Перспективы и возможности использования аргона и других индифферентных газов в медицинской практике

Павлов Б.Н., Дьяченко А.И.,Солдатов П.Э., Шулагин Ю.А.

Государственный Научный Центр Российской Федерации "Институт медико-биологических проблем"



Введение

- Индифферентные газы обладают биологическим действием, которое проявляется в их наркотическом воздействии на организм. Наркотический эффект возникает, если давление газа превышает некоторый порог. Относительная наркотическая активность возрастает в ряду Xe-Kr-Ar-N₂-H₂-Ne-He. При этом ксенон и криптон наркотический эффект проявляют уже при нормальном барометрическом давлении. Пороговые давления аргона, азота и водорода равны 0,2 МПа, 0,6 Мпа и 2,0 Мпа соответственно. Наркотическое действие неона и гелия в опытах не регистрируются, так как под давлением раньше возникает нервный синдром высокого давления (НСВД).
- Повышение и снижение парциального давления индифферентных газов сопровождается процессами сатурации и десатурации их в тканях организма. При этом разные ткани с различной скоростью как насыщаются, так и рассыщаются. Организм способен при этом удерживать газ в состоянии пересыщения, увеличение скорости снижения давления приводит к свободному газообразованию в крови, лимфе и тканях.
- Полное насыщение тканей организма индифферентными газами вызывает сложный комплекс приспособительных реакций и при определенных давлениях адаптированный организм может долго находиться под этим давлением, этот процесс напрямую связан с психофизиологическими резервами организма. Дальнейшее повышение давления индифферентных газов или их смесей с кислородом вызывает патологические реакции: последние стадии наркоза или угрожающие жизни симптомы НСВД.

Темы для обсуждения

- Физические свойства инертных газов.
- Пример влияния газов разбавителей на состояние организма в гипербарическом спуске.
- Биологическое эффекты аргона:
 - на образование гидр;
 - на потребление кислорода и выживаемость лабораторных животных (крыс);
 - на активность ферментов в мозге крыс;
 - на потребление кислорода человеком в условиях гипоксической гипоксии.
- Гипотеза о каталитическом характере влияния аргона на потребление кислорода

Табл.1. Состав воздуха

- Азот 78,095 %
- Кислород 20,939 %
- . Двуокись углерода 0,031 %
- Инертные газы 0,935 %
- из них аргон 0,933 %

На остальные инертные газы приходится 0,002%, что составляет содержание в 1 м³ воздуха:

- неона 15 мл
- гелия 5 мл
- криптона 2,2 мл
- ксенона 0,08 мл

Физические свойства инертных газов

Газы	Молекулярная масса	Плотность при 0° 0 кгс см ² , г/л	Вязкость при 20° и 0 кгс см ² .	Теплопроводность при 0 ° 0 .' ² , м-град
H_2	2.016	0,0898	88,0 × 10 ⁻⁷	167.0×10^{-3}
He	4,003	0,1785	196.1×10^{-7}	$142,0 \times 10^{-3}$
N	20,18	0,9004	$313,1 \times 10^{-7}$	$46,4 \times 10^{-3}$
N_2	28.02	1,2506	$178,8 \times 10^{-7}$	$24,4 \times 10^{-3}$
Аг	39,95	1.784	222,86× 10 ⁻⁷	$16,2 \times 10^{-3}$
Кг	83.7	3,708	$249,5 \times 10^{-7}$	$88,5 \times 10^{-4}$
Xe	131,3	5,851	$226,4 \times 10^{-7}$	$52,0 \times 10^{-4}$

Газы	Теплоемкость при 20'С и 0 кгс см², Дж г-град	Скорость распростра- нения звука, м/с	Раство	оримость	Отношение		
			в воде при 37° 3/л	в оливковом масле при °С. см³/л	раствормости в масле к раство- римости в воде		
H_2	14.7	1284	19	57	3		
He	5,19	965	9.5	17	1,7		
N	1,038	430	10,9	22	2.1		
N_2	1.041	334	14.1	76	5,39		
Ar	0,52	319	29,3	150	5,12		
Kr	0,248		49.2	490	9,96		
Xe	0,158		85	1700	20		

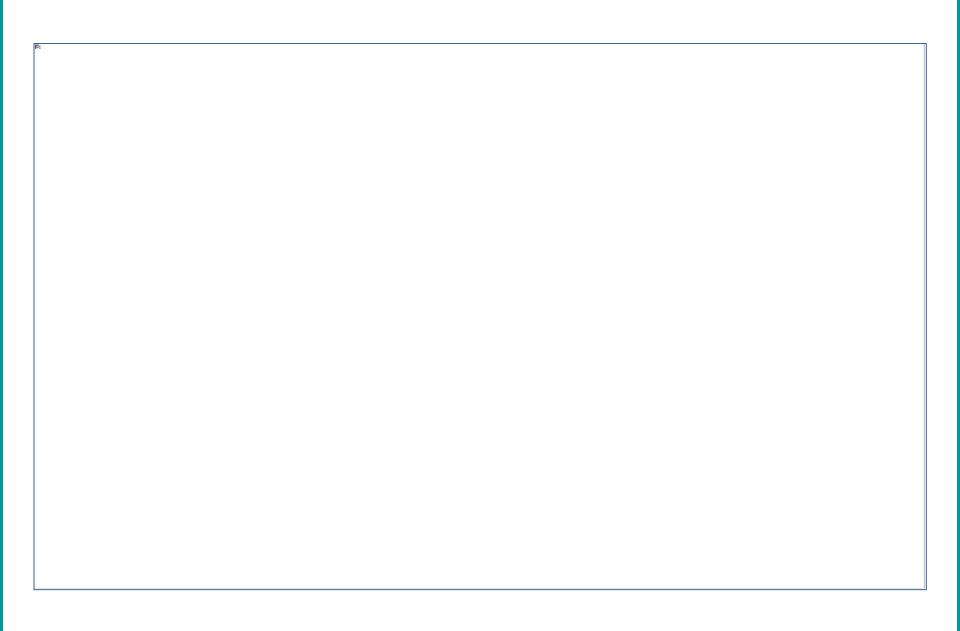
Погружение на 1908 м

Пример использования газанаполнителя

В данном примере три различных газанаполнителя (азот, гелий, водород) были использованы для обеспечения имитационного погружения лабораторного животного - крысы на глубину 1908 м [Павлов Б.Н., Плаксин С.Е. 1993]. На следующем слайде показаны профиль давления и состав дыхательной газовой смеси (ДГС) в ходе погружения. Числа в левой части рисунка указывают состав ДГС на глубине 1908 м. Далее показаны ЭКГ и ЭКоГ крысы в ходе погружения с использованием различных ДГС. Добавление азота и водорода в ДГС снижает проявления НСВД, что видно по уменьшению амплитуды ЭКоГ.

Профиль давления

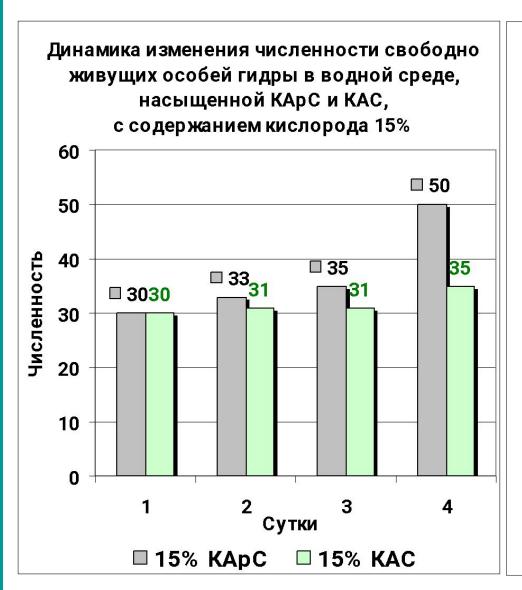
ЭКГ и ЭЭГ крысы



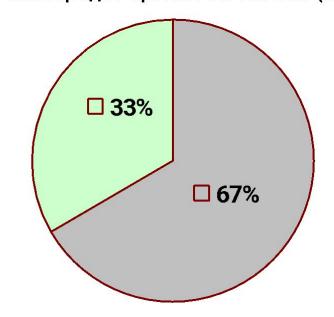
Аргон как компонент дыхательной газовой смеси

- По многим физико-химическим свойствам (ионизационный потенциал и ионизационная способность) азот и аргон близки. Растворимость аргона в воде и жире в два с лишним раза больше, чем у азота. При этом их коэффициенты Бунзена (отношение растворимости в жире к растворимости в воде) близки. Поэтому можно ожидать, что процессы насыщения и рассыщения тканей азотом и аргоном будут проходить с одинаковой скоростью. Различие абсолютных величин растворимости в жире может привести к тому, что эти газы будут по-разному действовать на физико-химические процессы, происходящие в жиросодержащих мембранах.
- Аргон химически инертен, но он является катализатором некоторых реакций. В смесях аргона (90%), азота и кислорода скорость реакции образования окислов азота в 2,5 раза больше, чем в смесях азота и кислорода без аргона [1].
- Хотя действие инертных газов на процессы дыхания и развития изучалось рядом исследователей, сведения о влиянии аргона на живые скудны и противоречивы.
- Обнаружено, что аргон увеличивает потребление кислорода дрожжами, дрозофилами, ящерицами и мышами, но подавляет развитие и потребление кислорода у термитов. Также было показано, что аргон восстанавливает нормальное потребление кислорода при голодании ящериц [2]. Однако, в других исследованиях по определению потребления кислорода дрожжами и клетками печени крыс в присутствии гелия, азота и аргона отмечено сокращение потребления кислорода в аргон-содержащей атмосфере [3].

Влияние аргона на размножение гидр [4]



33% - в водной среде насыщенной 15% кислородно-азотной смесью (КАС) 67% - в водной среде насыщенной 15% кислородно-аргоновой смесью (КАрС)



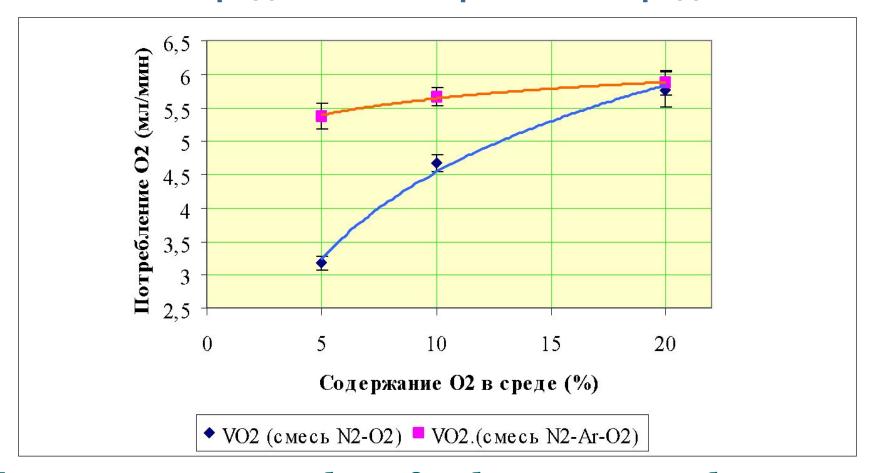
Соотношение образовавшихся особей гидр в стадии почки за 6 суток прибывания в водной среде

Оценка влияния гипоксии на выживаемость животных в кислородно-азотных и кислородно-азотно-аргоновых средах (КАСр и КААрСр) [5]

Состав газовой среды и параметры оценки выживаемости	Серия 1, опыт №:		Серия 2, опыт №:		Серия 3, опыт №:		Серия 4, опыт №:		Серия 5, опыт №:	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Состав среды, %об O ₂ CO ₂	7	7	5	5	5	5 0	4	4	4	0
	-	-	-	-	-		3 -6	. //.	-	
N ₂	85	1 5	87	1 5	95	1 5	92	1 5	<mark>6</mark> 7	71
Ar	O	70	0	<mark>72</mark>	0	80	0	77	25	25
Кол-во выживших	6	6	2	6	4	6	0	6	3	5
Частота дыхания, мин ⁻¹	120	120	120	120	100	100	120	120	115	100
Повреждения легких			отек						отек	

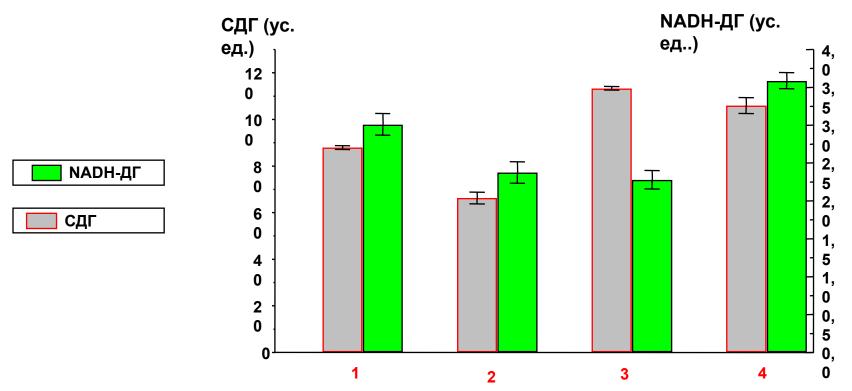
- Примечание: зеленый "нормально", желтый "плохо", красный "очень плохо"
- Белые лабораторные крысы-самцы линии "Wistar" (масса 180-200 г, n = 6 в каждом опыте) через герметичный шлюз помещались на 4 часа в камеру с готовой гипоксической КАСр или КААрСр (t = 18-20 °C, ф = 70-90 %)

Потребление кислорода у крыс при развитии у них гипоксической гипоксии в кислородно-азотных и кислородно-азотно-аргоновых средах



Достоверное снижение потребления O_2 наблюдалось у самцов белых крыс во время дыхания в кислородно-азотных средах с содержанием O_2 10% и 5%, по сравнению с дыханием крыс в кислородно-азотно-аргоновых средах при том же содержании O_2 . (количество животных в каждой группе 10). График составлен по данным [6].

Активность дыхательных ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и NADH дегидрогеназа (NAДH-ДГ) в нейронах моторной коры мозга крыс после пребывания в гипоксической кисло родноазотной и кислородно-аргоновой среде [7]

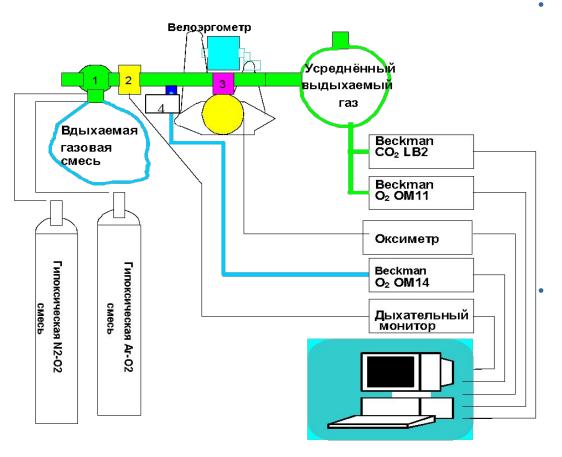


- Эксперименты проводились на 32 самцах белых крыс линии Wistar с массой тела 250-260 г.
- В кислородно-аргоновой (1) кислородно-азотной (2) средах в течении 40 мин (6-5% O2) находились по 8 крыс в каждой среде.
- Контрольная группа (3) животных находилась 40 мин в барокамере при нормальном давлении в воздушной среде.
- Интактная группа (4) животные не помещавшиеся в барокамеру.

Человек: дыхание аргоном

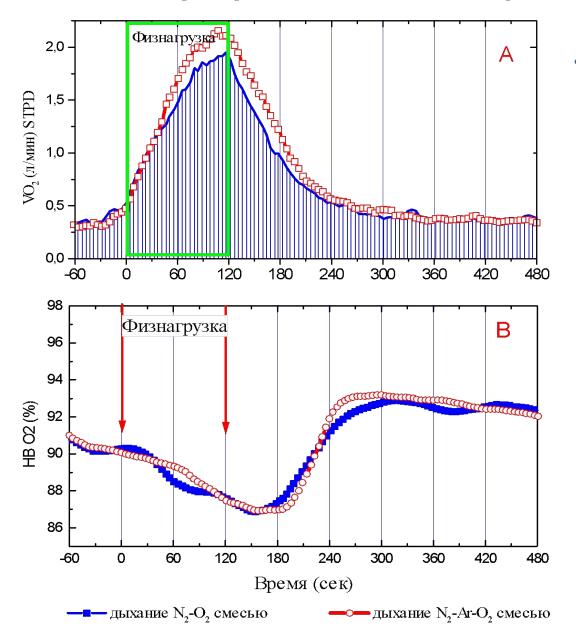
- Вышеприведенные данные не исключают наличия биологических эффектов аргона.
- Из исследований по выживаемости крыс [5] можно ожидать, что эти эффекты будут более выражены при гипоксии. Исходя из этого, целью нашего исследования было: определить влияние аргона на газообмен человека при выполнении физической нагрузки в условиях гипоксии.
- Выбранная величина субмаксимальной физической нагрузки соответствовала 75% от максимального потребления кислорода (МПК) каждого испытуемого У наших испытуемых МПК в среднем составило: 38,8 ±9.9 мл/мин*кГ. Вес испытуемых был 76,7±11,9 кГ. Испытуемые не были спортсменами и их постоянная работа не требовала больших энергетических затрат.
- Всего в 12 парах исследований участвовали семь здоровых мужчиндобровольцев в возрасте 25-50 лет. Каждая пара исследований состояла из измерения параметров газообмена при выполнении физнагрузки одинаковой продолжительности при дыхании гипоксическими газовыми смесями: O_2 -Ar- N_2 и O_2 - N_2 . Во всех парах исследований использовали один вариант гипоксической смеси O_2 - N_2 , состоящей из 85% N_2 и 15% O_2 . Использованы два варианта гипоксической смеси O_2 -Ar- O_2 : в семи исследованиях содержание газов составляло O_2 0 ж O_2 1 в пяти исследованиях O_2 1 м O_2 2.

Схема установки для изучения газообмена у человека при дыхании газовыми смесями во время выполнения физической нагрузки



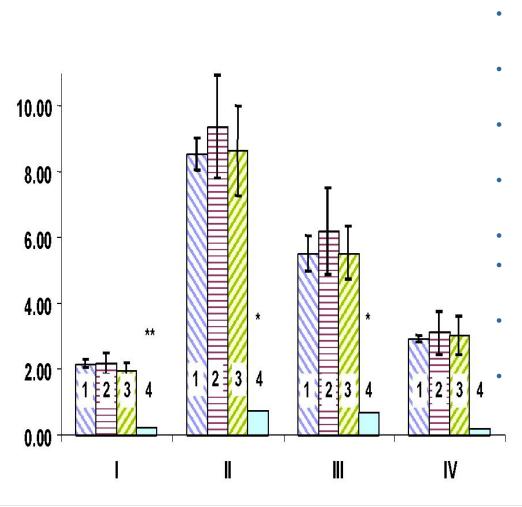
- Установка состояла из системы подачи газовой смеси, включающей газовые баллоны, трехходовой кран (1), клапанную коробку (3), латексный мешок для приготовленной вдыхаемой газовой смеси. Наполнение латексного мешка вдыхаемой газовой смесью осуществлялось с помощью газовых редукторов от транспортных баллонов.
 - Система регистрации включала: пневмотахометрический датчик (2), кислородный датчик (4) в контуре вдоха, датчик пульс-оксиметра на пальце испытателя. Выдыхаемый газ проходил через усредняющую емкость объемом 5 л.и подавался на газоанализ О2 и СО2 анализаторам.
- Все электрические сигналы с датчиков подавались на АЦП персонального компьютера и обрабатывались специально разработанными программами

Динамика потребления кислорода и насыщения артериализованной крови кислородом



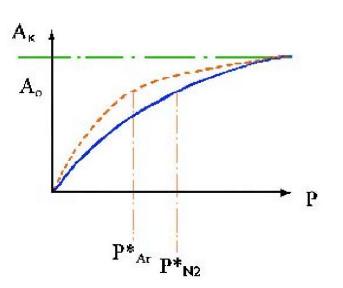
Изменения VO₂ (Рис. A) и % НьО, (Рис. В) при выполнен стандартной физической нагрузки 75% от МПК во время дыхания гипоксическими газовыми смесями, содержащими и не содержащими аргон. (Усреднённые данные 6-ти испытуемых.)

Потребление кислорода и параметры кислородного обеспечения во время выполнения физической нагрузки при дыхании воздухом и гипоксическими газовыми смесями.

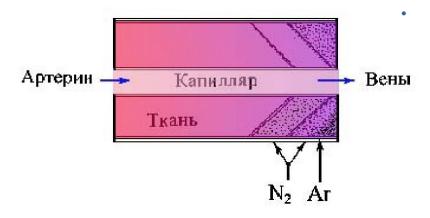


- I максимальное значение сглаженного за 30 сек потребления O2 (л/мин);
- II полное потребление О2 за время нагрузки и период восстановления (л);
- III количество потребленного О2 после нагрузки (л);
- IV количество потребленного О2 во время нагрузки (л);
 - 1 Дыхание воздухом;
 - 2 Дыхание гипоксической аргонокислородной смесью;
 - 3 Дыхание гипоксической азотно-кислородной смесью;
 - 4 Разность параметров при дыхании аргоновыми и азотными смесями. Звездочками обозначена достоверность изменения параметров газообмена при смене газовой смеси: * P < 0,05; ** P < 0,01

Гипотеза о механизме действия аргона на живые организмы



Гипотеза: $P^*_{A_1} < P^*_{N2}$ в результате воздействия A_t на ферменты дыхательной цепи.



Зоны сниженного потребления кислорода в азотной и аргоновой атмосферах Полученные результаты позволяют говорить о действии аргона на метаболические процессы. Суть нашей гипотезы о физиологической активности аргона заключается в том, что инертный газ аргон влияет на обмен веществ в тканях организма, увеличивая скорость окислительных реакций.

Для описания зависимости потребления кислорода от его напряжения в ткани можно пользоваться уравнением Михаэлиса — Ментена, графически представленным слева. В рамках описания кинетики ферментативных процессов этим уравнением, нашу гипотезу о влиянии аргона на метаболизм можно сформулировать следующим образом: $P_{Ar}^* < P_{N2}^*$ в результате воздействия аргона на ферменты дыхательной цепи.

В условиях тканевой гипоксии зависимость потребления кислорода от парциального давления сказывается на венозном конце тканевого цилиндра Крога.

Если в аргоновой среде снижается P*, то снижается объем участков ткани с пониженным потреблением кислорода, т. е. в условиях гипоксии аргон увеличивает потребление кислорода тканями. Увеличение потребления кислорода и уменьшение объема "мертвых углов" тканевых цилиндров должно повысить переносимость гипоксии. Таким образом, гипотеза о каталитическом влиянии аргона на газообмен объясняет основные экспериментальные данные о действии аргона на организм человека и животных. Найденное нами увеличение потребления кислорода в смесях, содержащих 85 % и 30 % аргона, хорошо укладывается в гипотезу о каталитическом действии аргона.

Заключение

- Индифферентные газы обладают биологическим действием. Ранее известные негативные проявления действия газов включают наркотический эффект и нервный синдром высокого давления. Известны также процессы сатурации и десатурации инертных газов в тканях организма при изменении их парциального давления. Используя различие физико-химических свойств инертных газов, изменяя содержание этих газов в зависимости от глубины погружения, удается добиться погружения на глубины почти до 2 км.
- В наших исследованиях влияния гипоксической гипоксии на живые организмы впервые целенаправленно применен аргон вместо традиционнонго газа разбавителя азота. Представленные здесь результаты позволяют говорить о действии аргона на метаболические процессы в различных биологических объектах.
- В частности, аргон повышает выживаемость и потребление кислорода у лабораторных животных (крыс) в условиях острой гипоксической гипоксии, ативность дыхательных ферментов СДГ и НАДН-ДГ в нейронах моторной коры мозга крыс, образование особей гидр в стадии почки.
- Наше исследование показало достоверное увеличение потребления кислорода на 6-8% у человека при выполнении физнагрузки в условиях дыхания гипоксической газовой смесью, содержащей аргон.
- Предложенная гипотеза о каталитическом влиянии аргона на кинетику потребления кислорода объясняет два основных эффекта аргона: увеличение потребления кислорода при дыхании человека в умеренно гипоксических смесях и увеличение выживаемости крыс при острой гипоксической гипоксии.
- Остается вопрос: является ли физиологически целесообразным найденный эффект увеличения потребления кислорода при выполнении физнагрузки в аргон-содержащей среде по сравнению с аналогичной по содержанию кислородно-азотной смесью? По-видимому, эффект повышает толерантность организма к гипоксии, если при сниженном парциальном давлении общее количество кислорода в среде не является лимитирующим фактором.

Литература

- 1. Дмитриев М.Т., Пшежецкий С.Я. Радиационное окисление азота, Кинетика окисления азота под действием излучения и роль процессов рекомбинации ионов. // Журнал Физической химии, 1960, Т. 34, С. 880.
- 2. Финкельштейн Д.Н. Инертные газы, М., Наука, 1979, с. 200.
- 3. Cook S.F. The effect of helium and argon on metabolism and metamorphosis. // J. Cell. and Comp. Physiol., 1950, V. 36, P. 115.
- 4. Беляев А.Г. Влияние аргона на рост и размножение гидр. // В сб. "Индифферентные газы в водолазной практике, биологии и медицине. М.: Фирма «Слово», 2000, под. ред. В.М. Баранова, с. 11-12.
- 5. Солдатов П.Э., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н. и др.//Выживаемость лабораторных животных в аргон-содержащих гипоксических средах//Авиационная и экологическая медицина, 1998, т.32, № 4, с.33-37.
- 6. Pavlov B.N., Grigoriev A.I., Smolin V.V. et al.//Investigations of different hyperoxic, hypoxic and normoxic oxygen-argon gaseouse mixtures under different barometric pressure and respiration period//HIGH PRESSURE BIOLOGY AND MEDICINE Papers Presented at the V-th International Meeting on High Pressure Biology, St.Peterburg, Russia 7-9 July 1997, pp.133-143
- 7. Вдовин А.В., Ноздрачева Л.В., Павлов Б.Н.. Показатели энергетического метаболизма мозга крыс при дыхании гипоксическими смесями, содержащими азот или аргон. // БЭБМ, 1998, т. 125, № 6, с. 618-619.
- 8. Шулагин Ю.А., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н. Влияние аргона на потребление кислорода человеком при физнагрузке в условиях гипоксии. // Физиология Человека, в печати.