

ТРЕНИРОВКИ С ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАПНИЕЙ КАК СРЕДСТВО УВЕЛИЧЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА К ИШЕМИИ.

А. Г. Беспалов, В. П. Куликов, А. В. Лепилов

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул.

Изучено влияние тренировок гипоксической гиперкапнией на толерантность головного мозга к ишемии. Проведено в две серии эксперимента. В первой серии тренировались тридцать шесть здоровых добровольцев – женщин в течение 3-4 недель по 20 минут ежедневно. Использовалась компрессионная проба для определения толерантности головного мозга к кратковременной ишемии. Тренировки с гипоксической гиперкапнией привели к выраженному увеличению коллатерального резерва мозгового кровообращения. Во второй серии использовались двадцать четыре лабораторных крысы линии Wistar. Всем крысам, после тридцатидневных гипоксически-гиперкапнических тренировок создавалась экспериментальная модель полной ишемии головного мозга с последующей регистрацией времени сохранения биоэлектрической активности мозга, дыхания, сердцебиения. Исследование показало, что у тренированных крыс толерантность мозга к ишемии возросла в 2,7 раза. Гистологическое исследование головного мозга позволило выявить менее выраженные ишемические повреждения у крыс тренированных гипоксической гиперкапнией.

Ишемические повреждения головного мозга – одна из ведущих причин инвалидизации и смерти человека. Основными причинами ишемии мозга являются атеросклероз, патологическая извитость сонных артерий, оперативные вмешательства с временным прекращением кровотока по артериям, питающим мозг. Поэтому поиск эффективных методов увеличения толерантности головного мозга к ишемии является актуальной проблемой современной медицины. Перспективным в этом направлении может быть использование сочетанного воздействия гипоксии и гиперкапнии (гипоксическая гиперкапния) [4]. Однако эффективность использования гипоксической гиперкапнии, как средства повышения толерантности головного мозга к ишемии, в настоящее время практически не исследована. Этому вопросу посвящены лишь единичные работы [2]. Большинство исследований касаются физиологических и патофизиологических эффектов гипоксии и гиперкапнии, как отдельных стрессоров.

Показана эффективность использования гипоксии для профилактики и лечения нарушений гемодинамики. Так, Vannucci et al. [16] установили, что предварительная интервальная гипоксия в течение 30 дней ограничивает частоту возникновения кистозного инфаркта в головном мозге крыс, связанного с компрессией общей сонной

артерии. Меерсон Ф.З. и др. [8] использовали интервальную высотную гипоксию для предотвращения развития ишемического некроза миокарда крыс. Недугова Н.П. [9] показала эффективность гипоксических тренировок в лечении больных нейроциркуляторной дистонией.

В отличие от гипоксии, гиперкапния используется в медицине прежде всего как средство тестирования реактивности мозговых сосудов. Показано, что гиперкапния приводит к выраженному увеличению объемной и линейной скоростей кровотока и снижению периферического сопротивления в артериальных сосудах головного мозга [13].

Многочисленные исследования, свидетельствуют о том, что гипоксия в сочетании с гиперкапнией обладает значительно большим, по сравнению с гипоксией, адаптогенным потенциалом [12, 14]. Перспектива использования гипоксической гиперкапнии для профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся региональным нарушением кровотока, основывается на их выраженном влиянии на сосудистую систему. В частности, Зверьковой Е.Е. [3] показано, что гипоксически-гиперкапнические тренировки увеличивают количество и диаметр микрососудов в миокарде крыс, повышая его толерантность к ишемии. Однако, влияние сочетанного воздействия гипоксии и гиперкапнии на то-

лерантность головного мозга практически не изучено [2].

Целью настоящей работы было исследование эффективности гипоксически-гиперкапнических тренировок для повышения толерантности головного мозга к ишемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения влияния гипоксической гиперкапнии на толерантность головного мозга к ишемии проведено две серии исследований.

В первой серии изучалось влияние гипоксически-гиперкапнических тренировок на толерантность головного мозга к ишемии у здоровых людей при помощи транскраниальной доплерографии. В исследовании приняло участие 36 добровольцев - женщин в возрасте $20,1 \pm 0,65$ лет (18 человек – контрольная группа и 18 человек – экспериментальная группа), не предъявлявших жалоб, не состоящих на диспансерном учете с патологией нервной и сердечно-сосудистой систем, и, не имевших признаков этой патологии.

Для создания гипоксической гиперкапнии у людей использовали метод возвратного дыхания, основанного на принципе увеличения объема «мертвого» пространства [12]. С этой целью было разработано устройство для создания дозированной гипоксической гиперкапнии [5].

Гипоксически-гиперкапнические тренировки у женщин экспериментальной группы проводились в течение 3-4 недель, ежедневно, по 20 минут с дополнительным объемом «мертвого» пространства (ДОМП) 2500 мл. При этом концентрация CO_2 в альвеолярном воздухе составляла $6,4 \pm 0,2\%$, а O_2 - $13,3 \pm 0,2\%$. По этой же методике тренировалась контрольная группа, однако с устройством не изменяющим концентрацию альвеолярных газов.

Исследование мозгового кровотока (МК) осуществлялось с помощью транскраниальной ультразвуковой доплерографии в средней мозговой артерии (СМА) из транстемпорального доступа с помощью импульсного датчика частотой 1,9 МГц на ультразвуковом диагностическом сканере SONOS-100 (Hewlett Packard, США). Исследование кровотока в СМА проводилось до начала тренировок, после их завершения и каждые пять дней тренировок в состоянии покоя, перед очередной тренировкой. Регистрировали пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}). Для исследования толерантности головного мозга к ишемии использовалась проба с кратковременным пережатием общей сонной артерии (ОСА) [6]. Проводилась компрессия ОСА продолжительностью 5 сердечных циклов с одновременной регистрацией пиковой систолической скорости кровотока в ипсилатеральной СМА в покое и в момент компрессии ОСА. Оценка толерантности головного мозга к ишемии проводилась по степени снижения пиковой систоличе-

ской скорости кровотока в СМА от исходных значений, выраженной в процентах.

Вторая серия экспериментов была посвящена изучению толерантности головного мозга к ишемии при гипоксически-гиперкапнических тренировках у лабораторных крыс. Использовались 24 лабораторные крысы-самки линии Wistar, массой 180-200 гр., в возрасте 7-8 месяцев. 11 крыс составляли контрольную группу и 13 крыс экспериментальную группу.

Гипоксическая гиперкапния у лабораторных крыс экспериментальной группы создавалась с помощью герметичных камер размером $15 \times 6,5 \times 6,5$ см с калибровочным отверстием для доступа атмосферного воздуха. Размер калибровочного отверстия был подобран экспериментально и составлял 3 мм в диаметре. При помещении лабораторной крысы в камеру концентрация CO_2 значительно возрастала в течение 3-5 минут и составляла 4-5%, дефицит O_2 - 4,8-6,0%. Тренировки крыс экспериментальной группы проводились в течение 30 дней, по 20 минут ежедневно. Крысы контрольной группы помещались в камеры такого же размера, однако концентрация газов во вдыхаемом воздухе не изменялась за счет свободного доступа атмосферного воздуха.

По окончании гипоксически-гиперкапнических тренировок всем крысам создавалась полная ишемия головного мозга [11]. Под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг, внутривенно) осуществлялась одномоментная перевязка магистральных артерий питающих мозг. Регистрировали биоэлектрическую активность головного мозга, сердечные сокращения, дыхание с помощью программного аппаратного комплекса «МБН – Нейрокартограф - 4» (Россия). Регистрация этих показателей осуществлялась до их полного прекращения.

После выведения животных из эксперимента, извлекали головной мозг путем трепанации черепа. Мозг фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. Затем с помощью микротомы готовили срезы головного мозга толщиной 6-7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по методу ЛИе [7, 10]. Морфометрия тканевых структур проводилась на светоптических микроскопах «Биолам» в соответствии с общепринятыми требованиями [1]. Для оценки степени поражения головного мозга определялись зоны и распространенность некротических, ишемических и геморрагических изменений.

Концентрацию кислорода и углекислого газа измеряли при помощи газоанализатора «Спиrolит-2» (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гипоксически-гиперкапнические тренировки здоровых людей сопровождались отчетливым увеличением толерантности головного мозга к ишемии. Так до тренировок, у женщин контрольной и экспериментальной групп, снижение ли-

нейной скорости кровотока в СМА при компрессии ипсилатеральной ОСА составляла $46,9 \pm 2\%$ и $47,4 \pm 2,4\%$, соответственно. По окончании тренировок у женщин контрольной группы процент снижения линейной скорости кровотока в СМА не изменялся, и составлял $50,3 \pm 1,8\%$ ($p > 0,5$). В экспериментальной группе к концу гипоксически-гиперкапнических тренировок произошло значимое уменьшение процента 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 гипоксически-гиперкапнических тренировок.

Гипоксически-гиперкапнические тренировки крыс сопровождались существенным увеличением толерантности головного мозга животных к экспериментальной ишемии (табл.).

Из таблицы видно, что у крыс контрольной группы в условиях полной ишемии мозга биоэлектрическая активность сохранялась в среднем 8 минут, что соответствует литературным данным [11]. У крыс, которые ежедневно вдыхали гипоксически-гиперкапническую газовую смесь, биоэлектрическая активность мозга в условиях ишемии сохранялась в среднем в 2,7 раза дольше, чем у крыс контрольной группы. Продолжительность дыхания у крыс экспериментальной группы сохранялась в среднем в 2,7 раза дольше, а сердцебиений в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Корреляционный анализ показал сильную положительную связь ($r=0,999$; $p < 0,05$) между исчезновением биоэлектрической активности головного мозга и прекращением дыхания.

Увеличение продолжительности биоэлектрической активности головного мозга после тотальной ишемии у крыс тренированных гипоксически-гиперкапнией прямо свидетельствует о выраженном увеличении толерантности головного мозга к ишемии под влиянием гипоксически-гиперкапнии.

Подобные результаты получил Баев В.И. [2], исследуя адаптацию крыс к воздействию гипоксически-гиперкапнии с гипотермией. Гипоксически-гиперкапния в этом исследовании создавалась путем однократного и повторного (через 48 часов после первого) двухчасового помещения животных в герметическую камеру, с концентрацией CO_2 на уровне 12,5-13,1% и концентрацией O_2 на уровне 5,3-4,5%, при температуре воздуха 2-3°C. Такая адаптация, по мнению автора, приводит к очень высокой устойчивости экспериментальных животных к последующему действию острой гипоксии различного происхождения (гемической, тотальной аноксии мозга). Автором считает, что механизм увеличения толерантности мозга к ишемии при этом связан с антиокислительными свойствами углекислого

газа, обеспечивающими снижение интенсивности перекисного окисления липидов.

Таблица
Время сохранения биоэлектрической активности головного мозга, дыхания и сердцебиения после перевязки магистральных артерий головы у крыс после цикла гипоксически-гиперкапнических тренировок.

Показатели	Группа		p
	Контрольная, n - 11	Экспериментальная, n - 13	
Продолжительность биоэлектрической активности мозга, мин.	$8,2 \pm 1,7$	$22 \pm 2,8$	$< 0,001$
Продолжительность дыхания, мин.	$8,0 \pm 1,7$	$21,5 \pm 3$	$< 0,001$
Продолжительность сердцебиения, мин.	$12,3 \pm 2,0$	$24,7 \pm 3,2$	$< 0,001$

Гистологическое исследование головного мозга крыс выявило значительно более выраженное ишемическое повреждение мозга крыс контрольной группы, по сравнению с экспериментальной, которое проявлялось в виде обширных и очаговых участков некробиотических и некротических изменений мозговой ткани. Так у крыс контрольной группы в мозжечке в 63,7% случаев были обнаружены обширные участки ишемического повреждения. Для животных экспериментальной группы были характерны в основном очаговые участки ишемии мозга, обширные участки ишемии были выявлены только в 15% случаев (z – критерий, $p < 0,05$).

Подобные результаты были получены Vanpucsi R. et al. [16] при тренировках крыс интервальной гипоксией в течение 30 дней. Авторами показано ограничение частоты возникновения кистозного инфаркта в головном мозге, связанного с пережатием общей сонной артерии у крыс. В другом исследовании, сеансы кратковременного пережатия СМА с последующим длительным пережатием существенно сокращали зону инфаркта мозговой ткани и снижали интенсивность перекисного окисления липидов [15].

В ряде случаев ишемическое повреждение при перевязке магистральных артерий головы проявлялось некрозом вещества головного мозга, однако, значимых различий по выраженности некроза в контрольной и экспериментальной группах не выявлено.

Геморрагические проявления в обеих группах носили характер диапедезных. В ряде случаев имели место кровоизлияния под мягкую мозговую оболочку и в паренхиму мозга. Анализ

материала показал, что признаки геморрагического синдрома в больших полушариях головного мозга у крыс контрольной группы встречался в 63,6% случаях, а у крыс контрольной группы в 15,4% (z – критерий, $p < 0,05$).

Гистологическое исследование мозжечка головного мозга на наличие геморрагического синдрома не выявило значимых различий между контрольной и экспериментальной группами. В группе контроля процент крыс с кровоизлияниями в мозжечке составлял 63,6%, в группе эксперимента - 53,8%.

Таким образом, гипоксически-гиперкапнические тренировки крыс сопровождались увеличением толерантности головного мозга крыс, что проявлялось в меньшей выраженности ишемического повреждения и кровоизлияний в мозг при полной перевязке магистральных артерий головы.

ВЫВОДЫ

Гипоксически-гиперкапнические тренировки являются эффективным средством увеличения толерантности головного мозга к ишемии. У людей эти тренировки приводят к увеличению толерантности головного мозга к кратковременной ишемии, одним из механизмов которой, является увеличение коллатерального резерва мозгового кровообращения. Тренировки крыс приводят к увеличению толерантности головного мозга к ишемии в среднем в 2,7 раза и снижению выраженности ишемического повреждения и кровоизлияний в мозг в условиях полной ишемии мозга.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Авандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия: Руководство.* – М., 1990. – 384с.
2. Баев В.И. // *Всероссийская научная конференция с международным участием, посвященная 150-летию со дня рождения академика Ивана Петровича Павлова, Санкт-Петербург, 1999: Материалы конференции.* – СПб., 1999. - С.84-85.
3. Зверькова Е.Е. *Кровоснабжение миокарда и резистентность организма к гипоксии при тренировках гипоксически-гиперкапническими воздействиями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – Алма-Ата, 1982. - 15с.
4. Косицкий Г.И. *Превентивная кардиология.* М.: Медицина, 1987. - 512с.
5. Куликов В.П., Беспалов А.Г. *Устройство и способ создания гиперкапнии для оценки перфузионного резерва мозгового кровообращения.* // *Эхография.* – 2002. –Т.3. - №2. - С. 160-164.
6. Кунцевич Г.И., Балахонова Т.В. // *Визуализация в клинике.* - 1994. - № 6. - С.15 - 20.
7. Меркулов Г.А. *Курс патологогистологической техники.* – Л., 1969. – 645с.
8. Меерсон Ф.З., Гомазков О.А., Шимкович М.В. // *Патологическая физиология и эксперим. терапия.* - 1974. - №4. - С.37-44.
9. Недугова Н.П. // *Нижегородский медицинский журнал.* - 2000. - №3. - С.43-47.
10. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. *Микроскопическая техника. Руководство.* - М., 1996. - 544с.
11. Тельпухов В.И., Тренин С.О., Князева Г.Д. и др. // *Вестн. АМН СССР.* - 1985. - №4. - С.65-71.
12. Холден Д.С., Пристли Д.Г. *Дыхание* - Л., 1937.
13. Babikian V., Wechsler L. *Transcranial Doppler Ultrasonography.* / Mosby-Year Book, Inc., 1993. – 323с.
14. Bradley M.E., Leich D.E. // *J. Ahhl. Physiol.: Respir. Environ. and Exercise Physiol.* – 1978. - Vol. 45. - № 6. - P.885-892.
15. Chimon G.N., Wong P.T. // *Neuro Report.* - 1998. - №10. - P.2269-2272.
16. Vannucci R.C., Towfighi J., Vannucci S.J. // *J. Neurochem.* - 1998. - № 3. – P.1215-1220.