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-Кг-Ar-N_2-H_2-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 $м^3$ 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. ^{2}	Теплопроводность при 0 ° 0 .' ^{2}, м-град
H_2	2.016	0,0898	$88{,}0 \times 10^{-7}$	$167{,}0 \times 10^{-3}$
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	$178{,}8 \times 10^{-7}$	$24{,}4 \times 10^{-3}$
Ar	39,95	1.784	$222{,}86 \times 10^{-7}$	$16{,}2 \times 10^{-3}$
Kr	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 см^2, Дж г-град	Скорость распростра-нения звука, м/с	Растворимость		Отношение раствормости в масле к раство-римости в воде
			в воде при 37° 3/л	в оливковом масле при °С. см^3/л	
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 газа-наполнителя**
- В данном примере три различных газа-наполнителя (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.

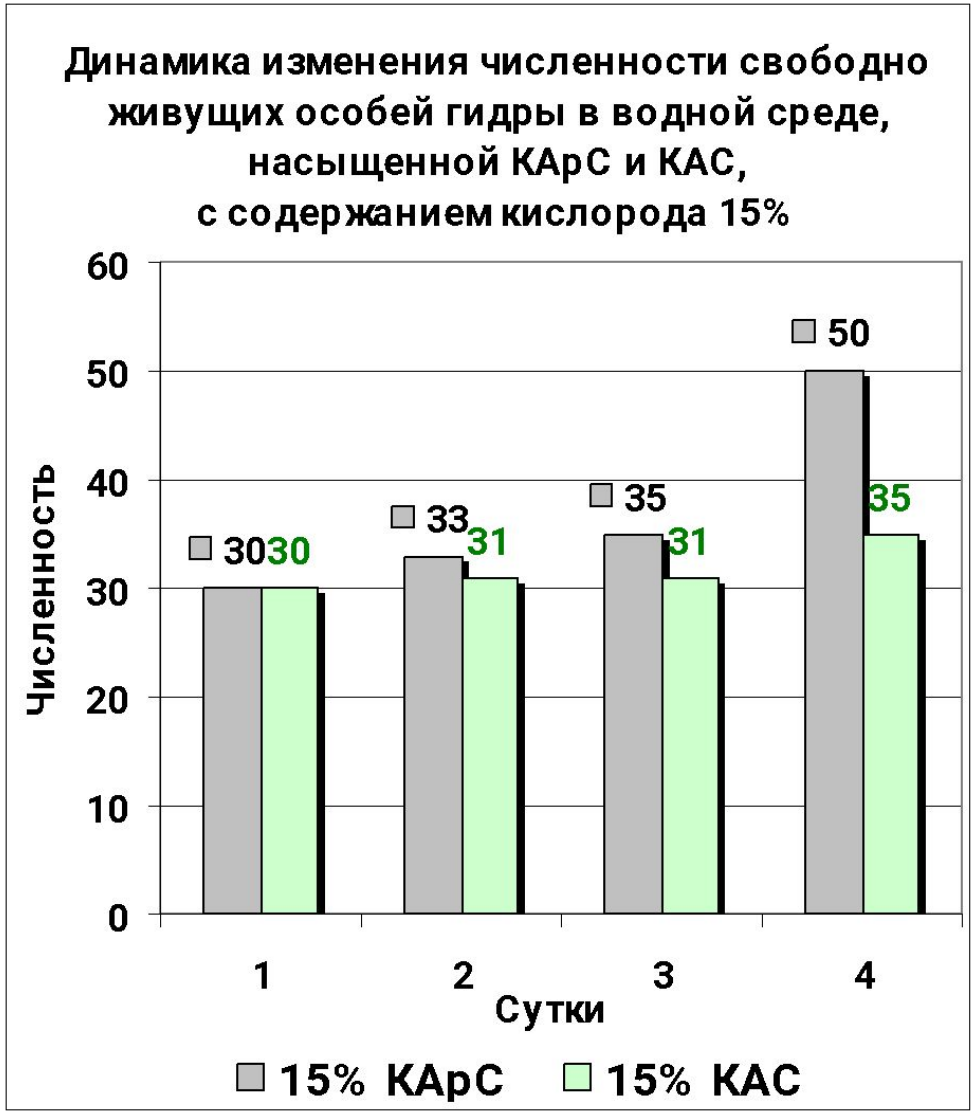
Профиль давления

ЭКГ и ЭЭГ крысы

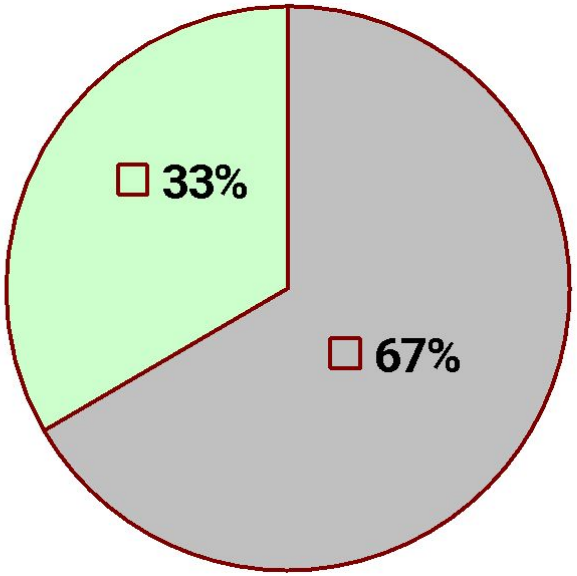
Аргон как компонент дыхательной газовой смеси

- **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)



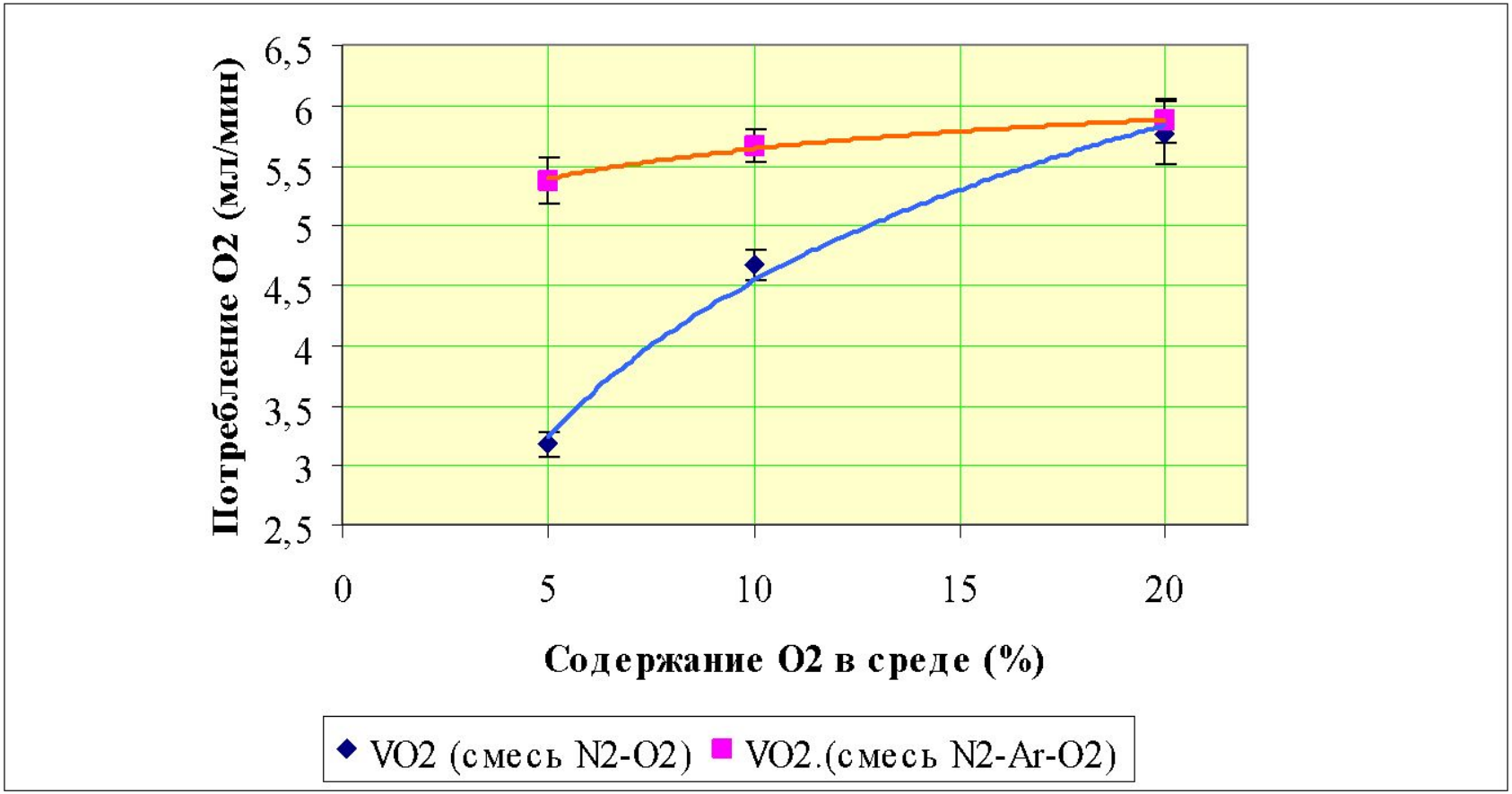
Соотношение образовавшихся особей гидр в стадии почки за 6 суток прибывания в водной среде

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	7	7	5	5	5	5	4	4	4	4
CO_2	8	8	8	8	0	0	4	4	4	0
N_2	85	15	87	15	95	15	92	15	67	71
Ar	0	70	0	72	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	

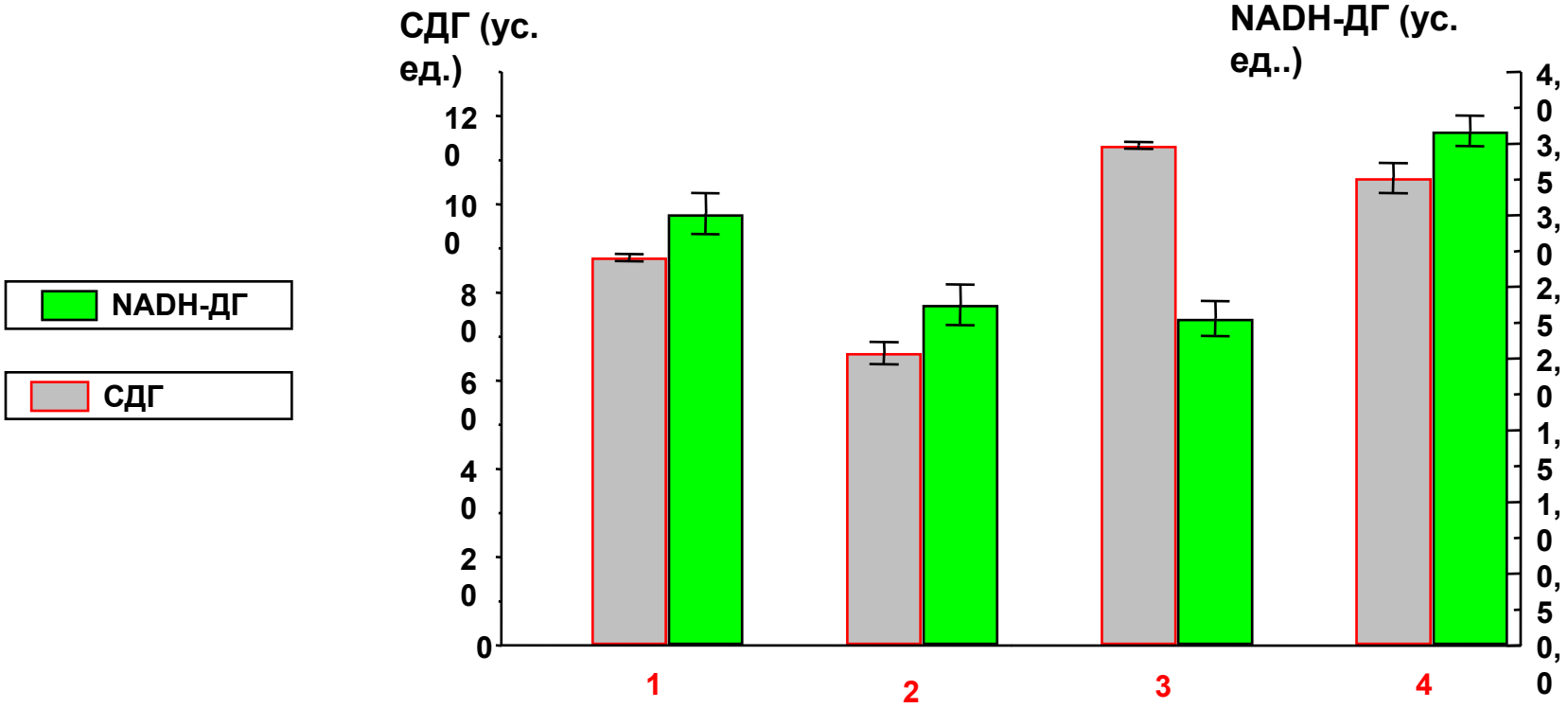
- Примечание: зеленый – “нормально”, желтый – “плохо”, красный – “очень плохо”
- Белые лабораторные крысы-самцы линии “Wistar” (масса 180-200 г, n = 6 в каждом опыте) через герметичный шлюз помещались на 4 часа в камеру с готовой гипоксической КАСр или КААрСр (t = 18-20 °C, ϕ = 70-90 %)

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 (NADH-ДГ) в нейронах моторной коры мозга крыс после пребывания в гипоксической кисло родно-азотной и кислородно-аргоновой среде [7]

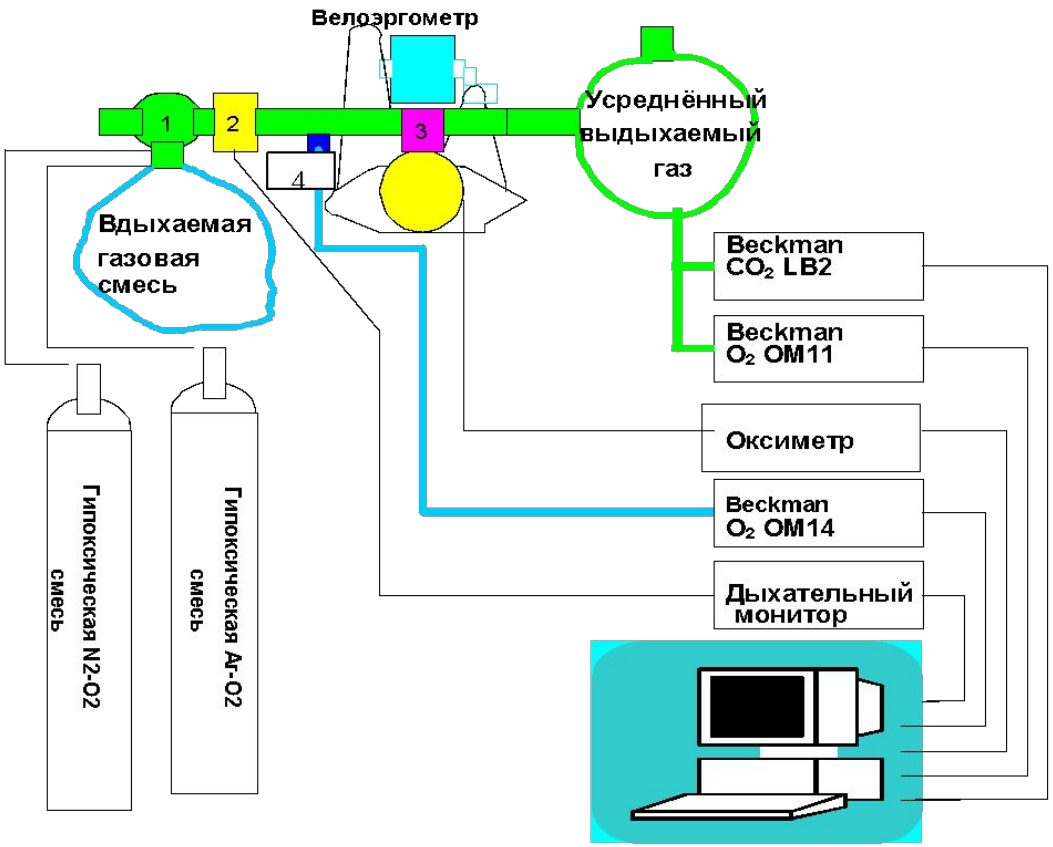


- Эксперименты проводились на 32 самцах белых крыс линии Wistar с массой тела 250-260 г.
- В кислородно-аргоновой (1) кислородно-азотной (2) средах в течении 40 мин (6-5% O2) находились по 8 крыс в каждой среде.
- Контрольная группа (3) животных находилась 40 мин в барокамере при нормальном давлении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

Человек: дыхание аргоном

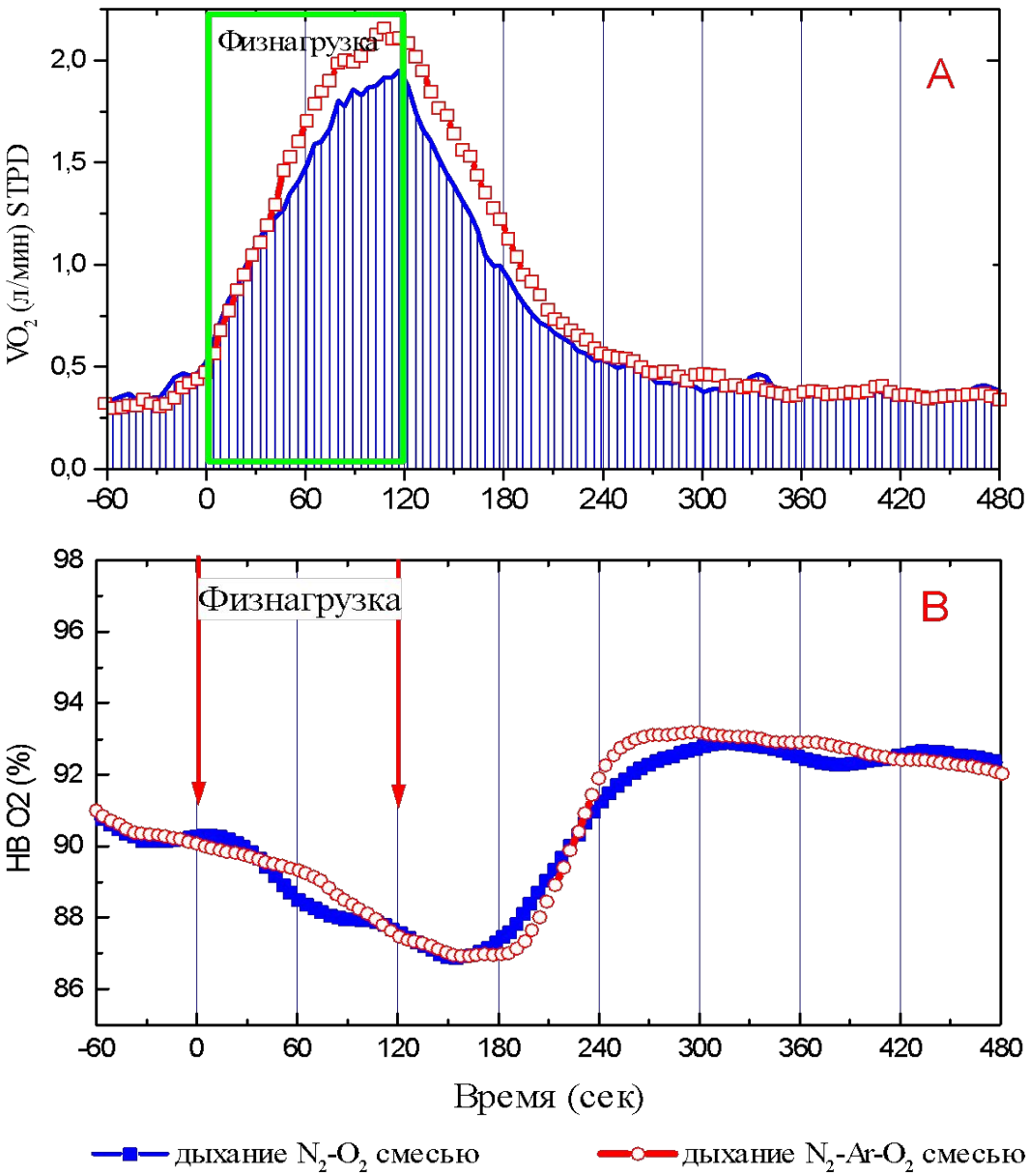
- Вышеприведенные данные не исключают наличия биологических эффектов аргона.
- Из исследований по выживаемости крыс [5] можно ожидать, что эти эффекты будут более выражены при гипоксии. Исходя из этого, целью нашего исследования было: определить влияние аргона на газообмен человека при выполнении физической 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 мужчин-добровольцев 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-N_2: в семи исследованиях содержание газов составляло 30 % Ar, 55 % N_2 , 15% O_2 и в пяти исследованиях - 85% Ar, 15% O_2.

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



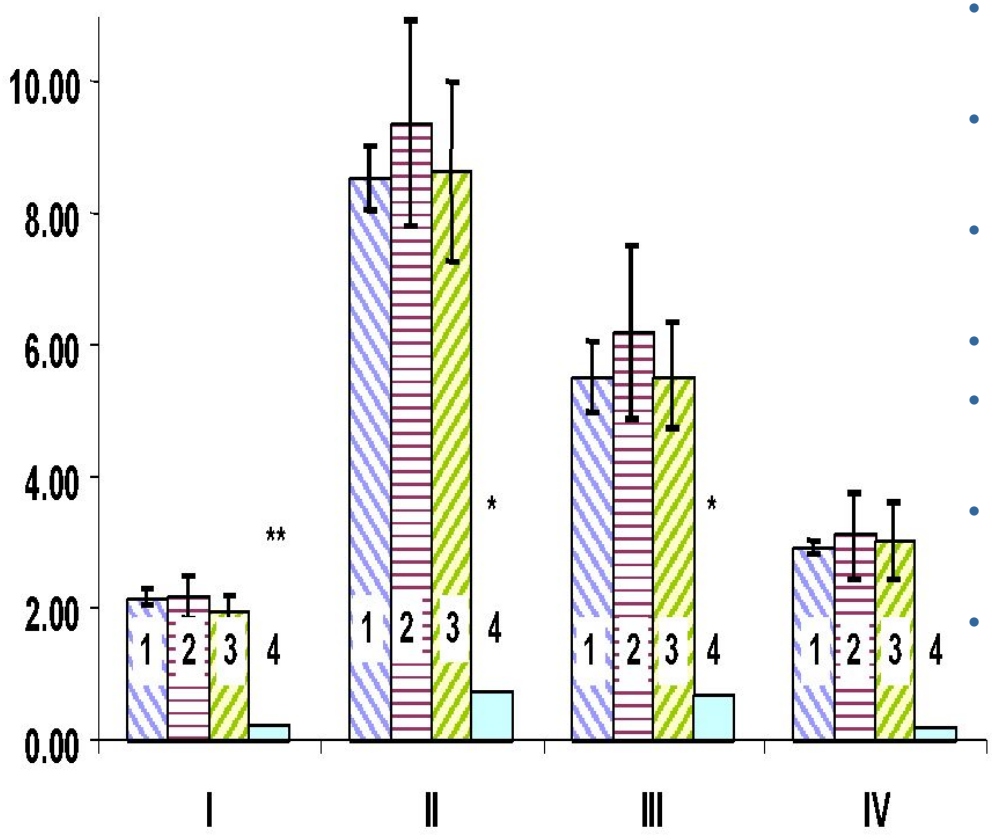
- Установка состояла из системы подачи газовой смеси, включающей газовые баллоны, трехходовой кран (1), клапанную коробку (3), латексный мешок для приготовленной вдыхаемой газовой смеси. Наполнение латексного мешка вдыхаемой газовой смесью осуществлялось с помощью газовых редукторов от транспортных баллонов.
- 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 O2 и CO2 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 VO_2 (Рис. A) и % HbO_2 (Рис. B) при выполнении стандартной физической нагрузки 75% от МПК во время дыхания гипоксическими газовыми смесями, содержащими и не содержащими аргон. (Усреднённые данные 6-ти испытуемых.)**

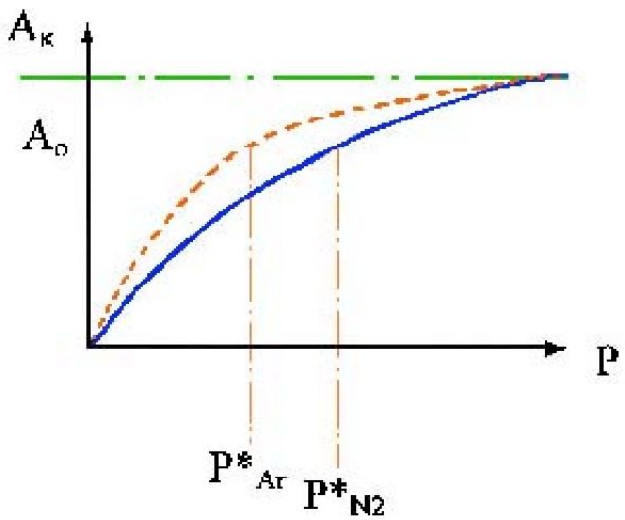
Потребление кислорода и параметры кислородного обеспечения во время выполнения физической нагрузки при дыхании воздухом и гипоксическими газовыми смесями.



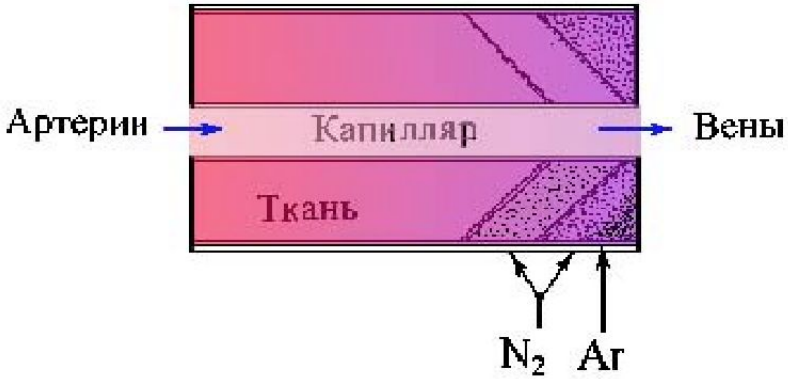
- **I - максимальное значение сглаженного за 30 сек потребления O2 (л/мин);**
- **II - полное потребление O2 за время нагрузки и период восстановления (л);**
- **III – количество потребленного O2 после нагрузки (л);**
- **IV – количество потребленного O2 во время нагрузки (л);**
- **1 - Дыхание воздухом;**
- **2 - Дыхание гипоксической аргоно-кислородной 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: $P^*_{Ar} < P^*_{N2}$ в результате воздействия A_r 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.