

## МЕХАНИЗМЫ ГИПОБИОЗА ПРИ ДЫХАНИИ ГАЗОВЫМИ СМЕСЯМИ С АРГОНОМ, КРИПТОНОМ И КСЕНОНОМ

Ананьев В.Н.

*ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, noradrenalin1952@mail.ru*

Задача обеспечения жизни человека в гермообъектах наземного базирования, обитаемых космических комплексов, подводных аппаратов и глубоководных водолазных комплексов в настоящее время остается предметом тщательных научных исследований. От ее решения зависит успех дальнейшего освоения мирового океана и космического пространства в целях их практического использования. Изучение выживаемости в замкнутых системах при критической концентрации кислорода и углекислого газа имеет как фундаментальное, так и практическое значение для медицины. В наших исследованиях на крысах мы изучили потребление кислорода и выделение углекислого газа в замкнутом пространстве как при дыхании воздухом, так и при дыхании газовыми смесями с аргоном, криптоном и ксеноном. Мы показали в нашей работе, что аргон увеличивает время выживания в замкнутом пространстве, более значительно этот эффект проявляется у криптона, а время выживания в дыхательной смеси ксенона было самое большое. В работе мы изучили механизм этого гипобиоза при действии этих нейтральных газов, который заключался в усилении ГАМК торможения, что вело к уменьшению потребления кислорода и уменьшению выделения углекислого газа. Мы доказали, что аргон, криптон, ксенон являются газовыми транквилизаторами.

Ключевые слова: крысы, потребление кислорода, кислород, аргон, криптон, ксенон, медазепам

## MECHANISMS HIBERNATION WHILE BREATHING GAS MIXTURES WITH ARGON, KRYPTON AND XENON

Anan'ev V.N.

*Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, noradrenalin1952@mail.ru*

The task of ensuring human life in an isolated land-based facilities, manned space systems, submersibles and deep-sea diving systems currently remains subject to thorough research. From its solution depends on the success of further development of the oceans and outer space with a view to their practical use. The study of survival in closed systems at a critical concentration of oxygen and carbon dioxide has both fundamental and practical importance for medicine. In our studies, we have studied in the rat oxygen consumption and carbon dioxide emissions in a closed space as in the air breathing and during breathing gas mixtures with argon, krypton and xenon. We have shown in our work that argon increases survival time in a confined space, more significantly this effect from Krypton, and survival time in the breathing gas xenon was the biggest. In this paper, we studied the mechanism of the action of these hibernation neutral gases, which is to strengthen the inhibition of GABA receptor, which led to a decrease in oxygen consumption and reduce carbon dioxide emissions. We have shown that argon, krypton, xenon gas is tranquilizers.

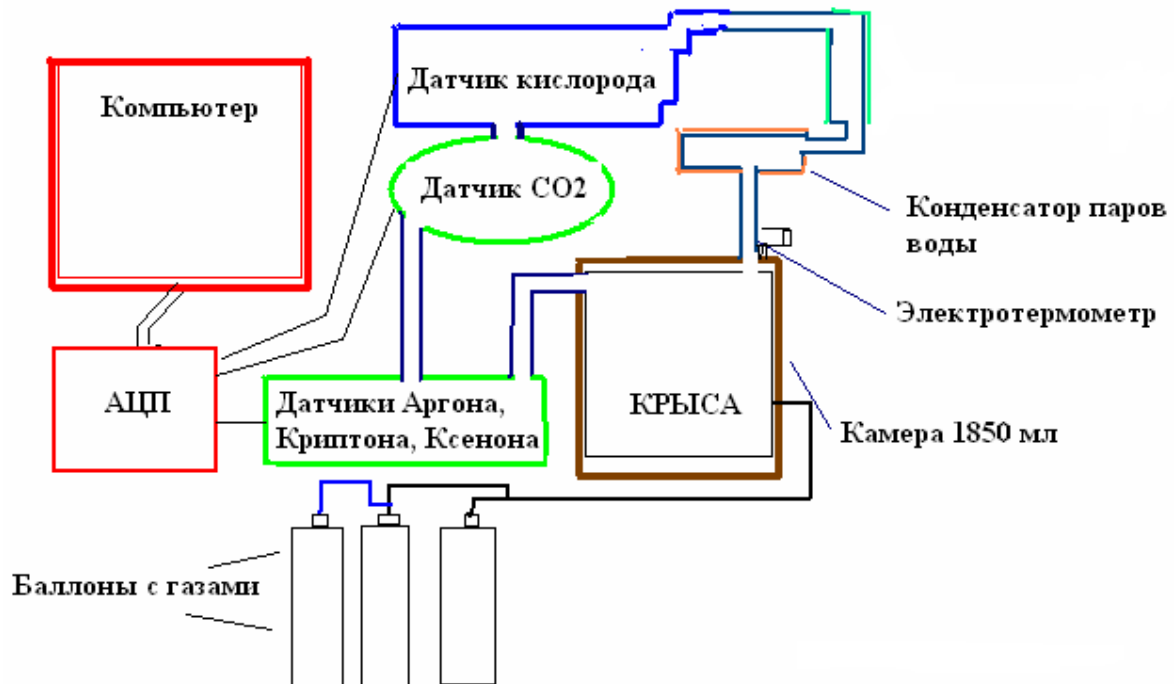
Keywords: rat, oxygen consumption, oxygen, argon, krypton, xenon, medazepam

Различные катастрофы, такие как землетрясения, обвалы, разрушения жилых домов могут привести к изоляции человека от атмосферы, и тогда для спасения очень важно знать время максимального выживания при данных условиях. Для обеспечения жизнедеятельности человека или животного в экстремальных условиях гермообъекта, прежде всего, требуется обеспечить поступление в газовую среду кислорода, или изучить время максимального пребывания в гермообъекте по количественным показателям концентрации кислорода [4] и углекислого газа. В атмосфере Земли [6] содержатся нейтральные газы – аргон, криптон, ксенон, которые, возможно влияют на жизнедеятельность человека, что мало изучено [6]. Применение различных газовых смесей для гипобиоза [5] и выживания человека при

критических ситуациях является актуальной задачей современной физиологии и медицины. Актуальность изучения предельной концентрации углекислого газа в изолированных системах подтверждается, например, аварией на космическом корабле, летевшем к Луне «Аполлон-13» когда (на 85 часу полета) содержание углекислого газа в атмосфере лунной кабины достигло 13 %. Нейропротекторные и органопротективные свойства аргона [7, 8] были неоднократно продемонстрированы, но еще неопределенности возникают из-за неоднородности прикладных моделей, сроках и дозах аргона при применении [2]. Хотя показано, что аргон будет действовать как агонист ГАМК, чтобы побудить наркоз, как показано на гипербарических условиях, может ли это относиться к нормобарическому состоянию как механизмы нейропротекции, еще предстоит доказать. Только ограниченные доказательства указывают на причастность сигнализации аргона [7] через ГАМК-рецепторы. Наркотические свойства ксенона изучены более значительно, ксенон применяется при проведении операций для наркоза [1, 2]. Свойства криптона изучены намного меньше, чем аргона и ксенона. Поэтому, мы в своих исследованиях комплексно изучили свойства аргона, криптона, ксенона на потребление кислорода и выделение углекислого газа, что говорило о степени гипобиоза.

**Методы исследования.** Опыты проведены на лабораторных животных крысах. Крыса помещалась в изолированную газонепроницаемую камеру 1850 мл, которая имела штуцеры входа газа и выхода. Камера заполнялась воздухом, воздух прокачивался воздушным насосом через датчики кислорода и углекислого газа и опять возвращался в камеру. Таким образом, концентрация кислорода постепенно уменьшалась, а углекислого газа – увеличивалась (рис.1). С датчиков кислорода и углекислого газа напряжение преобразования подавалось на 12-разрядный аналого-цифровой преобразователь (АЦП) и вводилось и регистрировалось на компьютере при одновременной обработке данных программой. Частота записи измерения показаний была равна одной секунде. В каждой точке проводилось 100 измерений, определялись различные статистические показатели. С помощью программного обеспечения определялось количество потребленного кислорода и выделение углекислого газа в одну минуту на кг веса и другие параметры. Когда компьютер показывал, что потребление кислорода в течение 2-3 минут не возрастает, раздавался сигнал тревоги, в камеру закачивали воздух и опыт прекращался, что предотвращало гибель животного. В результате, мы полностью исключили потерю животных в опыте. Для исследования брали газовые смеси – воздух (азота 80%, кислорода 20%), кислородно-ксеноновую (кислорода 20%, ксенона 80%), кислородно-аргоновую смесь (кислорода 20%, аргона 80%), кислородно-криптоновую смесь (кислорода 20%, криптона 80%). Выдыхаемый углекислый газ поглощался. В опытах использовали крысы весом  $270 \pm 20$  г и  $400 \pm 50$  г, что

позволило оценить влияние веса животного и биологического возраста на изучаемые параметры. Для изучения механизмов действия нейтральных газов применяли транквилизатор медазепам, который усиливает ГАМК торможение и вызывает гипобиоз, до нейтральных газов и после применения медазепама. После медазепама нейтральные газы не уменьшали потребление кислорода. Газовые смеси готовили по показаниям соответствующих датчиков газа.



*Рис.1. Общая схема установки проведения опытов*

**Результаты исследования и их обсуждение.** Потребление кислорода животными в замкнутом пространстве ведет к уменьшению его концентрации пропорционально времени пребывания в камере животного. Одновременно происходит выделение углекислого газа и повышение его концентрации. В наших опытах, представленных в данной работе, углекислый газ не поглощался. Поэтому, результаты опытов поглощения кислорода при возрастающей концентрации углекислого газа носят как фундаментальный характер изучения влияния разных концентраций газов на организм, так и являются важными при моделировании аварий с полной изоляцией человека.

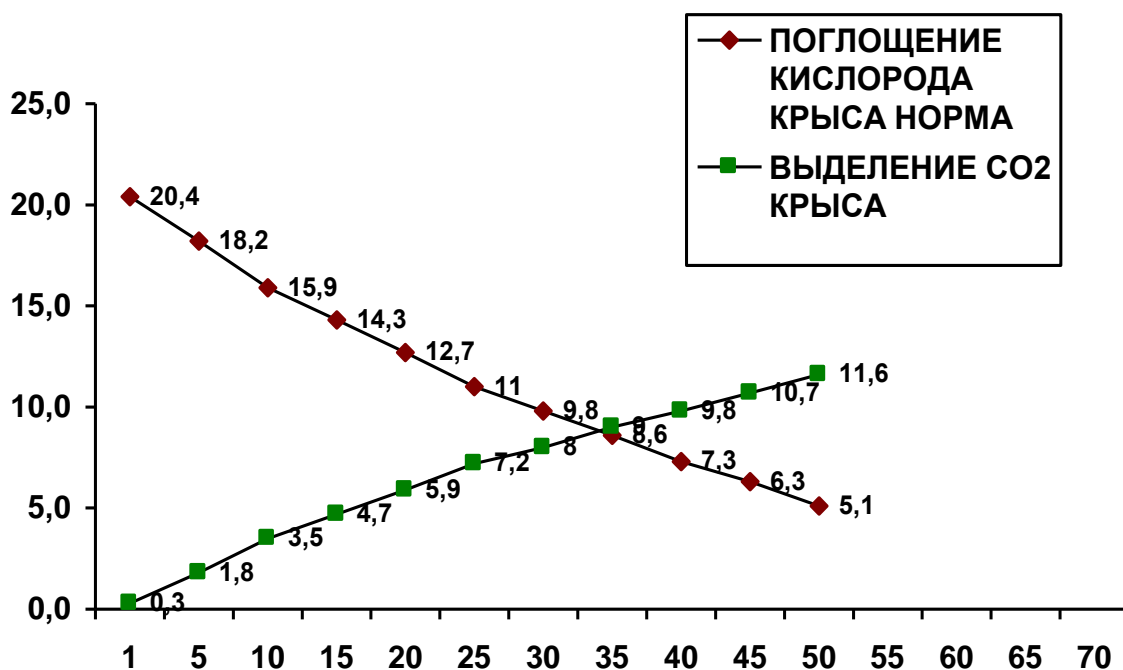


Рис.2. Средние величины ( $n=15$ ) поглощения кислорода и выделения углекислого газа у крыс ( $270\pm 20$  г) в замкнутой камере (1850 мл) в среде воздуха (азот 80%, кислород 20%) за 50 минут опыта. По оси абсцисс время опыта в минутах. По оси ординат концентрация кислорода и углекислого газа в процентах в камере, где находится животное

Анализ результатов опытов определения потребления кислорода у крыс при заполнении изолированной камеры воздухом показал, что в первые 1-10 минут опыта потребление кислорода (рис.2) составило 25,7 мл/кг/мин. При дальнейшем продолжении опыта на 25-50 мин потребление кислорода уменьшилось в два раза и составило 13,8 мл/кг/мин. Средняя величина поглощения кислорода в воздухе за 50 минут составила 16,7 мл/кг/мин.

Выделение углекислого газа у крыс в камере было пропорционально поглощению кислорода, но величина выделения углекислого газа была меньше величины поглощения кислорода. Соотношение максимального поглощения кислорода в начале опыта и в конце опыта составило  $25,7 / 12,88 = 1,99$  раза (уменьшилось потребление кислорода у крыс в конце опыта в воздухе в 2 раза).

Анализ результатов опытов определения потребления кислорода у крыс при заполнении изолированной камеры аргоном показал, что в первые 1-10 минут опыта потребление кислорода (рис.3) составило 21,04 мл/кг/мин. При дальнейшем продолжении опыта на 50-60 минуте потребление кислорода уменьшилось в три раза и составило 7 мл/кг/мин. Средняя величина поглощения кислорода за 60 минут (весь опыт) в аргоне составила 14,82 мл/кг/мин.

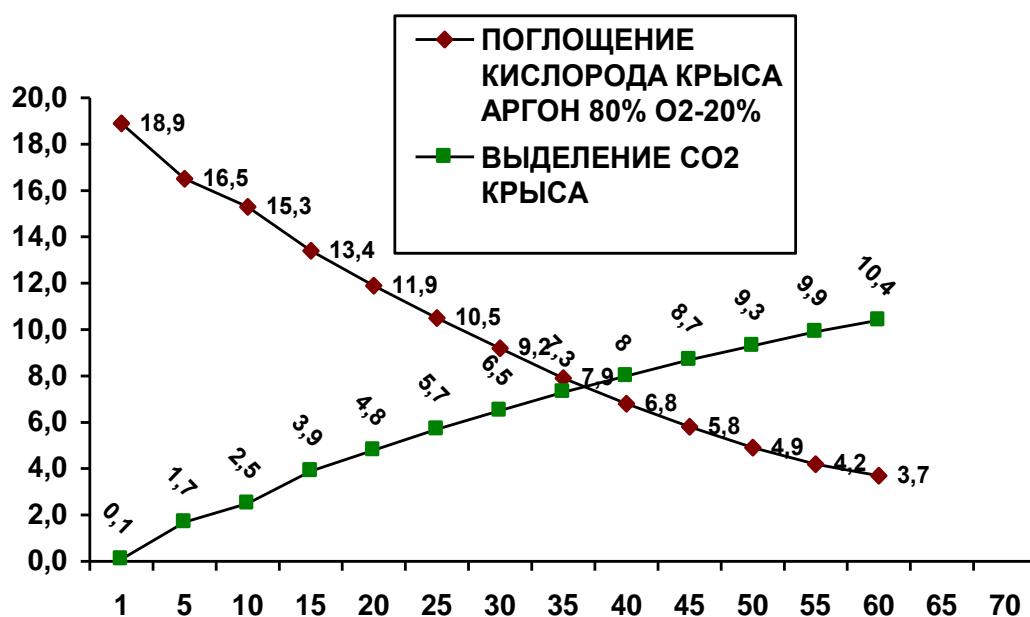


Рис.3. Поглощение кислорода и выделение углекислого газа у крыс (270±20 г) в замкнутой камере в среде аргона (аргон 80%, кислород 20%) за 60 минут опыта. По оси абсцисс время опыта в минутах. По оси ординат концентрация кислорода и углекислого газа в процентах в камере, где находится животное

Поглощение кислорода за первые 10 минут опыта было 21,06 мл/кг/мин (начало 1-10 минут). Поглощение кислорода в аргоне у крыс за 60 минут опыта было 14,82 мл/кг/мин (1-60 мин). Поглощение кислорода в конце опыта с аргонем на 50-60 минуте было 7 мл/кг/мин (50-60 мин). Соотношение максимального поглощения кислорода в аргоне в начале опыта и в конце опыта составило  $21 / 7 = 3$  раза. (в конце опыта уменьшилось потребление кислорода у крыс с аргонем в 3 раза, по сравнению с началом опыта).

**Таблица 1**

Поглощение кислорода и выделение углекислого газа мл/кг/мин при измерении в разных интервалах времени опыта в газовой смеси с аргонем у крыс

Время интервала в минутах	Кислород мл/кг/мин	Углекислый газ мл/кг/мин	Дыхательный коэффициент
1-10 мин.	21,06	15,8	0,752
1-60 мин.	14,82	10,14	0,684
25-50 мин	13,1	8,42	0,64
40-50 мин.	11,11	7,6	0,68
50-60 мин.	7,02	6,43	0,91

Поглощение кислорода в криптоне (рис.4) – 12,8 мл/кг/мин (1-85 мин), 21,06 мл/кг/мин (начало 5-25 минут), 4,21 мл/кг/мин (60-85 мин), соотношение  $21,06 / 4,21 = 5.13$  раза (крысы 270±20 г). В криптоне в 5 раз уменьшается потребление кислорода в конце

опыта. В криптоне выживаемость больше, чем в аргоне и намного больше, чем в контрольной группе (воздух с азотом).

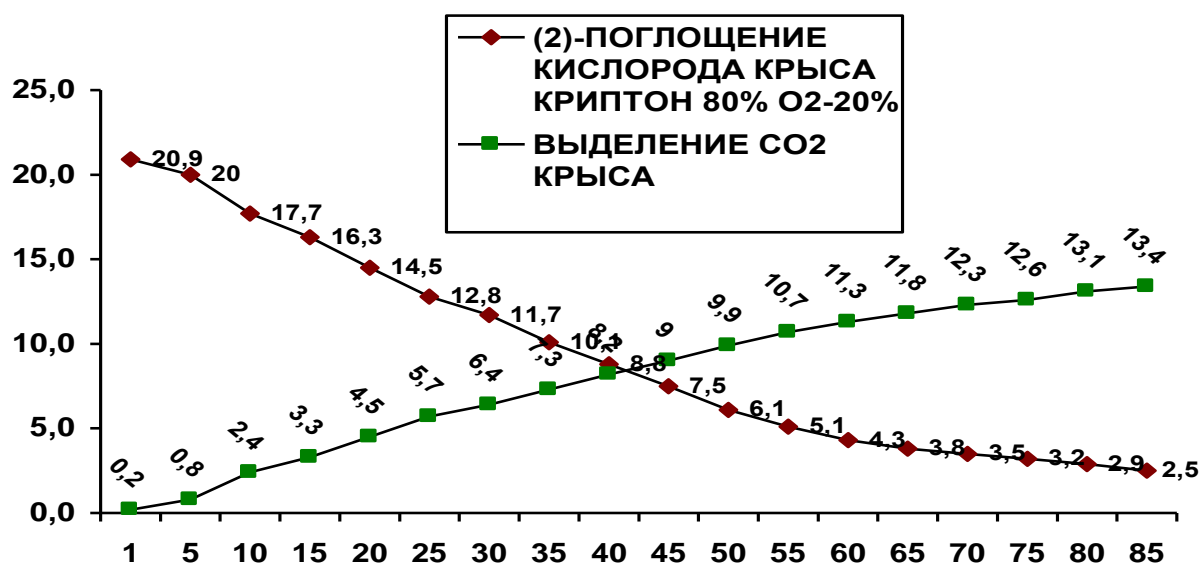


Рис. 4. Поглощение кислорода и выделение углекислого газа у крыс (270±20 г) в замкнутой камере в среде криптона (криптон 80%, кислород 20%) за 60 минут опыта. По оси абсцисс время опыта в минутах. По оси ординат концентрация кислорода и углекислого газа в процентах в камере, где находится животное

Поглощение (ПК) в криптоне было минимальным 4,21 мл/кг/мин, это меньше чем в аргоне, где ПК=7 мл/кг/мин.

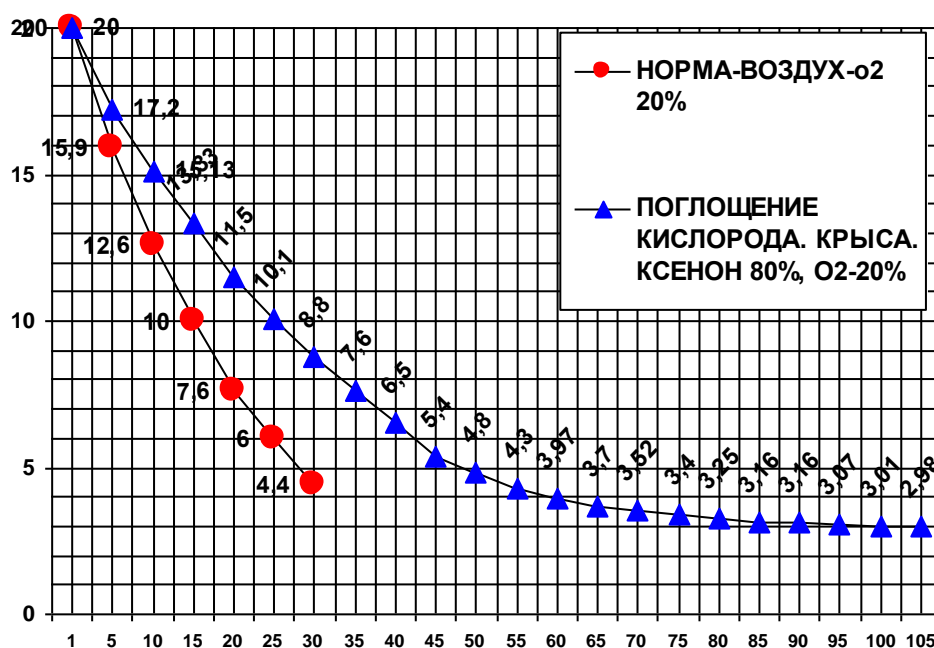


Рис.5. Поглощение кислорода крысой в замкнутой камере в воздухе (азот 80%, кислород 20% – контроль) и в среде ксенона (ксенон 80%, кислород – 20%)

По оси абсцисс время опыта в минутах. По оси ординат концентрация кислорода в процентах (%) в камере с крысой.

Крысы 400±50 грамм. В контрольной группе (n=25), на фоне ксенона проведено 15 опытов. Камера 1850 мл. Поглощение кислорода в контроле за 30 минут было 18.85±0,5 мл/кг/мин. Поглощение кислорода в ксеноне за 105 минут было 5,875±1,1 мл/кг/мин. В ксеноне потребление кислорода составило 31% от контроля, это в 3.2 раза (при P<0,05) меньше контроля (рис. 5). Время максимального выживания в ксеноне составило 350% от контроля, или в 3,5 раза больше по сравнению с контролем (при P<0,05).

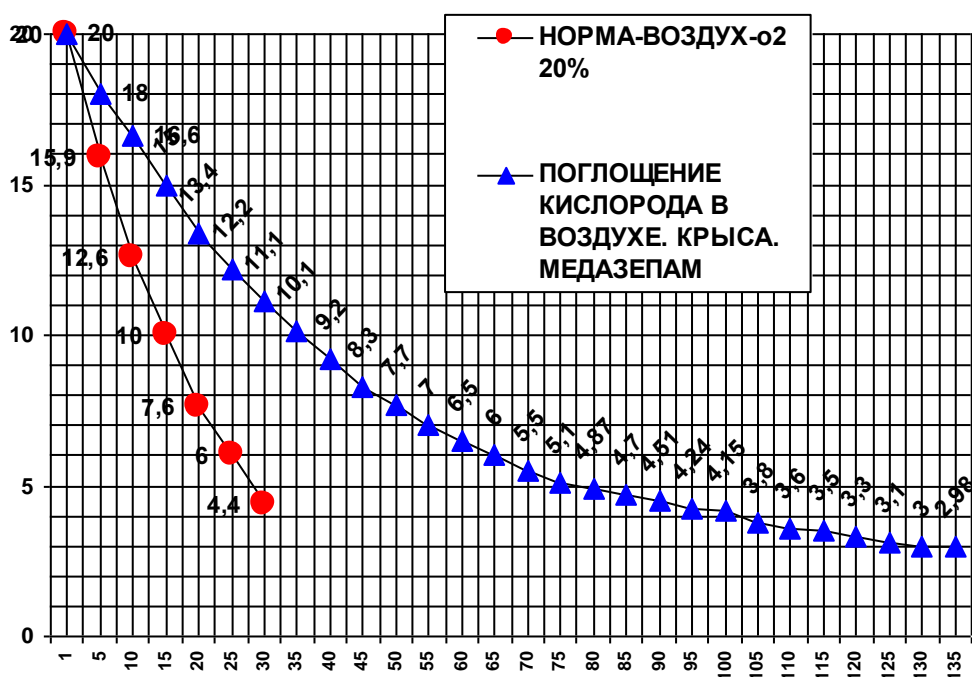


Рис.6. Поглощение кислорода крысой в замкнутой камере в воздухе (азот 80%, кислород 20% – контроль) и после медазепам 2мг/кг внутривбрюшинно

По оси абсцисс время опыта в минутах. По оси ординат концентрация кислорода в процентах (%) в камере с крысой.

Крысы 400±50 грамм. В контрольной группе (n=25), и на фоне медазепам проведено 14 опытов. Камера 1850 мл. Поглощение кислорода в контроле за 30 минут было 18.85±0,5 мл/кг/мин. Поглощение кислорода после медазепам (рис. 6) за 135 минут было 4,57±0,8 мл/кг/мин. После медазепам потребление кислорода составило 24% от контроля, это в 4.12 раза (при P<0,05) меньше контроля. Время максимального выживания после медазепам составило 450% от контроля, или в 4,5 раза больше по сравнению с контролем (при P<0,05).

**Выводы.** Поглощение кислорода в контроле за 30 минут было 18.85 мл/кг/мин. Поглощение кислорода в аргоне за 40 минут было 14.95 мл/кг/мин. В аргоне уменьшилось потребление кислорода на 26,7% (при P<0,05). Время максимального выживания в аргоне

увеличилось на 33.3% (при  $P < 0,05$ ). Поглощение кислорода в криптоне за 55 минут было 10.87 мл/кг/мин. В криптоне уменьшилось потребление кислорода на 42,3%, или в 1.73 раза (при  $P < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Время максимального выживания в криптоне увеличилось на 83.3% или в 1,83 раза по сравнению с контролем (при  $P < 0,05$ ). Поглощение кислорода в ксеноне за 105 минут было 5,875 мл/кг/мин. В ксеноне потребление кислорода составило 31% от контроля, это в 3.2 раза (при  $P < 0,05$ ) меньше контроля. Время максимального выживания в ксеноне составило 350% от контроля, или в 3,5 раза больше по сравнению с контролем (при  $P < 0,05$ ). Поглощение кислорода после медазепам за 135 минут было 4,57 мл/кг/мин. После медазепам потребление кислорода составило 24% от контроля, это в 4.12 раза (при  $P < 0,05$ ) меньше контроля. Время максимального выживания после медазепам составило 450% от контроля, или в 4,5 раза больше по сравнению с контролем (при  $P < 0,05$ ). Медазепам относится к транквилизаторам, механизм действия которых происходит за счет усиления ГАМК – торможения. Ксенон уменьшает потребление кислорода как медазепам – поэтому, можно предположить, что ксенон это газообразный транквилизатор. Криптон и аргон действуют слабее, но механизм действия у них такой же, как у ксенона. Поэтому, можно предположить, что аргон и криптон более слабые и легкие транквилизаторы, чем ксенон.

### Список литературы

1. Беннет П.Б. Наркотическое действие нейтральных газов. В кн.: Медицинские проблемы подводных погружений. Пер. с англ. Под ред. П.Б. Беннета и Д.Г. Эллиота. М., Медицина, 1988, с. 247-273.
2. 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.
3. Дамир Е.А., Буров Н.Е., Макеев Г.Н., Джабаров Д.А. Наркотические свойства ксенона и перспективы его применения в анестезиологии // Анестезиология и реаниматология.-1996.- № 1.-С.71-75.
4. Солдатов П.Э., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н. Выживаемость лабораторных животных в аргон-содержащих гипоксических средах//Авиационная и экологическая медицина, 1998, т.32, 4, с.33-37.
5. Тимофеев Н.Н. Гипобиоз и криобиоз. М: Информ-Знание, 2005. – 256 с.
6. Финкельштейн Д.Н. Инертные газы, М., Наука, 1979, с. 200.



7. David H.N., Haelewyn B., Degoulet M. Ex vivo and in vivo neuroprotection induced by argon when given after an excitotoxic or ischemic insult.// PLoS One. 2012;7:e30934.
8. Höllig, A.; Schug, A.; Fahlenkamp, A.V. Argon Organo-Protective Network (AON). Argon: Systematic Review on Neuro- and Organoprotective Properties of an “Inert” Gas.// Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 18175-18196.

**Рецензенты:**

Торшин В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедры нормальной физиологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН г. Москва;

Северин А.Е., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН г. Москва.