишемии у людей проводилась по результатам компрессии общей сонной артерии с доплерографическим мониторингом кровотока в средней мозговой артерии (СМА) [12]. Проводилась компрессия общей сонной артерии (ОСА) продолжительностью 5 сердечных циклов с одновременной регистрацией пиковой систолической скорости кровотока в ипсилатеральной СМА. Учитывались пиковая систолическая скорость кровотока в покое и в конце периода компрессии ОСА. Оценка толерантности мозга к ишемии проводилась по степени снижения пиковой систолической скорости кровотока в СМА от исходных значений, выраженной в процентах.

Регистрация кровотока в средней мозговой артерии (СМА) осуществлялась через транстемпоральный доступ с помощью импульсного датчика частотой 1,9 МГц на ультразвуковом диагностическом сканере SONOS-100 (Hewlett Packard, США).

## **6. Гистологические, биохимические и гемостазиологические методы исследования.**

После выведения животных из эксперимента, головной мозг извлекали путем трепанации черепа и помещали для фиксации в 10%-ный нейтральный раствор формалина. Затем с помощью микротомы готовили срезы головного мозга толщиной 6-7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином; по методу ЛИе и комбинированной методике с приме-

нением креализина [13, 14]. Морфометрия тканевых структур проводилась на светооптических микроскопах «Биолам» в соответствии с общепринятыми требованиями [15]. Для оценки степени поражения головного мозга определялись зоны и распространенность некротических и ишемических изменений, выраженность геморрагического синдрома, состояние просветов и количество сосудов, признаки стаза и сладж-феномена.

С целью определения стрессорной значимости выбранного режима воздействия у животных определялась активность свободнорадикального окисления по показателям: общая антиоксидантная активность в эритроцитах (ОАА) [16], общая прооксидантная активность (ОПА) [17], концентрация оксида азота (по нитритам) ( $\text{NO}_2$ ) и малонового диальдегида (МД) в плазме крови и ткани головного мозга [18].

Концентрацию ангиогенина в гомогенатах мозга крыс определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы R&D Systems (Англия).

Система гемостаза исследовалась стандартными методами с использованием диагностических тест-наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Исследование гемореологии осуществлялось методом капиллярной вискозиметрии [19].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистических программ Statistic for Windows 6.0. Для каждой выборки вычислялась средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности различий между группами были использованы непараметрический U-критерий Вилкоксона – Манна – Уитни (для непараметрических совокупностей) и параметрический t-критерий Стьюдента (для параметрических совокупностей) с указанием значения вероятности - p. Статистически значимыми считались различия, уровень значимости которых был  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между показателями использовались коэффициент корреляции Пирсона для параметрических совокупностей и коэффициент ранговой корреляции Спирмена для непараметрических совокупностей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1. Эффективность гиперкапнической гипоксии в увеличении толерантности головного мозга к острой ишемии в эксперименте.

Тренировки с гипоксической гиперкапнией вызвали существенное увеличение толерантности головного мозга к ишемии. Одномоментная, полная перевязка магистральных артерий головы у крыс сопровождалась постепенным исчезновением биоэлектрической активности головного мозга, угнетением дыхания и сердцебиения (Рис. 1). У крыс контрольной группы в условиях полной ишемии мозга биоэлектрическая активность сохранялась в течение  $8,2 \pm 1,7$  минуты. У крыс, которые ежедневно вдыхали гипоксически-гиперкапническую газовую смесь, биоэлектрическая активность мозга сохранялась в условиях ишемии в течение  $22 \pm 2,8$  минуты. То есть тренировки с гипоксической гиперкапнией в среднем в 2,7 раза увеличивали продолжительность жизни нейронов головного мозга после полной перевязки магистральных артерий головы.

Практически одновременно с прекращением биоэлектрической активности мозга в условиях его пол-

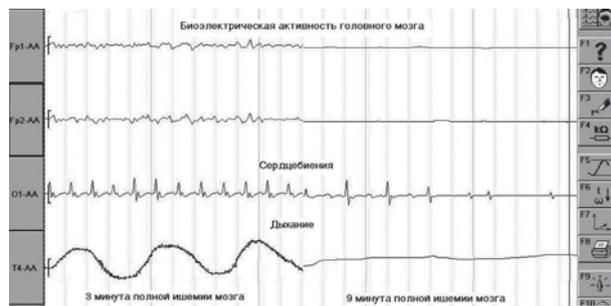


Рис. 1. Регистрация биоэлектрической активности мозга, сердечной деятельности и дыхания на 3 и 9 минуте полной ишемии головного мозга крысы контрольной группы.

ной ишемии происходили угнетение и остановка дыхания ( $r=0,999$ ;  $p<0,05$ ). Немного дольше сохранялась сердечная деятельность. Однако продолжительность дыхания и сердцебиения у крыс экспериментальной группы более чем в 2 раза превышала аналогичные показатели животных контрольной группы.

Сравнительное исследование толерантности мозга к ишемии после тренировок с гипоксией, гиперкапнией и гиперкапнической гипоксией показало, что комбинированное воздействие гипоксии и гиперкапнии было эффективнее на 20-25% (по продолжительности сохранения биоэлектрической активности мозга) по сравнению с изолированным воздействием гипоксии и гиперкапнии.

### 2. Эффективность гиперкапнической гипоксии в профилактике ишемического повреждения мозга в эксперименте.

Экспериментальное ишемическое повреждение головного мозга, оцененное по шкале Menves в конце десятидневного послеоперационного периода, приводило к выраженному неврологическому дефициту у животных контрольной группы (рис. 2). В отличие от этого у крыс опытной группы, прошедших курс гиперкапнически-гипоксических тренировок, ишемическое повреждение головного мозга сопровождалось минимальным неврологическим дефицитом, в 3 раза меньшим, чем у животных контрольной группы.

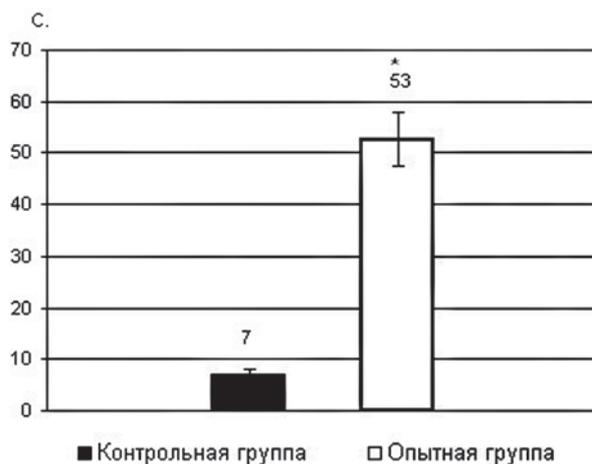


Рис. 2. Выраженность двигательного-координационного нарушения у крыс после перевязки общей сонной артерии, \* – ( $p<0,05$ ).

Разница по неврологическому дефициту между контрольной и опытной группами непосредственно указывает на высокую эффективность гиперкапнически-гипоксических тренировок как средства профилактики структурно-функциональных нарушений мозга после его ишемического повреждения.

Еще одним подтверждением эффективности гиперкапнически-гипоксических тренировок для профилактики острого нарушения мозгового кровообращения является исследование двигательного-координационных нарушений, возникших вследствие ишемического повреждения головного мозга. После перевязки общей сонной артерии двигательного-координационные нарушения были существенно меньше у животных, прошедших курс гиперкапнически-гипоксических тренировок. Так, время пребывания животных опытной группы на вращающемся стержне составило в среднем  $53 \pm 5$  сек, а контрольной –  $7 \pm 1$  сек.

Таким образом, тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к выраженному снижению неврологического дефицита и двигательного-координационных нарушений, возникших вследствие острого экспериментального нарушения мозгового кровообращения, и могут быть эффективными для профилактики ишемического повреждения головного мозга.

### 3. Эффективность гиперкапнической гипоксии в реабилитации ишемического повреждения головного мозга в эксперименте.

Экспериментальное ишемическое повреждение мозга, оцененное по шкале Menves в конце десятидневного послеоперационного периода, характеризовалось выраженным неврологическим дефицитом у животных опытной и контрольной групп (рис. 3). 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 [20].

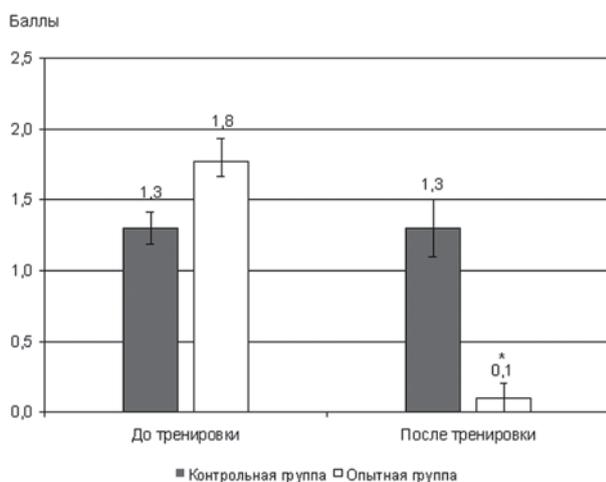


Рис. 3. Неврологический дефицит до и после гиперкапнически-гипоксических тренировок, \* – ( $p < 0,05$ ).

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 двигательного-координационных нарушений. После окончания тренировок с гиперкапнической гипоксией время пребывания животных на вращающемся стержне было в 2 раза больше по сравнению с животными контрольной группы [20].

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 двигательного-координационных нарушений.

### 4. Эффективность гиперкапнической гипоксии в увеличении толерантности головного мозга к ишемии у людей.

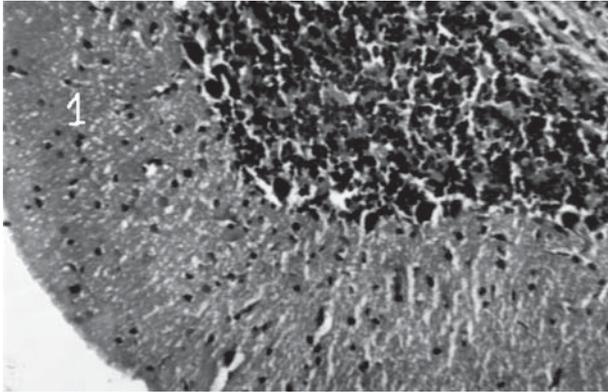
Гиперкапнически-гипоксические тренировки здоровых людей сопровождались отчетливым увеличением толерантности головного мозга к ишемии [21, 22]. Так, до тренировок у женщин контрольной и экспериментальной групп снижение линейной скорости кровотока в СМА в ответ на компрессию ипсилатеральной ОСА составляло  $46,9 \pm 2$  и  $47,4 \pm 2,4\%$  соответственно. По окончании тренировок у женщин контрольной группы выраженность реакции линейной скорости кровотока в СМА на компрессию ОСА не изменялся, и составлял  $50,3 \pm 1,8\%$  ( $p > 0,5$ ). В экспериментальной группе к концу гиперкапнически-гипоксических тренировок произошло значимое уменьшение величины снижения линейной скорости кровотока в СМА при компрессии ОСА до  $37,4 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

Эти данные свидетельствуют об улучшении коллатерального резерва мозгового кровообращения и повышении толерантности головного мозга к ишемии у людей под влиянием гиперкапнически-гипоксических тренировок.

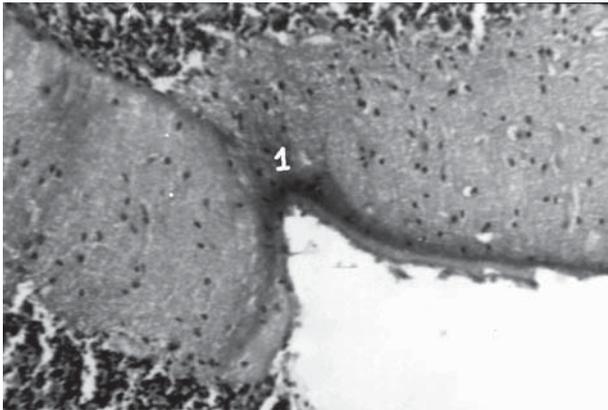
### 5. Механизмы увеличения толерантности головного мозга к ишемии под влиянием гиперкапнической гипоксии.

Гистологическое исследование головного мозга показало, что выраженная ишемия мозга после перевязки магистральных артерий головы чаще наблюдалась у крыс контрольной группы, особенно в мозжечке [8]. Для крыс экспериментальной группы были характерны в основном очаговые участки ишемии. В ряде случаев ишемическое повреждение проявлялось некрозом вещества головного мозга (рис. 4, 5). Признаки геморрагического синдрома в больших полушариях головного мозга чаще встречались у крыс контрольной группы (рис. 6). Таким образом, гипоксически-гиперкапнические тренировки крыс сопровождались снижением выраженности ишемического повреждения структур головного мозга и геморрагического синдрома в больших полушариях при полной перевязке магистральных артерий головы.

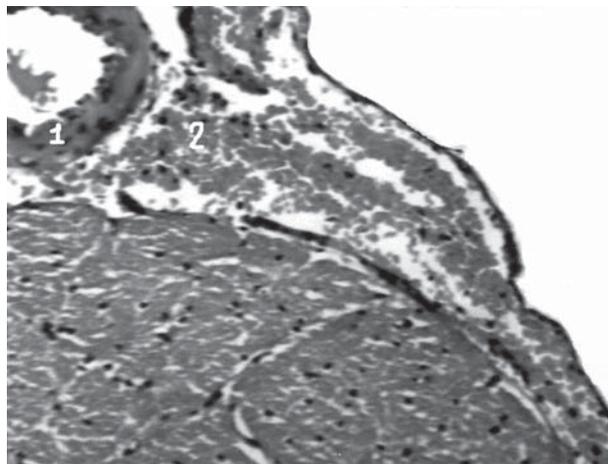
Животные контрольной и экспериментальной групп существенно различались по количеству микрососудов в мозговой ткани. Количество микрососудов в различных полях зрения срезов мозга было значительно больше у крыс экспериментальной группы (рис. 7). Значительное увеличение количества



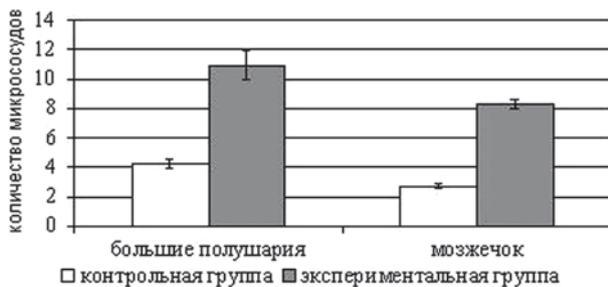
**Рис. 4.** Выраженная ишемия в мозжечке у крысы контрольной группы (1). Окраска по Лие. Участки ишемии окрашены красителем в интенсивно розовый цвет. Увеличение 210 раз.



**Рис. 5.** Очаговая ишемия в мозжечке у крысы экспериментальной группы (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 210 раз.



**Рис. 6.** Кровоизлияние под мягкую мозговую оболочку в мозжечке у крысы контрольной группы. 1 – сосуд; 2 – эритроциты под мягкой мозговой оболочкой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 210 раз.



**Рис. 7.** Количество микрососудов в больших полушариях и мозжечке после гиперкапнически-гипоксических тренировок.

микрососудов в головном мозге крыс, тренированных гипоксической гиперкапнией, может быть связано либо с раскрытием ранее не функционировавших сосудов, либо с ангиогенезом и является важнейшим механизмом увеличения толерантности мозга к ишемии.

Непосредственным подтверждением активации ангиогенеза под влиянием тренировок с гиперкапнической гипоксией стали результаты измерения концентрации ангиогенина в гомогенатах мозга крыс. Результаты показали, что концентрация ангиогенина в мозге крыс, тренировавшихся гиперкапнической гипоксией, была в 1,4 раза больше по сравнению с его концентрацией в мозге крыс контрольной группы.

Тренировки с гипоксической гиперкапнией приводили к активации тромбоцитарного гемостаза. Время агрегации тромбоцитов у животных экспериментальной группы укорачивалось на 25%, при этом скорость агрегации в первые 30 секунд возрастала на 120% по сравнению с контролем.

При исследовании коагуляционного гемостаза (см. табл.) у тренированных крыс наблюдалось удлинение силиконового времени на 49,7%, каолинового времени на 17%, индекс диапазона контактной активации увеличивался на 10%, время лизиса эуглобулинового сгустка сокращалось на 28,5% по сравнению с нетренированными животными.

**Таблица**

Показатели коагуляционного гемостаза после цикла гипоксически-гиперкапнических тренировок ( $X \pm m$ ).

Исследуемый показатель	Контрольная группа, n=9	Экспериментальная группа, n=14	p
Силиконовое время, с.	152,8±18,0	229,1±13,7	<0,01
Каолиновое время, с.	65,4±3,4	76,0±3,1	<0,05
ИДКА, %	59,6±1,4	65,6±2,1	<0,01
АПТВ, с.	19,7±0,8	19,6±0,5	>0,5
ПТВ, с.	12,8±0,6	13,0±0,4	>0,5
ТВ, с.	35,8±3,2	34,0±1,3	>0,5
Фибриноген, г/л	1,4±0,3	1,3±0,2	>0,5
РФМК, мг/100мл	3,0±0,0	3,1±0,1	>0,5
Фактор Виллебранда, %	82,2±6,2	85,0±5,1 (n=11)	>0,5
Эуглобулиновый фибринолиз, мин.	167,8±21,3	120,0±7,8	<0,05

Адаптация к гипоксической гиперкапнии сопровождалась увеличением вязкости крови на 6%, гематокрита на 11,7% и снижением деформируемости эритроцитов по коэффициенту жесткости на 7%.

У крыс экспериментальной группы было выявлено увеличение концентрации малонового диальдегида до  $5,6 \pm 0,6$  мкМ/л по сравнению с контролем ( $3,3 \pm 0,3$  мкМ/л,  $p < 0,01$ ). После завершения тренировок по концентрации нитритов в сыворотке крови, общей прооксидантной активности плазмы и антиоксидантной активности в эритроцитах животные не имели межгрупповых отличий.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной результат настоящей работы – установление факта феноменального повышения устойчивости мозга к ишемии под влиянием гиперкапнической гипоксии. Причем сочетанное воздействие гипоксией и гиперкапнией (гиперкапническая гипоксия)

оказывает более выраженное воздействие на толерантность мозга к ишемии по сравнению с изолированным использованием гипоксии или гиперкапнии. Продолжительность биоэлектрической жизни мозга увеличивается при соответствующих тренировках почти на 300%. Такие изменения фундаментальных физиологических функций крайне редки для биологии. Практическая ценность этого факта очевидна. Это разработка высокоэффективных способов профилактики и реабилитации ишемических повреждений мозга. Экспериментальные доказательства высочайшей эффективности гиперкапнической гипоксии для профилактики и реабилитации инсульта представлены в наших недавних публикациях [21, 23]. Доказана эффективность гиперкапнической гипоксии как средства повышения толерантности головного мозга к ишемии у здоровых людей [21, 22]. Нами получены положительные результаты при использовании гиперкапнической гипоксии в клинике для реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт. Работа в этом направлении как в эксперименте, так и в клинике продолжается в нашей лаборатории.

Клиническое использование гиперкапнической гипоксии, помимо ее высокой эффективности, может быть стимулировано принципиально новым техническим решением в изготовлении устройства для ее создания. Суть оригинального технического решения состоит в том, что дополнительный объем мертвого пространства составлен из ячеек [9]. Это позволяет максимально эффективно выделять последнюю порцию выдыхаемого (альвеолярного) воздуха. Аналогов этого решения нет. Оно создает новые возможности в дозировании гиперкапнической гипоксии. Во-первых, это минимизация объема дополнительного мертвого пространства. Например, для создания в альвеолярном воздухе 6-7%-ной концентрации  $\text{CO}_2$  необходим дополнительный объем около 2,5 литра. Наше устройство создает эту концентрацию при объеме всего 800 мл. Во-вторых, это устройство облегчает, если не скажет делает принципиально возможным эффективное и динамичное дозирование концентрации газов в газовой смеси. А это, в свою очередь, создает условия для точного дозирования газов с применением биологической обратной связи и программированием режимов тренировок.

Как уже отмечалось, гиперкапническая гипоксия является более эффективным средством повышения толерантности мозга к ишемии по сравнению с изолированной (нормокапнической) гипоксией или нормоксической гиперкапнией. Важнейший вопрос – почему сочетание гиперкапнии и гипоксии так эффективно в повышении резистентности мозга к ишемии. Ответ на этот вопрос не может быть полным и окончательным. Очевидно, что свой вклад в это вносит гипоксия. Ее эффективность убедительно продемонстрирована и не вызывает сомнений. Под влиянием периодической гипоксии происходит увеличение числа митохондрий, возрастает активность митохондриальных ферментов, скорость фосфорилирования и продукция АТФ, что в конечном итоге увеличивает способность клеток к извлечению и использованию кислорода из притекающей крови [24]. Косвенно рост энергетической эффективности клеток мозга под влиянием гиперкапнической гипоксии подтверждается увеличением индекса резистентности в артериях мозга людей, проходивших курс соответствующих тренировок [8].

Указанный факт может быть объяснен снижением потребности мозга в кислороде и притоке артериальной крови в состоянии покоя.

Потенцирование гиперкапнией протекторного действия гипоксии основывается, вероятно, на специфичном и выраженном воздействии последней на сосудистую систему мозга и мозговое кровообращение. Как уже отмечалось, углекислый газ – мощнейший дилататор резистивных сосудов мозга [2, 3]. Недавно в нашей лаборатории показано эффективное воздействие гиперкапнии на тонус мозговых вен [25], которое в целом направлено на увеличение венозного дренажа мозга и препятствует венозному застою и развитию внутричерепной гипертензии. Исходя из этого интервальные тренировки с гиперкапнией стимулируют мозговое кровообращение, включая развитие коллатералей, имеющих исключительное значение в повышении толерантности мозга к ишемии. Результаты исследования показали, что количество функционирующих капилляров в мозге у крыс, тренированных гиперкапнической гипоксией, было значительно больше по сравнению с нетренированными крысами [8]. Известно, что чем больше плотность капилляров в ткани, тем выше диффузия кислорода в клетки [26]. Кратковременная компрессия общей сонной артерии, которая использовалась для оценки коллатерального резерва кровообращения у людей, фактически моделирует ишемию мозга. У женщин экспериментальной группы к концу тренировок с гиперкапнической гипоксией компрессия общей сонной артерии сопровождалась снижением линейной скорости кровотока в СМА в меньшей степени, чем у женщин контрольной группы, что свидетельствует об увеличении коллатерального резерва мозгового кровообращения и, следовательно, толерантности мозга к ишемии [21, 22]. Известно, что увеличение количества микрососудов происходит в результате открытия ранее не функционирующих капилляров и за счет ангиогенеза. Наши исследования, показавшие возрастание в процессе тренировок концентрации ангиогенина в мозге, свидетельствуют о стимуляции гиперкапнической гипоксией ангиогенеза.

У крыс, подвергнутых гипоксически-гиперкапническим тренировкам, также в меньшей степени были выражены геморрагические повреждения головного мозга. Из этих данных можно предположить, что одним из механизмов высокой толерантности мозга к ишемии при гипоксически-гиперкапнических тренировках является увеличение резистентности сосудистой стенки к ишемии, что препятствует развитию геморрагий. После цикла гипоксически-гиперкапнических тренировок у крыс отмечались увеличение вязкости крови, гематокрита и снижение деформальности эритроцитов по коэффициенту жесткости [27]. Эти изменения реологических свойств крови могут быть обусловлены гипоксической стимуляцией эритропоэтической функции костного мозга, а также изменением эластических свойств эритроцитарных мембран [28] и препятствовать развитию геморрагий.

Тренировки гипоксической гиперкапнией приводили к активации тромбоцитарного гемостаза, удлинению времени свертывания крови по внутреннему пути и ускорению фибринолиза [27]. Активация тромбоцитарного гемостаза в этих условиях может быть обусловлена известным эффектом гипоксии [29]. Угнетение внутреннего пути плазменного гемос-

таза, возможно, связано с повышением активности эндогенных антикоагулянтов.

Пролонгирование периода жизни мозга у адаптированных к гипоксической гиперкапнии крыс, погибших вследствие тотальной церебральной ишемии, сопровождалось увеличением прооксидантной активности в ткани головного мозга и ее снижением в плазме крови [27]. Снижение пероксидации в крови у тренированных животных, возможно, связано с перераспределением активности ферментативных и неферментативных факторов антиоксидантной защиты при адаптации к гипоксической гиперкапнии. Накопление продуктов свободнорадикального окисления в ткани головного мозга может быть обусловлено большей продолжительностью агонального периода у крыс экспериментальной группы после полной перевязки магистральных артерий головы, а также высоким содержанием липидов и сравнительно низкой мощностью антиоксидантной системы мозговой ткани [30]. Одним из механизмов увеличения антиоксидантного потенциала крови может быть увеличение продукции оксида азота, способного ингибировать процессы свободнорадикального окисления и образование производных холестерина [27].

Нельзя подходить категорично к оценке полезности или вредности полученных изменений в гемостазе, гемореологии и прооксидантно-антиоксидантном статусе, поскольку адаптивными могут считаться изменения, направленные на поддержание гомеостатической функции на уровне, адекватном общему плану сохранения или повышения функциональной резистентности организма к необычным условиям. Из анализа полученных данных следует, что свертывающая система крови и гемореология являются обязательным звеном в сложной полифункциональной ответной реакции организма на гипоксически-гиперкапническое воздействие. Тренировки гиперкапнической гипоксией, характеризующиеся выраженным увеличением толерантности головного мозга к ишемии, сопровождаются адаптивными изменениями системы гемостаза и реологических свойств крови, обеспечивающими поддержание баланса между факторами, predisposing к остановке кровотока и поддерживающими адекватную текучесть крови.

На основании полученных результатов исследования и анализа литературных данных была составлена схема увеличения толерантности головного мозга к ишемии при гипоксически-гиперкапнических тренировках (рис. 8). Из рисунка видно, что периодическое воздействие дефицита  $O_2$  (гипоксия) и избытка  $CO_2$  (гиперкапния) вызывает развитие стресс-реакции, которая играет важнейшую роль в формировании устойчивой адаптации к этим стрессорам. Процесс адаптации сопровождается мобилизацией энергии и протеинсинтезом с формированием «системного структурного следа» в виде увеличения резистентности нейронов к гипоксии [31] и резистентности кардиореспираторной системы [5, 32]. Об улучшении текучести крови косвенно свидетельствует то, что у крыс, тренированных гиперкапнической гипоксией, отсутствовали признаки сладж-феномена в микрососудах после полной перевязки магистральных артерий головы. Интервальная гипоксия [32, 33] и гиперкапния способствуют увеличению количества микрососудов в головном мозге за счет ангиогенеза

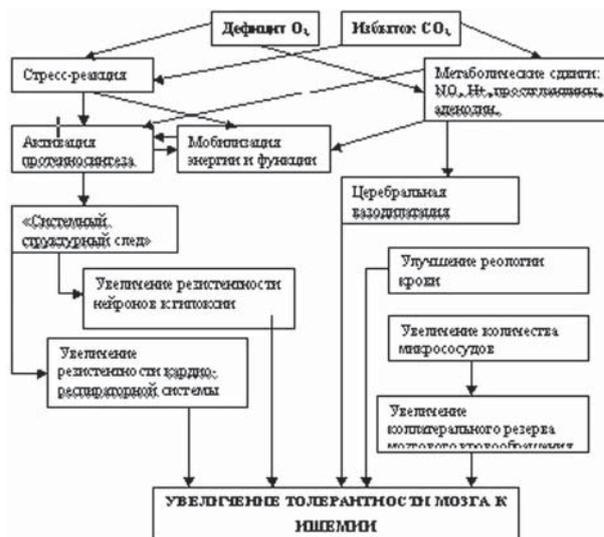


Рис. 8. Механизм увеличения толерантности мозга к ишемии при гиперкапнически-гипоксических тренировках.

и включения ранее не функционировавших микрососудов, что также является следствием формирования «системного структурного следа». Метаболические сдвиги (снижение pH, накопление NO, аденозина, простагландинов), которые возникают в условиях непосредственного дефицита  $O_2$  и избытка  $CO_2$ , вызывают расширение церебральных сосудов [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к выраженному увеличению толерантности головного мозга к ишемии, превосходящему изолированное воздействие гипоксией и гиперкапнией. Биоэлектрическая активность мозга после перевязки магистральных артерий головы у тренированных гиперкапнической гипоксией крыс сохраняется в 2,7 раза дольше по сравнению с контрольной группой. Увеличение толерантности головного мозга к ишемии проявляется также в меньшей выраженности ишемического повреждения и кровоизлияний в мозг. Тренировки с гиперкапнической гипоксией характеризуются высокой эффективностью в профилактике ишемических повреждений мозга и особенно в реабилитации после перенесенного инсульта, обеспечивая выраженное снижение неврологического дефицита (в 3-18 раз) и двигательных нарушений у экспериментальных животных. У людей тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к увеличению коллатерального резерва мозгового кровообращения и толерантности головного мозга к ишемии, по данным доплерографического исследования мозгового кровообращения. Важнейшим механизмом увеличения толерантности мозга к ишемии при тренировках с гиперкапнической гипоксией являются стимуляция ангиогенеза в мозге и увеличение количества функционирующих микрососудов. Разработано оригинальное устройство для дозирования гиперкапнической гипоксии с возможностью поддержания заданной концентрации газов в альвеолярном воздухе по принципу биологической обратной связи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника: Руководство для врачей. – СПб., 2000. – 156 с.

2. Куликов В.П., Беспалов А.Г. Эхография. – 2002. – № 3(2). – С. 160-164.
3. Babikian V., Wechsler L. Transcranial Doppler Ultrasonography, – Mosby-Year Book, Inc., 1993. – 323 с.
4. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания. Л., 1981. – 280 с.
5. Зверькова Е.Е. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1982. – № 5. – С. 42-44.
6. Messier A.A., Schaefer K.E. // Respir. Physiol. – 1973. – Vol. 19. – № 10. – P. 26-34.
7. Косицкий Г.И. Превентивная кардиология. М.: Медицина, 1987. – 512 с.
8. Беспалов А.Г., Куликов В.П., Лепилов А.В. Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2004. – № 3. – С. 160-163.
9. Куликов В.П., Якушев Н.Н. Устройство для создания гипоксической гиперкапнии. Патент на изобретение № 2301081 от 20 июня 2007 г.
10. Menves S.A., Hoff J.T., Betz L.A. Neurosurgery. – 1992. – Vol. 31. – № 1. – P. 100-107.
11. Baldumi W., De Angelis V., Mazzoni E. et al. Brain Res. – 2000. – Vol. 859. – P. 318-325.
12. Куликов В.П., Доронина Н.Л., Шульгина Л.Э. и др. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. Под ред. В.П. Куликова. – М., 2007. – 512 с.
13. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – Л., 1969. – 645 с.
14. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. Микроскопическая техника. Руководство. – М., 1996. – 544 с.
15. Авандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. – М., 1990. – 384 с.
16. Благородов С.В., Шепелев А.П., Дмитриева Н.А. Биоантиоксидант: В сб. тезисов 2-й Всесоюзной конференции. Черниговолвка. – 1986. – С. 28-29.
17. Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчанинова С.А. и др. Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 6. – С. 10-14.
18. Владимиров Ю.А., Арчаков Р.М. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972. – 252 с.
19. Усынин В.В., Лычев В.Г., Гранитов В.М. и др. Клиническая медицина. – 1998. – № 7. – С. 32-33.
20. Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 2. – С. 59-61.
21. Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2008. № 2. – С. 191-197.
22. Kulikov V.P., Bespalov A.G., Yakushev N.N. Neuroscience and Behavioral Physiology, Vol. 39, No. 3, 2009.
23. Якушев Н.Н., Беспалов А.Г., Куликов В.П. Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2008. – № 9. – С. 261-264.
24. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С. и др. Российский биомедицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 32-36.
25. Куликов В.П., Дическул М.Л., Добрынина К.А. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – № 8. – С. 36-43.
26. Лучаков Ю.И., Иванов К.П. Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1991. – № 2. – С. 66-72.
27. Куликов В.П., Полухина М.Г., Беспалов А.Г. и др. Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 3(11). – С. 27-32.
28. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. – М. – 1986. – 272 с.
29. Алиев М.А., Лемешенко В.А., Бекболотова А.К. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1984. – № 7. – С. 20-22.
30. Горбань Е.Н., Топольникова Н.В., Иванова О.Н. Старение и долголетие: системные и междисциплинарные подходы: Сб. науч. трудов. М. – 1997. – 465 с.
31. Stewart W.B., Ment L., Schwartz M. // Brain Res. – 1995. – № 2. – P. 17-21.
32. Кисляков Ю.Я., Попова Н.И. // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1990. – № 10. – С. 1368-1375.
33. Behzadian M.A., Wang X., Shabrawey M., Caldwell R.B. // Glia. – 1998. – № 2. – P. 216-225.
34. Wilderman M.J., Armstead M.M. // Amer. J. Physiol. – 1997. – № 4. – P. 1807-1815.

## РЕЗЮМЕ

Тренировки экспериментальных животных с гиперкапнической гипоксией приводят к выраженному увеличению толерантности головного мозга к ишемии, превосходящему изолированное воздействие гипоксией и гиперкапнией. Эти тренировки характеризуются высокой эффективностью в реабилитации после перенесенного инсульта, обеспечивая выраженное снижение неврологического дефицита (в 3-18 раз) у экспериментальных животных. У людей тренировки с гиперкапнической гипоксией приводят к увеличению коллатерального резерва мозгового кровообращения и толерантности головного мозга к ишемии, по данным доплерографического исследования мозгового кровообращения. Разработано оригинальное устройство для дозирования гиперкапнической гипоксии с возможностью поддержания заданной концентрации газов в альвеолярном воздухе по принципу биологической обратной связи.

## ABSTRACT

Hypercapnia in hypoxia trainings of experimental animals result in the expressed decrease in tolerance of a brain to an ischemia, surpassing the isolated influence of hypoxia or hypercapnia. These trainings are characterised by high efficiency in rehabilitation after the transferred stroke, providing the expressed decrease in neurologic deficiency (at 3-18 time) at experimental animals. Hypercapnic hypoxia trainings of people lead to increase of collateral reserve of brain blood circulation and tolerance of a brain to an ischemia by doppler data of brain blood circulation. The original device is developed for dispensing of hypercapnic hypoxia with possibility of maintenance of the set concentration of gases in alveolar air by a principle of a biological feedback.

# СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЯ ВЕНОЗНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ВЫНУЖДЕННОЙ ГИПОДИНАМИИ (ОБЗОР)

САФОНОВ Л. В., к.м.н., доцент, [lsaf@mail.ru](mailto:lsaf@mail.ru)

Центр авиакосмической медицины

Всероссийский научно-исследовательский институт физической культуры и спорта,  
зав. лаб. медико-биологических проблем легкой атлетики [info@vniifk.ru](mailto:info@vniifk.ru)

## АННОТАЦИЯ

В статье рассмотрена проблема нарушения венозного кровообращения нижних конечностей вследствие длительной транспортной гиподинамии. Проанализированы причины возникновения указанной патологии и предложена комплексная система предупреждения указанного патологического состояния.

**Ключевые слова:** нарушение венозного кровообращения нижних конечностей, «тромбофлебит путешественников», венозный тромбоз.

Организм человека обладает сформировавшейся в процессе эволюции способностью адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды. Однако адаптационные возможности организма не беспредельны, и он не всегда и не в полной мере может приспособиться к тем или иным изменениям окружающей среды, что в конечном итоге приводит к развитию различных патологических процессов и состояний.

В современных условиях, когда основным способом быстрого перемещения на большие расстояния является авиAPERелет, все более актуальной стано-