

Кудряшов В.С.<sup>1</sup>, Ким А.Е.<sup>1</sup>**ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КАК СПОСОБ АДАПТАЦИИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ**<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, ул. Ак. Лебедева 6Ж, Санкт-Петербург, Россия

**Аннотация.** Впервые эффект ишемического preconditionирования был открыт Murry и соавт. в 1986 г. В эксперименте на собаках было показано, что кратковременные сеансы ишемии-реперфузии (ИР) воспроизводимые окклюзией огибающей ветви сердца существенно уменьшали размер инфаркта, вызванного последующей 40-минутной окклюзией. Со времени открытия феномена по настоящее время исследователи рассматривали ДИП, в основном, как способ защиты органов и клеток от ишемического повреждения в клинической практике. В иностранной литературе появились данные о применении метода дистантного ишемического preconditionирования в качестве немедикаментозного метода повышения физической работоспособности. Данное исследование дало старт последующему изучению ДИП как метода повышения физической работоспособности. Ряд экспериментов показал положительное влияние ДИП на показатели физической работоспособности, другие же напротив, указывали на отсутствие эффекта preconditionирования. Оценку динамики показателей физической работоспособности проводили при помощи нагрузочного анаэробного теста на велоэргометре (30 с Wingate-test) через 24 часа после последнего сеанса preconditionирования и при помощи аэробного нагрузочного теста на велоэргометре ( $VO_{2\max}$ ) через 48 часов и 7 дней после последнего сеанса preconditionирования. Анаэробная работоспособность после однонедельного цикла воздействия изменилась следующим образом: максимальная развиваемая мощность ( $W_{peak}$ ) на 11%, средняя мощность ( $W_{average}$ ) – на 4,3 %, уровень воспринимаемой усталости снизился на 12,1 %. Аэробная работоспособность так же улучшилась: максимальное потребление кислорода через 48 часов после последнего сеанса preconditionирования было выше на 9,5% и к седьмому дню после preconditionирования повысилось до 12,8% по сравнению с уровнем до применения дистантного preconditionирования. Максимальная аэробная мощность ( $W_{max}$ ) так же увеличилась на 18,5%, но снизилась до 16,1% к седьмому дню после воздействия. В результате эксперимента установлено, что применение ДИП протоколом пять эпизодов по две минуты с двухминутной последующей реперфузией снизило среднюю продолжительность плавания в опытной группе с фоновых  $257,8,3 \pm 90,6$  с. до  $156 \pm 53,8$  с на пятый день и до  $170 \pm 22$ , с. на девятый день. Различия, выявленные на девятый день, являются статистически достоверными ( $p = 0,03$ ). В контрольной же группе не отмечено статистически значимого колебания среднего времени плавания: фоновый показатель  $258,0 \pm 93$  с.,  $285,5 \pm 112,1$  с на пятый день и  $247,8 \pm 89,4$  с. на девятый день. По результатам проведенных экспериментов можно сделать вывод, что применение ДИП в протоколе с пятикратным применением ишемии неблагоприятно влияет на показатели физической работоспособности лабораторных животных. В наших планах дальнейшее изучение влияния ДИП на показатели работоспособности с поиском оптимального протокола его применения, в частности с уменьшением кратности применения ишемии и увеличением времени реперфузии.

**Ключевые слова:** феномен, ишемия, preconditionирование, кровоток, защита, работоспособность, конечности, окклюзия

Kudryashov V.S.<sup>1</sup>, Kim A.E.<sup>1</sup>**REMOTE ISCHEMIC PRE-CONDITIONING AS A METHOD OF ADAPTATION TO PHYSICAL LOADS**<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy Ministry of Defense, Ak. Lebedeva 6Zh, St. Petersburg, Russia

**Abstract.** The first effect of ischemic preconditioning was discovered by Murry et al. in a 1986 experiment in dogs, it was shown that short-term sessions of ischemia-reperfusion (IR) reproduced by occlusion of the envelope branch of the heart significantly reduced the size of the heart attack caused by a subsequent 40-minute occlusion. Since the discovery of the phenomenon to the present, researchers have considered DIP, mainly as a way to protect organs and cells from ischemic damage in clinical practice. In the foreign literature, data have appeared on the use of the method of distant ischemic preconditioning as a non-drug method for increasing physical performance. This study launched the subsequent study of DIP as a method of increasing physical performance. A number of experiments showed a positive effect of DIP on physical performance indicators, while others, on the contrary, indicated the absence of a preconditioning effect. The dynamics of physical performance indicators was assessed using an anaerobic exercise test on a bicycle ergometer (30 s Wingate-test) 24 hours after the last preconditioning session and an aerobic exercise test on a bicycle ergometer ( $VO_{2\max}$ ) 48 hours and 7 days after the last pre-conditioning session. Anaerobic performance after a one-week cycle of exposure changed as follows: maximum developed power ( $W_{peak}$ ) increased by 11%, average power ( $W_{average}$ ) - 4.3%, the level of perceived fatigue decreased by 12.1%. Aerobic performance also improved: the maximum oxygen consumption 48 hours after the last preconditioning session was 9.5% higher and by the seventh day after preconditioning it increased to 12.8% compared with the level before the application of distant preconditioning. Maximum aerobic power ( $W_{max}$ ) also increased by 18.5%, but decreased to 16.1% by the seventh day after exposure. As a result of the experiment, it was found that the use of the DIP protocol for five episodes of two minutes each with a two-minute subsequent reperfusion reduced the average duration of swimming in the experimental group from the background  $257.8.3 \pm 90.6$  s. up to  $156 \pm 53.8$  s on the fifth day and up to  $170 \pm 22$ , s. on the ninth day. The differences identified on the ninth day are statistically significant ( $p = 0.03$ ). In the control group, there was no statistically significant fluctuation in the average swimming time: the background value was  $258.0 \pm 93$  s.,  $285.5 \pm 112.1$  s on the fifth day and  $247.8 \pm 89.4$  s. on the ninth day. According to the results of the experiments, it can be concluded that the use of DIP in the protocol with a five-fold use of ischemia adversely affects the physical performance of laboratory animals. We plan to further study the influence of DIP on performance indicators with the search for the optimal protocol for its use, in particular with a decrease in the frequency of use of ischemia and an increase in reperfusion time.

**Keywords:** phenomenon, ischemia, preconditioning, blood flow, protection, working capacity, limbs, occlusion

**Введение.** Впервые эффект ишемического preconditionирования был открыт Murry и соавт. в 1986 г. В эксперименте на собаках было показано, что кратковременные сеансы ишемии-реперфузии (ИР) воспроизводимые окклюзией огибающей ветви сердца существенно уменьшали размер инфаркта, вызванного последующей 40-минутной окклюзией.

Позднее, в 1996 г. группой исследователей во главе с D.Dunker было обнаружено, что кратковременная окклюзия брызжеечной или почечной артерии так же приводит к снижению размера инфаркта после коронароокклюзии, сделав предположение, что ишемическое preconditionирование активируется факторами, продуцируемыми в участке ишемии-реперфузии и перенесенными во время реперфузии током крови по

всему организму. Данный эффект был назван дистантным ишемическим preconditionированием («remote ischemic preconditioning или «preconditioning at a distance»).

Со времени открытия феномена по настоящее время исследователи рассматривали ДИП, в основном, как способ защиты органов и клеток от ишемического повреждения в клинической практике.

В иностранной литературе появились данные о применении метода дистантного ишемического preconditionирования в качестве немедикаментозного метода повышения физической работоспособности.

Впервые дистантное ишемическое preconditionирование для повышения физической работоспособности человека применили de Groot и

соавт. в 2010 г. При помощи раздуваемых набедренных манжет, аналогичных нарукавным манжетам для измерения артериального давления, было выполнено три цикла пятиминутного прекращения кровотока в нижние конечности с последующей пятиминутной реперфузией.

Оценка работоспособности проводилась при помощи велоэргометрии до отказа, выполняемой со ступенчатым повышением мощности.

Добровольцы экспериментальной группы показали большие показатели максимального потребления кислорода ( $VO_{2max}$ ) на 3% и максимальной мощности нагрузки ( $W_{max}$ ) по сравнению с группой контроля.

Остальные исследуемые показатели (минутная вентиляция, артериальное давление, частота пульса, уровень лактата периферической крови) статистически значимо не различались.

Данное исследование дало старт последующему изучению ДИП как метода повышения физической работоспособности. Ряд экспериментов показал положительное влияние ДИП на показатели физической работоспособности, другие же напротив, указывали на отсутствие эффекта прекоondicionирования.

Более перспективным способом повышения физической работоспособности с применением дистантного ишемического прекоondicionирования считается способ при котором ишемическое прекоondicionирование применяется не в качестве однократного воздействия непосредственно перед выполнением физической нагрузки, а применяется систематически в течении нескольких последовательных дней.

Так, в единичном исследовании данного способа, было организовано воздействие дистантным прекоondicionированием на нижние конечности в течении 7 последовательных дней, один раз в день. Оценку динамики показателей физической работоспособности проводили при помощи нагрузочного анаэробного теста на велоэргометре (30 с Wingate-test) через 24 часа после последнего сеанса прекоondicionирования и при помощи аэробного нагрузочного теста на велоэргометре ( $VO_{2max}$ ) через 48 часов и 7 дней после последнего сеанса прекоondicionирования.

Анаэробная работоспособность после однонедельного цикла воздействий изменилась следующим образом: максимальная развиваемая мощность увеличилась ( $W_{peak}$ ) на 11%, средняя мощность ( $W_{average}$ ) – на 4,3 %, уровень воспринимаемой усталости снизился на 12,1 %.

Аэробная работоспособность так же улучшилась: максимальное потребление кислорода через 48 часов после последнего сеанса прекоondicionирования было выше на 9,5% и к седьмому дню после прекоondicionирования повысилось до 12,8% по сравнению с уровнем до применения дистантного прекоondicionирования. Максимальная аэробная мощность ( $W_{max}$ ) так же увеличилась на 18,5%, но снизилась до 16,1% к седьмому дню после воздействия.

**Цель исследования:** оценка дистантного ишемического прекоondicionирования как способа адаптации к физическим нагрузкам.

#### **Задачи исследования:**

- разработка экспериментальной модели применения дистантного ишемического прекоondicionирования на нижние конечности крыс
- оценка влияния дистантного ишемического прекоondicionирования на физическую работоспособность крыс

**Результаты и обсуждение.** Для реализации экспериментальной модели применения ДИП на нижние конечности крыс нами были предложены следующие технические решения: Устройство для фиксации крысы с доступом к нижним конечностям и хвосту.

Устройство предназначено для фиксации ненаркотизированных, бодрствующих крыс, весом от 150 граммов, и предоставляет доступ к задним конечностям и хвосту животного.

Устройство представляет собой тубус, собранный из фрагмента полипропиленовой трубы диаметром 50 мм и длиной 160 мм и прикрепленного к нему стык в стык фрагмента полипропиленового редуктора-эксцентрика диаметром 50мм\*32мм длиной 65 мм. Общая длина тубуса составляет 225 мм. На расстоянии 30 мм от широкого отверстия тубуса расположены три полоски крючковой ленты текстильной застёжки «липучка (Hook & Loop)» шириной 20 мм каждая. Фиксация животного внутри тубуса происходит при помощи двух полосок петельной ленты текстильной застёжки шириной 10 мм. В момент, когда животное добровольно или при помощи корцанга помещается внутрь тубуса, производится фиксация животного путём прикрепления петельных лент застёжки к крючковым. При этом ленты располагаются относительно задней части туловища животного крест накрест, проходя между бедром и туловищем в районе тазобедренного сустава. Задние конечности, при необходимости, дополнительно фиксируются марлевыми петлями. Устройство с помещенным внутрь животным можно располагать для работы как горизонтально, так и подвешивать при помощи подручных средств. Для этого в стенке редуктора-эксцентрика необходимо сделать отверстие. Достоинство устройства в том, что оно позволяет работать с ненаркотизированными, бодрствующими крысами и не приводит к травматизации животного при длительном пребывании внутри тубуса. Также к достоинству устройства можно отнести его доступность: устройство легко собрать самостоятельно, материалы для устройства присутствуют в свободной продаже. Способ моделирования дистантного ишемического прекоondicionирования на ненаркотизированных бодрствующих крысах. Способ позволяет моделировать дистантное ишемическое прекоondicionирование на ненаркотизированных, бодрствующих крысах путём воспроизведения эпизодов ишемии-реперфузии тканей задних конечностей.

Для фиксации животных используется («устройство для фиксации крысы с доступом к нижним конечностям и хвосту») (далее по тексту: устройство). Для удобства размещения крыс, помещенных в устройство, используется специальный станок, который представляет собой два горизонтально

расположенных металлических кольца диаметром 165 мм, расположенных на расстоянии 350 мм друг от друга. Верхнее кольцо скреплено с тремя вертикальными металлическими прутьями длиной 450 мм. Нижнее кольцо лежит на трех горизонтальных направляющих длиной 170 мм каждая, которые также скреплены с вертикальными прутьями.

Устройство с помещенным внутрь животным при помощи подручных средств подвешивается на верхнее кольцо станка. Задние конечности животного дополнительно фиксируются марлевыми петлями. Для этого один конец петли фиксируется на голеностопном суставе животного, после чего, свободный конец петли фиксируется корцангом таким образом, что бы рабочие губки располагались навису чуть ниже нижнего кольца станка, а бранши свободно лежали на столе. Данное решение существенно ограничивает подвижность нижних лап животного, так как нижнее кольцо станка не позволяет петле, с фиксированным на ней корцангом, двигаться вверх, но, в то же время, не приводит к травматизации животного, так как конечность фиксирована не жестко и небольшая амплитуда движений сохраняется.

Для воспроизведения эпизодов ишемии конечность животного перетягивается шнуром резиновым трикотажным. Затяжка шнура производится при помощи плоского фиксатора для резинового шнура с двумя отверстиями. Фиксация затяжки производится зажимом или иглодержателем.

Оценка фоновых показателей и динамики физической работоспособности в проведенных экспериментах проводилась при помощи теста принудительного плавания (модифицированный тест Порсолта). Для проведения теста животному к основанию хвоста прикреплялся груз, пропорциональный весу животного. Груз представляет собой свинцовую пластинку с прикреплённой эластичной нитью. Вес груза составлял 8% от массы тела животного. Данный вес предназначен для изучения смешанной (аэробно-анаэробной) физической работоспособности. Кроме величины груза, на время плавания животных существенно влияет температура воды, поэтому, исходя из задач исследования, использовалась вода термонейтрального для крыс диапазона (24-26 °С) для оценки работоспособности без учёта температурного фактора. Критерием прекращения исследования являлась не способность животного к активным плавательным действиям (погружение на дно бассейна без плавательных движений на 30 секунд, появление ротационных движений или агональных судорог туловища). Все исследования проводились в стандартных условиях: в утреннее время при обычном уровне освещения. Все внешние факторы, которые могли повлиять на результат экспериментов (посторонние звуки, появление человека в зоне видимости плавающего животного и т.д.) сводились к минимуму. В качестве пилотного эксперимента было проверено влияние пяти эпизодов трехминутной ишемии задних конечностей выполняемых попеременно на правой и левой лапе животного с равной трехминутной реперфузией. Двадцать беспородных крыс

самцов массой 180-300 грамм было отобрано в эксперимент и рандомизировано на две группы: контроль и опыт. Воздействие в опытной группе выполнялось вышеописанным методом в течении семи последовательных дней. Животные контрольной группы помещались в устройство для фиксации на сопоставимое контрольной группе время, ДИП животным контрольной группы не применялся. Оценка результатов проводилась на пятый и девятый день эксперимента. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи рангового дисперсионного анализа Фридмана (данные дополнительно перепроверялись попарным сравнением групп критерием Вилкоксона с применением поправки Бонферони). Результаты анализа представлены в виде  $M \pm SD$  (выборочное среднее  $\pm$  стандартное отклонение). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ , что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

В результате эксперимента установлено, что применение ДИП протоколом пять эпизодов по три минуты с трехминутной последующей реперфузией снизило среднюю продолжительность плавания в опытной группе с фоновых  $249,3 \pm 65,1$  с. до  $158 \pm 111,3$  с на пятый день и до  $179 \pm 101,9$  с. на девятый день. Выявленные различия оказались статистически не достоверными ( $p = 0,07$ ). В контрольной же группе отмечено повышение среднего времени плавания с фонового  $250,0 \pm 61,5$  с. до  $267 \pm 79,3$  с на пятый день и до  $410 \pm 189,6$  с. на девятый день. Выявленные различия так же оказались статистически не достоверными ( $p = 0,18$ ).

В следующем эксперименте было проверено влияние пяти эпизодов двухминутной ишемии задних конечностей выполняемых попеременно на правой и левой лапе животного с равной двухминутной реперфузией. Двадцать беспородных крыс самцов массой 180-300 грамм было отобрано в эксперимент и рандомизировано на две группы: контроль и опыт. Протокол проведения эксперимента не отличался от вышеописанного.

**Заключение.** В результате эксперимента установлено, что применение ДИП протоколом пять эпизодов по две минуты с двухминутной последующей реперфузией снизило среднюю продолжительность плавания в опытной группе с фоновых  $257,8,3 \pm 90,6$  с. до  $156 \pm 53,8$  с на пятый день и до  $170 \pm 22$ , с. на девятый день. Различия, выявленные на девятый день, являются статистически достоверными ( $p = 0,03$ ). В контрольной же группе не отмечено статистически значимого колебания среднего времени плавания: фоновый показатель  $258,0 \pm 93$  с.,  $285,5 \pm 112,1$  с. на пятый день и  $247,8 \pm 89,4$  с. на девятый день. По результатам проведенных экспериментов можно сделать вывод, что применение ДИП в протоколе с пятикратным применением ишемии неблагоприятно влияет на показатели физической работоспособности лабораторных животных. В наших планах дальнейшее изучение влияния ДИП на показатели работоспособности с поиском оптимального протокола его применения, в частности с уменьшением кратности применения ишемии и увеличением времени реперфузии.

**Список источников**

1. Григорьев С.Г. и др. Пакет прикладных программ Statgraphics на персональном компьютере. СПб, 1992. 104 с.
2. Гублер Е.В. и др. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в микто-биологических исследованиях. Москва, 1969. 31 с.
3. Степанов А.П. и др. Безопасность жизнедеятельности: Учебник / Омск, 2019. Том Часть 1 Основы безопасности жизнедеятельности. 299 с.
4. Иванов В.В. и др. Решение военно-медицинских задач с использованием общего программного обеспечения. СПб, 2019. Часть 2 MS Word. 96 с.
5. Корольков А.А., Петленко В.П. Философские проблемы теории нормы в биологии и медицине. Москва, 1977. 391 с.
6. Петленко В.П. Основные методологические проблемы теории медицины. Ленинград, 1982. 115 с.
7. Ушаков И.Б., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В. Физиология труда и надежность деятельности человека / Российская академия наук. Отделение биологических наук. Москва, 2008. 113 с.
8. Бехтерев В.М. Вопросы общественного воспитания. Психоневрологический институт. Москва, 1910. 41 с.
9. Зайцев Г.К. и др. Педагогика здоровья: образовательные программы по валеологии. СПб, 1994. 78 с.
10. Утенко В.Н. и др. Физическая подготовка иностранных армий. СПб, 2007. 272 с.
11. Шеголев В.А., Щедрин Ю.Н. Теория и методика здорового образа жизни с использованием средств физической культуры. СПб, 2011. 210 с.
12. Болотин А.Э. и др. Педагогическая модель физической подготовки курсантов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с акцентированным развитием выносливости. Вестник Рос. воен.-мед. акад. 2016. № 1 (53). С. 256-259.
13. Сапов И.А., Солодков А.С. Состояние функций организма и работоспособность. Ленинград, 1980. 192 с.
14. Фисун А.Я. и др. Системные и надсистемные факторы медицинского обеспечения. Материалы всерос. науч.-практ. конф. 2019. С. 70-72.
15. Иванов В.В. и др. Решение военно-медицинских задач с использованием общего программного обеспечения. СПб, 2017. Часть 1 MS Excel. 185 с.
16. Селитреникова Т.А., Сырова С.В. «К вопросу физиологической адаптации высококвалифицированных спортсменов» // «Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки», Тамбов. – 2019, Т. 24. - № 183.
17. Запорожцев Е.В., Селитреникова Т.А. «Аспекты разработки методики физической реабилитации школьников с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» // «Культура физическая и здоровье», Воронеж. - № 2 (70), 2019. – С. 158-163.
18. Селитреникова Т.А., Дерябина Г.И., Платонова Я.В., Лернер В.Л., Филаткин А.С. «К вопросу формирования и совершенствования координационных способностей младших школьников с нарушениями слухового анализатора» // «Наука и спорт: современные тенденции», Казань. № 1 (Том 22), 2019. С. 29-35.
19. Запорожцев Е.В., Селитреникова Т.А. «К вопросу оценки уровня психологической тревожности школьников с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» // «Культура физическая и здоровье», Воронеж. - № 3 (71), 2019. – С. 131-133.
20. Запорожцев Е.В., Селитреникова Т.А. «Физическая культура как компонент здорового образа жизни подрастающего поколения» // Мат-лы конф. Саратов 30.05.2019, С. 83-88.
21. Селитреникова Т.А. «Особенности функционирования кардиореспираторной системы учащихся специальных (коррекционных) школ-интернатов I-IV видов» // Мат-лы науч.-практ. конф ППС НГУ им. П.Ф. Лесгафта, 2019. – С. 173-175.
22. Селитреникова Т.А. «Влияние регулярных тренировок на уровень сформированности психических процессов будущего специалиста» // Мат-лы конф Тамбов, 2019. – С. 266-269.
23. Селитреникова Т.А., Козадаев М.Г. «Формирование положительной мотивации к занятиям профессионально-прикладной направленности у будущих военнослужащих» // Мат-лы XV конф Тамбов, 27.05-02.02.2019. С.231-236.
24. Запорожцев Е.В., Селитреникова Т.А. «Медико-физиологическое обоснование дозирования физических нагрузок младших школьников» // Мат-лы Междунар. науч.-практ. конф « Тюмень, 19 апреля 2019 г. – С. 85-90.
25. Селитреникова Т.А., Смыслов А.П. «Определение косвенных показателей выносливости школьников с сердечно-сосудистой патологией» // Мат-лы Междунар. науч.-практ. Конф, Тюмень, 19 апреля 2019 г. – С. 251-255.
26. Селитреникова Т.А. «Особенности функционирования кардиореспираторной системы школьников с сенсорными заболеваниями при занятиях физическими упражнениями» // Мат-лы Конф, Тюмень, 19 апреля 2019 г. – С. 255-258.
27. Яковлев В.В., Селитреникова Т.А. «Воздействие спортивных тренировок на состояние кардиореспираторной системы организма курсантов» // Мат-лы Междунар. науч.-практ. конф, Тюмень, 19 апреля 2019 г. – С. 312-314.
28. Селитреникова Т.А. «Контроль организации учебного процесса по адаптивной физической культуре в условиях специального (коррекционного) образовательного учреждения» // Мат-лы Всерос. (с междунар. участием) науч.-практ. конф, Йошкар-Ола, 2019. – С. 96-102.
29. Селитреникова Т.А., Яковлев В.В. «Контроль организации учебного процесса по адаптивной физической культуре в условиях специального (коррекционного) образовательного учреждения» // Мат-лы конф., Красноярск, 1 июня 2019 г. – С.288-292.
30. Селитреникова Т.А. «К вопросу совершенствования тренировочного процесса боксеров на этапе начальной подготовки» // Психолого-педагогический журнал «Гудеалмус». Тамбов, 2019. № 2 (40). Т. 18. С.71-78.
31. Селитреникова Т.А. «К вопросу организации и проведения внеучебных занятий реабилитационной направленности со школьниками» / Т.А. Селитреникова, Е.В. Запорожцев, В.С. Селитреников // Мат-лы конф. 28 ноября 2019 года. – Тамбов: Издательский дом «Державинский», 2019. – С.238-240.