

П.Г. Шахнович<sup>1</sup>, А.О. Иванов<sup>2</sup>, Д.В. Черкашин<sup>1</sup>,  
В.Ф. Беляев<sup>2</sup>, А.С. Свистов<sup>1</sup>,  
В.П. Андрианов<sup>1</sup>, Е.С. Загаров<sup>2</sup>

## Возможность коррекции показателей микроциркуляции в условиях гипоксии

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кораблестроения и вооружения Военно-морского флота «Военно-морская академия», Санкт-Петербург

**Резюме.** Используя высокочастотную доплеровскую флоуметрию исследованы скоростные показатели микроциркуляторного русла у 12 здоровых добровольцев в гипоксической камере с 16% содержанием кислорода. Первая группа (6 человек) находилась в условиях гипоксии, создаваемой путем увеличения содержания азота до 83%. Выявлено снижение систолической скорости кровотока с 11,35 (11,1; 11,6) до 6,96 (6,4; 7,4) см/с ( $p < 0,05$ ) в первые 6 ч воздействия, с дальнейшим увеличением до 9,1 (8,6; 9,4) см/с на 720-й мин исследования. Диастолическая скорость кровотока характеризовалась схожей динамикой: 3,85 (3,7; 4,1), 2,12 (1,9; 2,5), 2,4 (2,2; 2,8) см/с для нормоксии, гипоксии с экспозицией 6 и 12 ч соответственно. Вторая группа (6 человек) находилась в условиях искусственной гипоксической газовой смеси с частичным замещением азота на аргон: в соотношении 50/30. В данной группе выявлено возрастание показателей периферического кровообращения с 11,67 (11,3; 11,99) до 12,92 (12,4; 13,5) см/с ( $p = 0,028$ ), для систолической, и с 3,91 (3,57; 4,27) до 4,71 (4,46; 4,86) см/с ( $p = 0,043$ ) для диастолической скорости кровотока при 12 часовом воздействии. Таким образом, модификация газовой смеси с использованием инертного газа (аргона) позволяет добиться увеличения скоростных показателей микроциркуляции, что может улучшить адаптацию человека к гипоксическому воздействию.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, высокочастотное ультразвуковое исследование, гипоксия, инертные (благородные) газы, аргон, флоуметрия, резистентность кровотока, периферическое кровообращение.

**Введение.** Выявление универсальных патогенетических механизмов адаптации к гипоксическому воздействию на организм человека одинаково важно как для создания безопасной среды обитания в экстремальных условиях, так и выработки лечебных алгоритмов при заболеваниях, характеризующихся несоответствием потребности тканей в кислороде и возможностей его доставки, в частности при остром коронарном синдроме. Наименее изученным является микроциркуляторное звено системы кровообращения. Развитие диагностической аппаратуры позволяет в настоящее время производить количественную оценку периферического кровообращения, основанную на различных физических принципах: биомикроскопия в темном поле [6], лазерная [2] и высокочастотная ультразвуковая [1] доплеровская флоуметрия.

Особый интерес представляет возможность коррекции показателей периферического кровообращения путем включения в искусственную гипоксическую газовую смесь аргона. S. Spaggiari et al. [14] указывают на антиапоптотическую активность инертных газов *in vitro*. На модели лабораторных животных описаны кардиопротективный [7, 9] и нейропротективный эффекты [12, 15] ксенона и аргона. В тоже время механизм подобного действия остается малоизученным. Отличительной особенностью инертных газов является насыщенность их внешней (валентной) электронной

оболочки, что не позволяет им вступать в химические реакции с другими элементами и образовывать ковалентные связи. Описано слабое обратимое взаимодействие атомов ксенона с сериновыми протеазами, не приводящее к модификации ферментов [6, 8]. Одним из возможных цитопротективных эффектов аргона может являться открытие митохондриальных аденозинтрифосфат-чувствительных каналов [12]. Составной части сигнального пути, характеризующего ишемическое прекондиционирование миокарда [5].

**Цель исследования.** Изучить динамику показателей микроциркуляции у здоровых лиц в условиях пребывания в искусственной гипоксической газовой среде.

**Задачи исследования:** 1. Исследовать показатели периферического кровообращения у здоровых лиц в динамике двенадцатичасового пребывания в гипоксической газовой среде.

2. Оценить скоростные показатели периферического кровообращения при дыхании аргон-содержащей гипоксической газовой смесью.

**Материалы и методы.** Обследованы 12 здоровых мужчин в возрасте от 20 до 50 лет, находящихся в гипоксической камере с 16% содержанием кислорода в условиях стенда-модели судовых помещений и обо-

рудования (сертификат соответствия РОСС RU.МП13. А00792 №0191444 от 25.06.2014). Первые 6 испытуемых получали модифицируемую дыхательную смесь с увеличением содержания азота до 83%. Вторая группа подвергалась воздействию искусственной гипоксической газовой смеси с частичным замещением азота на аргон: в соотношении 50/30%.

Исследования микроциркуляции производились путем высокочастотного (25 МГц) доплеровского исследования аппаратом «Минимакс-Допплер-К» (Россия). У всех испытуемых оценивались систолическая ( $V_s$ ) и диастолическая ( $V_d$ ) линейная скорость кровотока на дистальной фаланге II пальца правой кисти. Индекс резистентности рассчитывался по формуле:  $(V_s - V_d) / V_s \cdot 100\%$ . Математическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS Statistics версии 21. Данные представлены в виде  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_{25}$  – 25-й квартиль,  $Q_{75}$  – 75-й квартиль. Достоверность различий в динамике исследования определяли с помощью критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** В первой группе, подвергшихся изолированному гипоксическому воздействию выявлена сходная динамика периферического кровообращения, характеризующаяся снижением  $V_s$  кровотока в первые 360 мин с 11,35 (11,1; 11,6) до 6,96 (6,4; 7,4) см/с ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем, при увеличении экспозиции до 720 мин регистрировалось компенсаторное возрастание исследуемого показателя до 9,1 (8,6; 9,4) см/с ( $p < 0,05$ ), рисунок 1.

Диастолическая скорость кровотока в первые 6 ч гипоксического воздействия также характеризовалась уменьшением с 3,85 (3,7; 4,1) до 2,12 (1,9; 2,5) см/с ( $p < 0,05$ ). Через 12 ч сохранялось снижение исследуемого показателя до 2,4 (2,2; 2,8) см/с (рис. 2).

Индекс резистентности периферического звена системы кровообращения в динамике исследования характеризовался возрастанием с 65,98 (63,46; 66,67)% в условиях нормоксии до 69,59 (62,96; 71,62)% при 6-часовой и 73,58 (71,57; 75,27)% при 12-часовой гипоксической экспозиции.

При дыхании искусственной гипоксической аргон-содержащей газовой смесью регистрировалось увеличение  $V_s$  периферического кровообращения с 11,67 (11,3; 11,99) до 12,92 (12,4; 13,5) см/с ( $p = 0,028$ ) при 12-часовой экспозиции (рис. 3).

Диастолическая скорость кровотока, в отличие от систолической, возрастала преимущественно в первые 6 ч пребывания в искусственной гипоксической аргон-содержащей газовой среде (рис 4). Данные изменения характеризовались снижением индекса резистентности с 66,63 (64,71; 70,27) до 61,33 (59,03; 63,53)% в первые 6 ч воздействия с последующим сохранением на уровне 63,52 (61,11; 66,07)%. В целом,  $V_d$  при 12-часовом пребывании в аргон-содержащей среде возросла с 3,91 (3,57; 4,27) до 4,71 (4,46; 4,86) см/с ( $p = 0,043$ ).

Выявленная динамика периферического кровообращения свидетельствует о снижении линейных скоростных показателей микроциркуляции в условиях гипоксии. Данные изменения согласуются результатами экспериментальных работ по моделированию

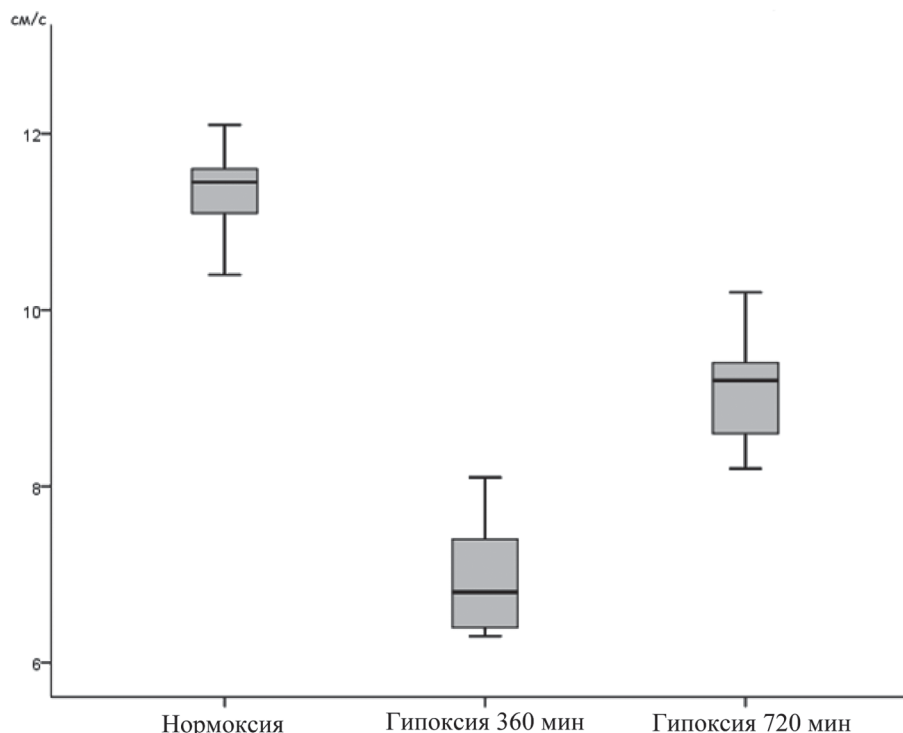


Рис. 1. Систолическая линейная скорость кровотока в первые 12 ч пребывания в гипоксической газовой среде

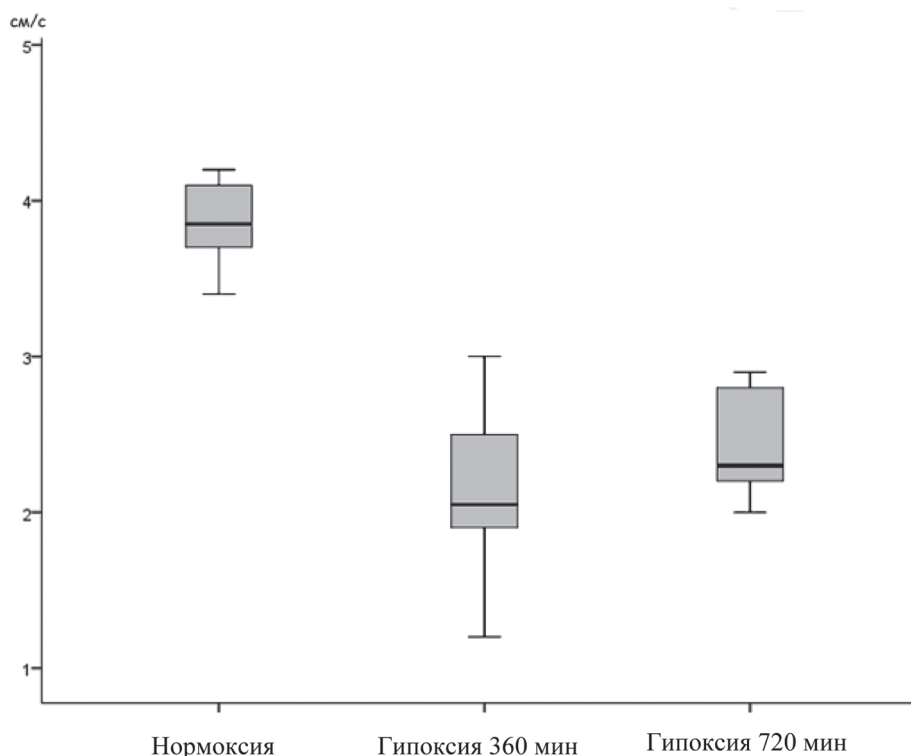


Рис. 2. Диастолическая линейная скорость кровотока в первые 12 ч пребывания в гипоксической газовой среде

гипоксического воздействия у лабораторных животных [10], где регистрировалось снижение абсолютного числа функционирующих капилляров скелетной муску-

латуры в условиях сниженного содержания кислорода. А также при биомикроскопическом исследовании микроциркуляции у альпинистов в высокогорье, харак-

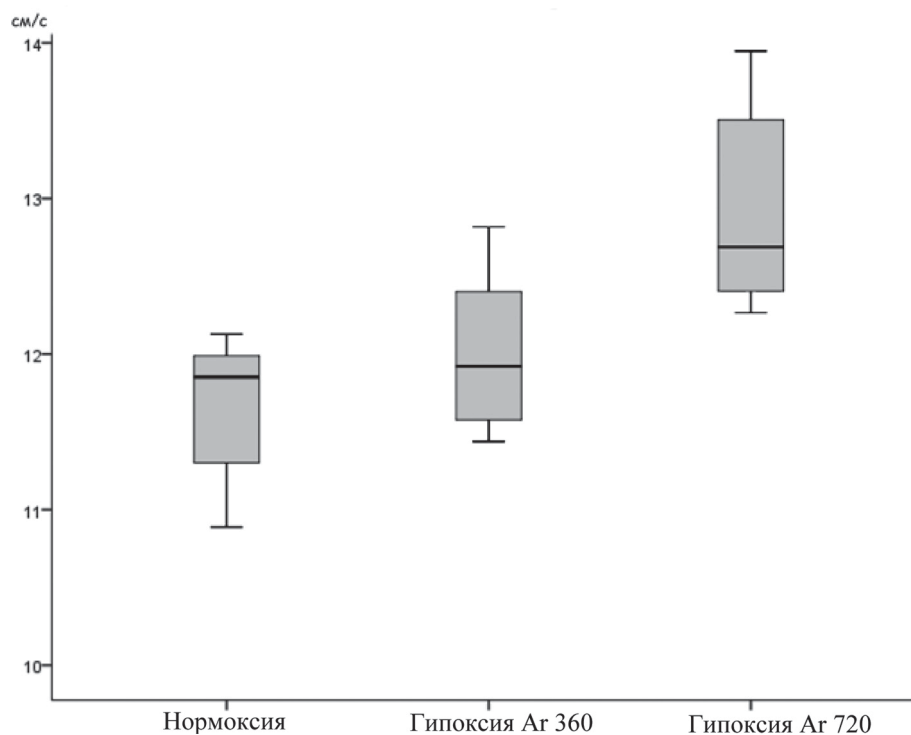


Рис. 3. Систолическая линейная скорость кровотока в первые 12 ч пребывания в аргон-содержащей гипоксической газовой среде

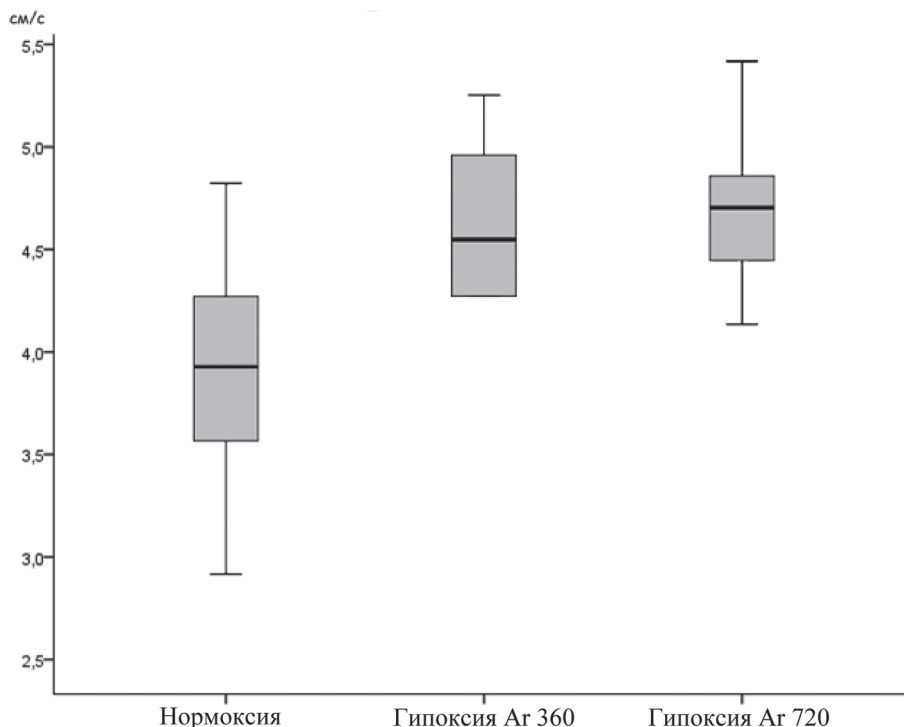


Рис. 4. Диастолическая линейная скорость кровотока в первые 12 ч пребывания в аргон-содержащей гипоксической газовой среде

теризовавшимися снижением показателей периферического кровообращения [4]. У больных сепсисом также регистрируется снижение показателей микроциркуляции при сравнении со здоровыми лицами и по мере увеличения тяжести заболевания [13]. Отличительной особенностью выявляемых изменений является отсутствие корреляций с центральной гемодинамикой. Так, при исследовании микроциркуляции у больных до выполнения операций с использованием искусственного кровообращения, в периоперационном и восстановительном периоде выявлено несоответствие показателей центральной гемодинамики (среднего АД) и периферического кровообращения [3].

#### Выводы

1. В условиях гипоксии скоростные показатели периферического кровотока снижаются, а индекс резистентности микрососудов возрастает, сопровождаясь спустя 12 ч частичным восстановлением систолической скорости кровотока.

2. Использование аргона приводит к увеличению показателей периферического кровообращения в условиях нормобарической гипоксии. Индекс резистентности микрососудов характеризуется снижением, преимущественно в первые 360 мин воздействия.

#### Литература

1. Гирина, М.Б. Перспективы развития ультразвуковой высокочастотной доплеровской флоуметрии / М.Б. Гирина, Е.А. Морозова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4. № 1 (13). – С. 42–49.

2. Крупаткина, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – СПб.: Медицина, 2005. – 256 с.

3. Arnold, R.C. Discordance between microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability / R.C. Arnold [et al.] // Crit. care. – 2012. – Vol. 27. – P. 531–537.

4. Daniel, S. Abnormal blood flow in the sublingual microcirculation at high altitude / S. Daniel [et al.] // Eur. j. appl. physiol. – 2009. – Vol. 106. – P. 473–478.

5. Garlid, K.D. The mitochondrial K(ATP) channel—fact or fiction? / K.D. Garlid, A.P. Halestrap // J. mol. cell. cardiol. – 2012. – Vol. 52. – P. 578–583.

6. Groner, W. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation / W. Groner [et al.] // Nat Med. – 1999. – Vol. 5. – P. 1209–1212.

7. Li, Q. Pretreatment with xenon protected immature rabbit heart from ischaemia/reperfusion injury by opening of the mitoKATP channel / Q. Li [et al.] // Heart lung circ. – 2013. – Vol. 22. – P. 276–283.

8. Preckel, B. Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon / B. Preckel [et al.] // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 105. – P. 187–197.

9. Roehl, A.B. Xenon and isoflurane reduce left ventricular remodeling after myocardial infarction in the rat / A.B. Roehl [et al.] // Anesthesiology. – 2013. – Vol. 118. – P. 1385–1394.

10. Saldivar, E. Microcirculatory changes during chronic adaptation to hypoxia / E. Saldivar [et al.] // Circ. physiol. – 2003. – Vol. 5. – P. 2064–2071.

11. Schiltz, M. The catalytic site of serine proteinases as a specific binding cavity for xenon / M. Schiltz [et al.] // Structure. – 1995. – Vol. 3. – P. 309–316.

12. Shu, Y. Xenon pretreatment attenuates anesthetic-induced apoptosis in the developing brain in comparison with nitrous oxide and hypoxia / Y. Shu [et al.] // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 113. – P. 360–368.

13. Spaggiari, S. Antiapoptotic activity of argon and xenon / S. Spaggiari [et al.] // Cell cycle. – 2013. – Vol. 12. – P. 2636–2642.
14. Spanos, A. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis / A. Spanos [et al.] // Shock. – 2010. – Vol. 33. – P. 387–391.
15. Yang, T. Xenon and sevoflurane provide analgesia during labor and fetal brain protection in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia / T. Yang [et al.] // PLoS one. – 2012. – Vol. 7. – P. 544–552.

---

P.G. Shakhnovich, A.O. Ivanov, V.F. Belyaev, D.V. Cherkashin, A.S. Svistov, V.P. Andrianov, E.S. Zagarov

### **Possibility of correction of microcirculation indicators in hypoxia**

**Abstract.** Using high frequency Doppler flowmetry a study of the speed performance of the microvasculature in the circulatory system was conducted. 12 healthy volunteers were investigated in a hypoxic chamber with a 16% oxygen content. The first group (6 persons) were under condition of hypoxia by increasing the nitrogen content to 83%. In this group a reduction of systolic blood flow velocity from 11,35 (11,1; 11,6) to 6,96 (6,4; 7,4) cm/s ( $p < 0,05$ ) during the first 6 hours of exposure was showed, with a further increase to 9,1 (8,6; 9,4) cm/s for 720 minute research. Diastolic blood flow velocity was characterized by similar dynamics: 3,85 (3,7; 4,1), 2,12 (1,9; 2,5), 2,4 (2,2; 2,8) cm/s for normoxia, hypoxia exposure 6 and 12 hours, respectively. The second group (6 persons) were under artificial hypoxic gas mixture with a partial replacement of nitrogen by argon in the ratio of 50/30. In this group revealed the increase of parameters of peripheral circulation from 11,67 (11,3; 11,99) to 12,92 (12,4; 13,5) cm/s ( $p = 0,028$ ), for the systolic blood flow velocity, and from 3,91 (3,57; 4,27) to 4,71 (4,46; 4,86) cm/s ( $p = 0,043$ ) for diastolic blood flow velocity during a 12 hour exposure. Thus the modification of the gas mixture using an inert gas (argon) allows to increase the speed performance of the microcirculation that can improve the human adaptation to hypoxic stress.

**Key words:** microcirculation, high frequency ultrasound, hypoxia, inert (noble) gases, argon, flowmetry, resistance of blood flow, peripheral circulation.

Контактный телефон: 8-950-035-28-32; e-mail: P\_Shakhnovich@mail.ru