

УДК: 612.13-053.8:796.012

## **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ И РЕАКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ ПРИ БЫСТРОМ НАРАСТАНИИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ**

**Ж.А. Донина, Е.В. Баранова**

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

В экспериментах на наркотизированных крысах показано, что быстрое нарастание гипоксической гипоксии до 6% O<sub>2</sub> и сопутствующая гипокапния не вызывают существенных сдвигов показателей внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы и реактивных возможностей дыхательной системы. Дальнейшее снижение содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси приводит к необратимым последствиям, что проявляется резким снижением артериального давления, терминальным состоянием и полной остановкой дыхания. В генезе тяжелого гипоксического состояния ведущую роль играют сдвиги метаболизма, приводящие к изменению активности центральных и периферических хеморецепторов и угнетению функции вазомоторного и дыхательного центра.

**Ключевые слова:** гипоксическая гипоксия, гипокапния, внешнее дыхание, сердечно-сосудистая система, реактивные возможности системы дыхания.

**Введение.** Изучение физиологических эффектов острых гипоксических состояний возникающих в короткие промежутки времени, представляет значительный теоретический и практический интерес не только для решения медицинских вопросов, но и обеспечения безопасности жизнедеятельности и, в частности, в экстремальных условиях (занятия парашютным спортом, полеты на современных летательных аппаратах). Многофакторный процесс адаптации целостного организма к гипоксии может быть изучен в результате сопоставления изменений всех функциональных систем организма, ответственных за доставку кислорода к тканям и в первую очередь дыхательной и сердечно-сосудистой системы [1–10]. За последние десятилетия получены новые данные об особенностях действия различных форм, степеней и продолжительности гипоксии на кардиореспираторную систему [1; 4; 13]. Однако во многих исследованиях, посвященных изучению адаптации организма к кислородной недостаточности, недооценивается роль сопутствующей гипокапнии, возникающей в результате гипервентиляции, направленной на компенсацию дефицита кислорода. Одним из эффектов гипокапнии является нарушение функции центральной нервной системы, что усугубляет негативное влияние гипоксии на функциональное состояние

регуляторных систем. Известно, что острая гипоксия угнетает активность бульбарных хемочувствительных структур [3; 5; 11], между тем, гиперкапнический стимул играет важнейшую роль в механизмах гипоксической патологии, поскольку гуморальная стимуляция дыхательного центра и формирование компенсаторных реакций дыхательной системы осуществляется взаимодействием гипоксического и гиперкапнического стимулов [3; 15; 16]. Подавляющее большинство работ посвящено влиянию постепенно нарастающей гипоксии (горная болезнь) на физиологические функции [2; 4; 11], однако не менее важным является изучение тяжелых последствий острого кислородного голодания (высотная болезнь), возникающего внезапно, как, например, в аварийных ситуациях при разгерметизации кабины летательных аппаратов, неисправности аварийно-спасательного скафандра и др. Специфические условия, с которыми сталкивается человек в условиях высотного полета, диктуют необходимость изучения состояния кардиореспираторной системы и то резервное время, в течение которого при быстром нарастании гипоксической гипоксии сохраняются основные физиологические функции. Это необходимо не только для оценки компенсаторных возможностей организма, но и для разработки методов реабилитационных мероприятий, направленных на сохранение жизнедеятельности.

Цель работы – изучить динамику параметров кардиореспираторной системы и реактивные возможности системы дыхания в процессе быстрого нарастания острой гипоксии.

**Материал и методика.** Эксперименты были проведены на 14 наркотизированных (уретан, 1000 мг/кг) и трахеостомированных лабораторных крысах линии Wistar, массой 250-300 г. В ходе экспериментов регистрировали: объемную скорость инспираторного потока ( $V_i$ ), дыхательный объем (ДО), частоту дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), пиковое внутригрудное инспираторное давление (ВГД), систолическое и диастолическое давление в общей сонной артерии (АДс, АДд), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Для оценки резервных возможностей дыхательной системы использовали окклюзионное давление ( $P_{0.1}$ ). Реакцию на инспираторную окклюзию оценивали по пиковым значениям внутригрудного давления при кратковременном перекрытии (0,1 с) дыхательных путей в начале вдоха.

Гипоксическую гипоксию моделировали методом возвратного дыхания (ререспирация). Животное дышало из мешка, заполненного комнатным воздухом (21%O<sub>2</sub>). Объем воздуха в мешке составлял 100 см<sup>3</sup> для каждого животного. Содержание кислорода в мешке убывало по мере его потребления животным, а выделяемый избыток CO<sub>2</sub> удаляли химическим поглотителем (натронной известью). Содержание O<sub>2</sub> (об%) во вдыхаемом воздухе регистрировали анализатором

кислорода ПГК-06 («Инсовт», Санкт-Петербург), парциальное давление двуокиси углерода ( $P_{\text{ICO}_2}$ ) масспектрометром МС7-100 (ИАП РАН, Санкт-Петербург). Исследуемые параметры регистрировали на каждой последующей минуте экспозиции. Длительность гипоксического воздействия составляла примерно одинаковое время для всех животных (10 мин). Скорость снижения кислорода составляла 2% в мин. Гипоксическое воздействие проводили до полного прекращения дыхательных движений (гипоксическое апноэ). По мере нарастания гипоксического стимула  $P_{\text{ICO}_2}$  снижалось от 39,3 до 20-25 мм рт.ст.

Статистическая обработка данных производилась компьютерными средствами с использованием программы Microsoft Excel, вычисляли среднюю величину и ошибку средней регистрируемых показателей. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия по Стьюденту. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Результаты проведенного исследования показали, что по мере снижения содержания кислорода во вдыхаемой смеси происходило изменение изучаемых параметров по сравнению с фоновыми значениями, зарегистрированными при дыхании комнатным воздухом.

Так, при снижении содержания  $O_2$  во вдыхаемой смеси до 19% наблюдалось увеличение ДО на  $50 \pm 9\%$  ( $p < 0,05$ ), эти показания оставались неизменными до 13%  $O_2$ . Начиная с 12%  $O_2$  рост ДО имел прогрессивный характер, и при 6%  $O_2$  дыхательный объем увеличился на  $216 \pm 16\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с фоновым значением. Частота дыхания при нарастании степени гипоксии имела незначительную тенденцию к увеличению до 11%  $O_2$ , в дальнейшем происходило прогрессивное снижение ЧД, и при достижении 6%  $O_2$  снизилась почти в 2 раза. Минутный объем дыхания увеличился на  $59 \pm 11\%$  ( $p < 0,05$ ) уже при 19%  $O_2$  и практически не изменялся вплоть до 9%. На уровне 8%  $O_2$  наблюдался еще больший прирост МОД – на  $96 \pm 13\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с дыханием воздухом. В дальнейшем происходило незначительное снижение МОД, при 6%  $O_2$  значения этого показателя почти не отличались от наблюдаемых при 19% (рис.1).

Незначительное увеличение прироста инспираторного внутригрудного давления на  $14 \pm 5\%$  ( $p > 0,05$ ) начиналось при 19%  $O_2$ . По мере дальнейшего нарастания гипоксического воздействия ВГД постепенно увеличивалось и при достижении 7%  $O_2$  прирост ВГД составил  $129 \pm 10\%$  ( $p < 0,05$ ) от фона (дыхание воздухом). При 6%  $O_2$  начиналось его резкое падение, но значения этого показателя превышали исходные на  $30 \pm 7\%$  ( $p < 0,05$ ).

Максимальный прирост окклюзионного давления на  $80 \pm 12\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с дыханием воздухом, наблюдался при снижении кислорода до 18%. В последующем, на фоне незначительных колебаний, динамика этого показателя существенно не изменялась. При

падении  $O_2$  до 6% наблюдалась тенденция к снижению окклюзионного давления, однако величина этого показателя была выше исходных значений на  $50 \pm 8\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис.2).

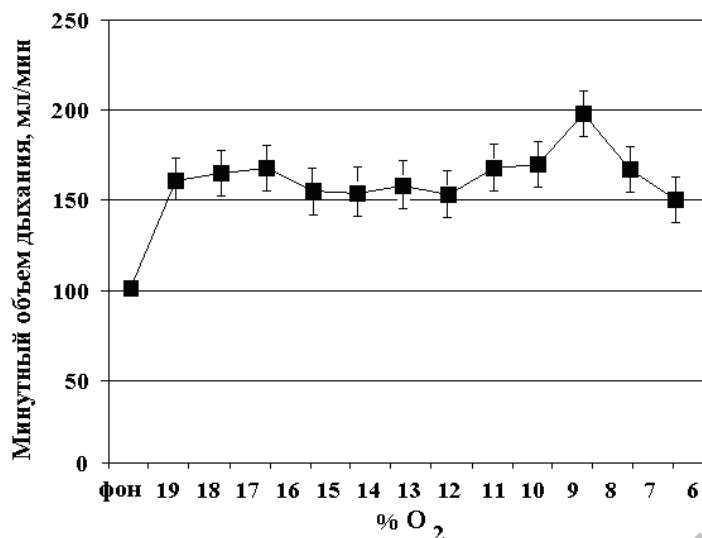


Рис. 1. Динамика минутного объема дыхания в процессе нарастающей гипоксической гипоксии:  
по оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси, %;  
по оси ординат – минутный объем дыхания, мл

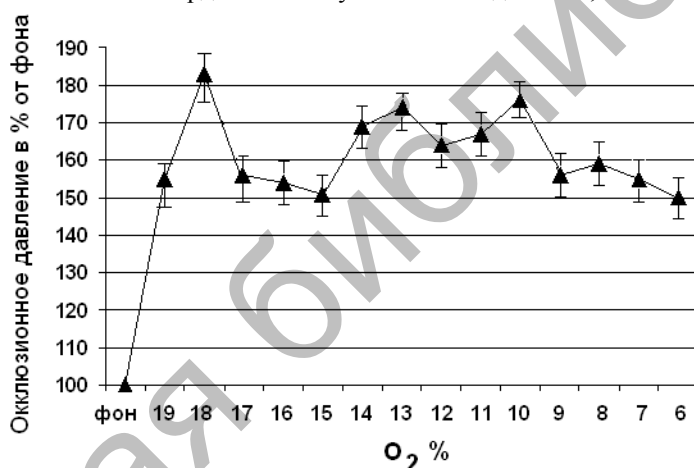


Рис. 2. Динамика максимального инспираторного внутригрудного давления в первом окклюзионном вдохе в условиях прогрессивно нарастающей гипоксической гипоксии.

по оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси, %;  
по оси ординат – окклюзионное давление, % от фона

По мере снижения содержания кислорода до 15%  $O_2$  артериальное систолическое давление имело тенденцию к повышению, в дальнейшем АДс постепенно уменьшалось. Существенное падение АДс наблюдалось при 6%  $O_2$  в газовой смеси - в среднем на  $50 \pm 12\%$  ( $p < 0,05$ ), по сравнению с дыханием на воздухе и соответствовало  $56 \pm$

4 мм рт.ст. Диастолическое артериальное давление оставалось практически неизменным до 9% однако, начиная с 8% O<sub>2</sub> происходило резкое снижение АДд, и при 6% O<sub>2</sub> этот показатель уменьшился на 52±11% (p<0,05), что составило 31±2 мм рт.ст. (рис. 3).

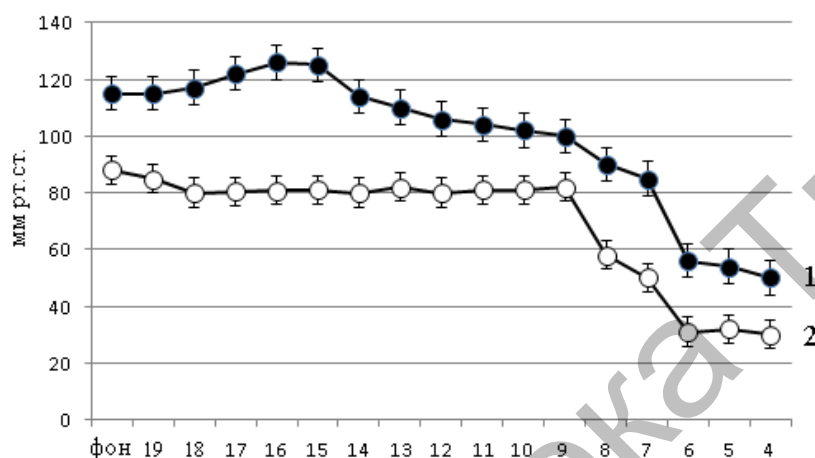


Рис. 3. Динамика систолического (1) и диастолического (2) артериального давления в условиях прогрессивно нарастающей гипоксической гипоксии: по оси абсцисс – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси в %; по оси ординат – артериальное давление: 1 – систолическое, 2 – диастолическое

Частота сердцебиений в процессе нарастания степени гипоксии и гипокании в общем имела стабильный характер с незначительными колебаниями, а достоверное снижение этого показателя в среднем на 28±7% (p<0,05), по сравнению с дыханием на воздухе, наблюдалось при содержании O<sub>2</sub> менее 8%.

В 8 экспериментах регистрация исследуемых параметров дыхательной и сердечно-сосудистой системы продолжалась до полной остановки дыхания (гипоксическое апноэ), которому предшествовало агональное дыхание типа гаспинг. Как следует из полученных данных, остановка дыхания возникала при содержании кислорода ниже 6% у 4-х крыс, менее 5% – у 3-х, у одной крысы остановку дыхания зафиксировали при 3,6% O<sub>2</sub>. При гипоксическом апноэ сердечная деятельность сохранялась, хотя и на низком уровне. АДс соответствовало 54±4 мм рт.ст., АДд – 30±4 мм рт.ст., ЧСС – 220±18 уд.мин.

Прекращение гипоксического воздействия вызывало повышение АДс (до 250 мм рт.ст.) и урежение частоты сердцебиений. На этом фоне наблюдалось постепенное восстановление дыхания в среднем через 10-12 с. Дыхание начиналось с возникновения инспираторного внутригрудного давления, затем формировался небольшой инспираторный объем, который постепенно увеличивался до значений, соответствующих периоду дыхания на воздухе в начале эксперимента.

При обсуждении полученных результатов, следует отметить, что реакция внешнего дыхания на умеренную степень гипоксической гипоксии соответствовала данным, полученным другими исследователями [1; 2; 11; 14]. Физиологические эффекты гипоксии, вызванные снижением парциального давления кислорода в дыхательной среде, хорошо изучены в экспериментах с «подъемом на различные высоты» в условиях барокамеры, либо с ингаляцией газовых смесей, обедненных кислородом [1; 4; 9]. В таких условиях первые реакции кардиореспираторной системы гипоксию наблюдались при снижении парциального давления кислорода до 135-125 мм рт.ст. (1500 – 2000 м), что сопоставимо с результатами, полученными в настоящем исследовании. Изменение легочной вентиляции при развитии острой гипоксии зависит от нескольких факторов: от скорости нарастания и величины гипоксического стимула, от видовых и индивидуальных особенностей регуляции дыхания. Общепринято, что минутный объем дыхания (МОД) при гипоксической гипоксии возрастает [3; 5; 11]. Только при сверхострой форме, возникающей после быстрых подъемов животных на большие высоты (15000–30000 м и более) МОД не увеличивается, а снижается. МОД возрастает вследствие возбуждения артериальных хеморецепторов, сдвиги достигают максимума при  $PO_2$  70-60 мм рт.ст. При сверхострой степени гипоксии (5-6%) минутный объем дыхания снижается [3]. Вместе с тем, в настоящем исследовании было выявлено, что быстрое снижение содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси не приводит к угнетению легочной вентиляции. Так, при 6%  $O_2$  значения МОД были выше, чем в исходном состоянии (рис. 1). Увеличение минутной вентиляции легких происходило в основном, за счет роста дыхательного объема, поскольку частота дыхания имела незначительную тенденцию к увеличению только до 11%  $O_2$ , в дальнейшем до 6%  $O_2$  происходило прогрессивное снижение ЧД. При этом пиковое инспираторное внутригрудное давление, которое позволяет оценить силу сокращения всех инспираторных мышц и является косвенным отражением центральной инспираторной активности, при 6%  $O_2$  оставалось выше значений, наблюдаемых при дыхании воздухом. Следовательно, рост ДО в условиях гипоксии, способствующий усилению альвеолярной вентиляции, с одной стороны повышает эффективность дыхания, с другой стороны, увеличение ДО сопряжено с преодолением эластического компонента сопротивления дыханию и увеличением работы инспираторных мышц. Кроме этого, поддержание легочной вентиляции на достаточном уровне в этих условиях может осуществляться также и за счет снижения порога реакции дыхания («точка апноэ») и увеличения вентиляторной чувствительности (параметр S) к гиперкапническому стимулу [12; 13]. Видимо, благодаря описанным механизмам угнетение деятельности центрального

дыхательного механизма у наркотизированных крыс при быстром нарастании гипоксии до 6% O<sub>2</sub> не успевает развиваться. Полученные результаты согласуются с данными, полученными на крысах, в которых было показано, что в динамических условиях, при уменьшении содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси со скоростью 7,7 торр/мин переход от умеренной к декомпенсированной степени гипоксии происходит в диапазоне 9–6% [6]. Более глубокая гипоксия (менее 6% O<sub>2</sub>) в результате угнетающего влияния на центральный дыхательный механизм и бульбарные хемочувствительные структуры приводила к развитию терминального состояния и остановке дыхания. В происхождении апноэ, помимо гипоксии играет роль вторичная гипокапния, эффект которой может проявиться через высшие отделы центральной нервной системы.

При обсуждении причин, приводящих к необратимым последствиям в результате острого кислородного дефицита следует учитывать функциональное взаимодействие респираторной и сердечно-сосудистой системы, поскольку система кровообращения является своеобразным индикатором нарушений, происходящих не только в условиях гипоксии, но и в других многочисленных состояниях организма. В проведенном исследовании нарушение ритма дыхания, терминальная экспираторная пауза, переходящая в апноэ, возникали на фоне существенного снижения артериального давления. Следовательно, резкое падение АД могло быть сопряжено с расстройством микроциркуляции мозга, в том числе, и в морфологических структурах, где происходит взаимодействие дыхательной и сердечно-сосудистой системы на центральном уровне.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что быстрое снижение кислорода во вдыхаемой смеси до 6% и сопутствующая гипокапния не вызывают существенных сдвигов минутной легочной вентиляции, снижения силы сокращения дыхательных мышц и реактивных возможностей дыхательной системы у наркотизированных крыс. Дальнейшее нарастание гипоксической гипоксии приводит к необратимым последствиям, что проявляется резким снижением артериального давления, агональным дыханием и полной остановкой дыхания. В генезе тяжелого гипоксического состояния ведущую роль играют сдвиги метаболизма, приводящие к изменению активности центральных и периферических хеморецепторов и угнетению функции вазомоторного и дыхательного центра.

#### **Список литературы**

1. Агаджанян Н.А., Полунин И.Н., Степанов В.К., Поляков В.Н. Человек в условиях гипокапнии и гиперкапнии. Астрахань-Москва, 2001. 340 с.
2. Агаджанян Н.И. Высокогорье. Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения. Л.: Наука, 1986.
3. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания. Л.: Наука, 1981. 280 с.
4. Бреслав И.С., Иванов А.С. Дыхание и работоспособность человека в горных условиях. Алма-Ата, 1990. 184 с.
5. Бреслав И.С., Пятин В.Ф. Центральная и периферическая хеморецепция системы дыхания // Физиология дыхания. (Сер.: Основы современной физиологии). СПб.: Наука, 1994. С. 416–472.
6. Вётош А.Н., Алексеева О.С. Физиологические характеристики организма крыс породы Wistar в условиях нарастающего гипоксического стимула // Патогенез. 2011. Т. 9, № 3. С. 23.
7. Колчинская А.З. Дыхание при гипоксии. Физиология дыхания. СПб.: Наука, 1994. С. 589–619.
8. Лукьянова Л.Д., Ушаков И.Б. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.-Воронеж: Истоки, 2004. 590 с.
9. Малкин В.Б. Острая гипоксия. Руководство по физиологии. М.: Медицина, 1979. 100 с.
10. Сафонов В.А. Человек в воздушном океане. М.: Национальное обозрение, 2006. 215 с.
11. Сверчкова В.С. Гипоксия-гиперкапния и функциональные возможности организма. Алма-Ата, 1985. 176 с.
12. Серебровская Т.В., Дубровская Т.Г. Ответы дыхательной системы на гипоксический и гиперкапнический стимулы при адаптации человека к условиям высокогорья // Физиология человека. 1987. Т. 13, № 1. С. 58–64.
13. Berkenbosch A, van Beek J.H., Olievier C.N., De Goede J., Quanjer P.H. Central respiratory CO<sub>2</sub> sensitivity at extreme hypocapnia // Respir. Physiol. 1984. Vol. 55, № 1. P. 95–102.
14. Chen Y.C., Lin F.C., Shiao G.M., Chang S.C. Effect of rapid ascent to high altitude on autonomic cardiovascular modulation // Am. J. Med. Sci. 2008. Vol. 336, № 3. P. 248–253
15. Marshall J.M. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation // Physiol. Rev. 1994. Vol. 74. P.5 43.
16. Nattie E. CO<sub>2</sub>, brainstem chemoreceptors and breathing // Prog. Neurobiol. 1999. Vol.59, №.4. P. 299–331.



**DYNAMICS OF THE CARDIORESPIRATORY PARAMETERS AND  
REACTIVE CAPABILITY OF RESPIRATORY SYSTEM  
DURING RAPID RISE ACUTE HYPOXIA**

**Zh.A. Donina, E.V. Baranova**

Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint-Petersburg

The study have shown that the rapid rise of acute hypoxia to 6% O<sub>2</sub> and related hypocapnia does not cause significant changes in external respiration system, cardiovascular parameters and reactive capability of the respiratory systems in anesthetized rats. Further reduction of oxygen in the inspired gas mixture leads to irreversible damage, which manifests a sharp decrease in blood pressure, critical care and apnea. In the genesis of severe hypoxia major role play a metabolism shifts, leading to changes in the activity of the central and peripheral chemoreceptors and depression of vasomotor and respiratory center function.

**Keywords:** *acute hypoxia, hypocapnia, external respiration, cardiovascular system, respiratory system reactive capabilities.*

*Об авторах:*

ДОНИНА Жанна Альбертовна—доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания, ФГБУ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 188680, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, пос. Колтуши, ул. Быкова, д. 36, e-mail: zdonina@yahoo.com

БАРАНОВА Елизавета Владимировна—младший научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания, ФГБУ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 188680, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, пос. Колтуши, ул. Быкова, д. 36, e-mail: zdonina@yahoo.com