

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРОКСИЧЕСКОЙ ПОДОГРЕТОЙ ГЕЛИЙ-КИСЛОРОДНОЙ СМЕСИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ВОЗДУШНОЙ ЭМБОЛИИ

В.А. Паликов^{1,2,*}, Н.Б. Павлов^{3,4}, Р.Р. Амиров^{3,4}, А.М. Исмаилова¹, С.О. Афанасьева²,
Е.С. Михайлов^{1,2}, А.В. Бервинова^{1,2}, И.А. Дьяченко^{1,2}, А.Т. Логунов⁴, А.Н. Мурашёв^{1,2}

¹ Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, просп. Науки, 6

² Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»
142290, Московская обл., Пущино, просп. Науки, 3

³ ФГБУН ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошёвское ш., 76А

⁴ ЗАО «Специальное конструкторское бюро экспериментального оборудования
при Институте медико-биологических проблем РАН»
141400, Московская обл., Химки, Вашутинское ш., 1, корп. 1

Причинами артериальной газовой эмболии могут быть как осложнения медицинских и хирургических процедур, так и прямое попадание воздуха в большой круг кровообращения в результате нарушения целостности альвеолярно-капиллярного барьера. Данная патология опасна для жизни и требует быстрого вмешательства, т. к. воздух в артериальном кровообращении может привести к ишемии органов. В данной работе мы продемонстрировали эффективность применения подогретой гипероксической кислородно-гелиевой смеси при церебральной артериальной воздушной эмболии. Оксигенотерапия в нормобарических условиях не влияла на исход артериальной воздушной эмболии. Непрерывный ингаляционный сеанс в течение 30 мин или интервальный ингаляционный сеанс 3 раза по 5 мин устраняли очаги ишемического инсульта у крыс.

Ключевые слова: экспериментальная модель, воздушная эмболия, инсульт, кислородно-гелиевая смесь, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Паликов В.А., Павлов Н.Б., Амиров Р.Р., Исмаилова А.М., Афанасьева С.О., Михайлов Е.С., Бервинова А.В., Дьяченко И.А., Логунов А.Т., Мурашёв А.Н. Применение гипероксической подогретой гелий-кислородной смеси в экспериментальной модели церебральной артериальной воздушной эмболии. *Биомедицина*. 2024;20(3E):140–146. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-140-146>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 22.07.2024

Опубликована 01.11.2024

USE OF A HYPEROXIC HEATED HELIUM-OXYGEN MIXTURE IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF CEREBRAL ARTERIAL AIR EMBOLISM

Viktor A. Palikov^{1,2,*}, Nikolay B. Pavlov^{3,4}, Rustam R. Amirov^{3,4}, Alina M. Ismailova¹,
Sofia O. Afanasyeva², Evgeniy S. Mikhailov^{1,2}, Arina V. Bervinova^{1,2}, Igor A. Dyachenko^{1,2},
Aleksey T. Logunov⁴, Arkadiy N. Murashev^{1,2}

¹ Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute
of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 6

² Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

³ Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences
123007, Russian Federation, Moscow, Khoroshevskoe Highway, 76A

⁴ Special Design Bureau for Experimental Equipment at the Institute of Medical
and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences
141400, Russian Federation, Moscow Region, Khimki, Vashutinskoe Highway, 1

Arterial gas embolism can result from complications related to medical and surgical procedures, as well as a direct entry of air into the systemic circulation due to the disruption of the alveolar-capillary barrier. Since air in the arterial circulation can lead to organ ischemia, this life-threatening pathology requires prompt intervention. In this study, we demonstrated the effectiveness of using a hyperoxic heated helium-oxygen mixture in cerebral arterial air embolism. Oxygen therapy under normobaric conditions did not affect the outcome of arterial air embolism. A continuous inhalation session for 30 min, or intermittent inhalation sessions 3 times for 5 min each, eliminated foci of ischemic stroke in rats.

Keywords: experimental model, air embolism, stroke, oxygen-helium mixture, rats

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Palikov V.A., Pavlov N.B., Amirov R.R., Ismailova A.M., Afanasyeva S.O., Mikhailov E.S., Bervinova A.V., Dyachenko I.A., Logunov A.T., Murashev A.N. Use of a Hyperoxic Heated Helium-Oxygen Mixture in an Experimental Model of Cerebral Arterial Air Embolism. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):134–146. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-140-146>

Submitted 15.04.2024

Revised 22.07.2024

Published 01.11.2024

Введение

Причинами артериальной воздушной эмболии (АВЭ) могут быть как осложнения медицинских и хирургических процедур, так и прямое попадание воздуха в большой круг кровообращения в результате нарушения целостности альвеоларно-капиллярного барьера [3]. Неспецифический характер признаков и симптомов сосудистой воздушной эмболии не позволяют поставить диагноз. Тяжесть симптомов воздушной эмболии варьируется в зависимости от количества воздуха и конечного расположения воздушного пузыря. Попадание эмбола в сонные и коронарные артерии может вызвать немедленный инсульт или симптомы сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Цереброваскулярные окклюзии, вызванные воздушной эмболией,

чувствительны ко времени, что требует альтернативной стратегии неотложного лечения и реперфузии.

Основное лечение воздушной эмболии включает в себя гипербарическую оксигенацию, которая работает за счёт сжатия газа под давлением, что позволяет вывести эмбол через лёгкие естественным путём [6]. Однако недостатком этого метода является низкая доступность барокомплексов. Именно поэтому оксигенотерапия является на данный момент единственным возможным вариантом экстренной терапии при данной патологии [10]. Создавая резкий градиент концентрации газов между кровью и альвеолами, ускоряется вымывание азота из крови через лёгкие. Дыхание 100% кислородом используется во время транспортировки пострадавшего.

Одной из перспективных газовых смесей для экстренной терапии воздушных эмболий является кислородно-гелиевая смесь (КГС). КГС обладает важным клеточным защитным действием в организме [7]. Было показано, что КГС уменьшает объем инфаркта на животной модели очаговой церебральной ишемии-реперфузии [9], уменьшает повреждения клеток на модели черепно-мозговой травмы *in vitro* [1]. Вполне возможно, что эти нейропротекторные эффекты КГС могут иметь не меньшее значение при лечении внутрисосудистой воздушной эмболии.

Основной **целью** нашего исследования стало изучение влияния непрерывной 30-минутной ингаляции КГС и интервальной ингаляции КГС три раза по 5 мин на очаги ишемического инсульта крыс при церебральной АВЭ. Дополнительно была поставлена задача о проведении сравнения с классической терапией 100% кислородом.

Материалы и методы

В исследованиях принимали участие 24 самца крыс SD в возрасте 8–10 недель SPF-статуса. Животные были получены из НПП «Питомник лабораторных животных» ИБХ РАН (Московская обл.). Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены Институтской биоэтической комиссией.

Перед моделированием АВЭ проводилась катетеризация внутренней сонной артерии. Катетеризация животных проходила под общей инъекционной анестезией (Телазол®, 30 мг/кг / Ксила®, 10 мг/кг). Через сутки после катетеризации моделировали АВЭ. Животное помещалось в домик-фиксатор в бодрствующем состоянии. К катетеру, выведенному на холку крысы, подключали шприц, заполненный воздухом и установленный в инфузомат. Скорость подачи воздуха через катетер составля-

ла 10 мкл/мин, объем воздуха — 100 мкл на животное.

В зависимости от применяемой терапии после АВЭ животные были разделены на 4 группы по 6 животных: группа 1 — животные не подвергались терапии; группа 2 — непрерывная ингаляция 100% медицинским кислородом в течение 30 мин непосредственно после моделирования АВЭ (производитель медицинского кислорода — ООО «Ковровский газовый завод», Россия); группа 3 — непрерывная ингаляция подогретой КГС (32% O₂ / 68% He) в течение 30 мин, непосредственно после моделирования АВЭ (производитель — ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН», Россия); группа 4 — интервальная ингаляция подогретой КГС (32% O₂ / 68% He), три раза по 5 мин с 5-минутными периодами отмены, непосредственно после моделирования АВЭ (производитель — ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН», Россия).

Через 24 ч после моделирования АВЭ все животные были подвергнуты эвтаназии путем анестезии (Телазол®, 30 мг/кг / Ксила®, 10 мг/кг) с последующим терминальным взятием крови. Мозг извлекали и нарезали на фронтальные срезы толщиной 2 мм. Срезы помещали в 1% р-р 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида (ТТХ). Окраску проводили при 37°C в течение 10–12 мин. На окрашенных срезах оценивали наличие или отсутствие очагов поражения головного мозга с помощью фоторегистрации.

Результаты исследований

Сразу после эмболизации у животных в течение первых минут наблюдалась неконтролируемая гиперактивность, после которой крысы принимали лежачее положение, прослеживалась одышка. Применение кислорода или подогретой дыхательной КГС приводило к улучшению самочувствия. Однако спустя сутки крысы без терапии и с применением кислорода демонстрировали характерные признаки односторонней

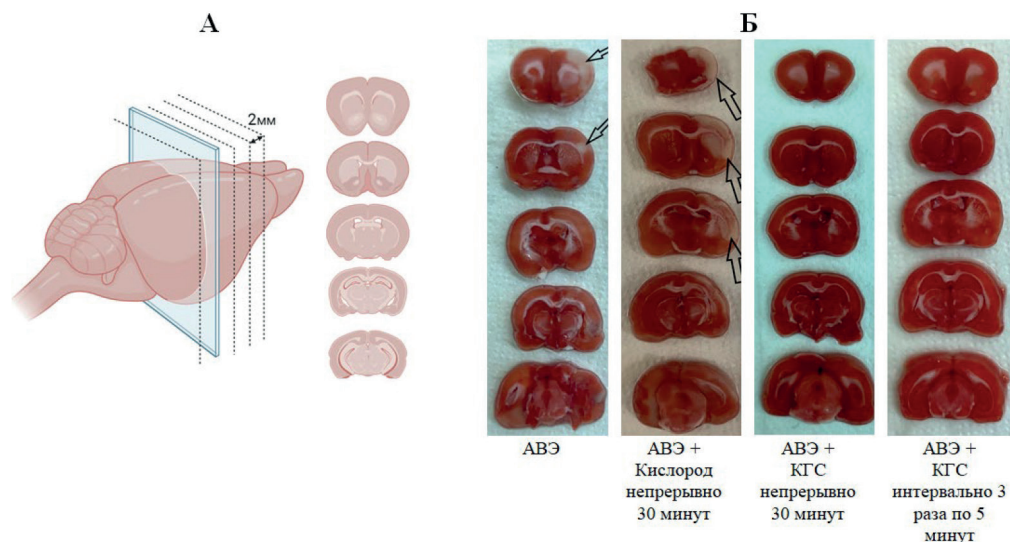


Рис. Фронтальные срезы головного мозга крыс спустя 24 ч после АВЭ: А — схематичное изображение срезов; Б — фронтальные срезы головного мозга экспериментальных групп. Стрелками указаны очаги некротических изменений, выявленных с помощью окрашивания ТТХ.

Fig. Frontal sections of the rat brain 24 h after arterial air embolism: А — schematic representation of sections; Б — frontal sections of the brain of the experimental groups. Arrows indicate foci of necrotic changes revealed by 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining.

ишемии головного мозга, а именно хождение по часовой стрелке, дискоординация и заваливание на бок при резком развороте.

При некропсии и окрашивании органов ТТХ у животных из группы без терапии и из группы с применением оксигенотерапии наблюдались фокальные очаги некроза, расположенные в правом полушарии головного мозга (рис.). У животных из групп с применением подогретой КГС — как непрерывно, так и интервально — подобных поражений не выявлено.

Обсуждение результатов

В нашем исследовании использован воздушный эмбол, который имеет пространство между внешней оболочкой пузырька и сосудом, позволяющее осуществлять продолжительную микроперфузию, что является отличительной чертой воздушной эмболии от тромбоземболии [5]. Несмотря на эти особенности, введение

100 мкл воздуха в общий ствол сонной артерии бодрствующим крысам приводит к фокальному инсульту, который был визуализирован при помощи окрашивания ТТХ. Применение кислорода может оказывать сочетанное воздействие при данной патологии — во-первых, прямое антигипоксическое действие, во-вторых, увеличение напряжения O_2 в крови должно облегчать вымывание азота из пузырьков воздуха, т. к. парциальное давление азота в лёгких будет уменьшено.

Применение КГС при аналогичном времени ингаляционного сеанса позволило устранить последствия ишемизации головного мозга. На первый взгляд, оксигенотерапия и КГС должны иметь общий механизм действия, однако эффективность кислорода в нашем исследовании уступает терапевтическому эффекту КГС при АВЭ. Не исключаем, что увеличение времени ингаляции кислородом может быть эффективным.

Одно из объяснений состоит в том, что КГС вводится в биохимический путь, который предотвращает гибель клеток [8]. Это происходит на пути фосфатидилинозитол-3-киназы, что приводит к активации протеинкиназы B, которая, в свою очередь, фосфорилирует GSK-3b и BAD («промотор смерти», связанный с Bcl-2). Фосфорилирование GSK-3b и BAD может подавлять активность каспазы-3 и, тем самым, ингибировать клеточный апоптоз [2]. Ещё одним объяснением может быть то, что гелий, присутствующий в крови в газообразном состоянии, может диффундировать по градиенту концентрации в воз-

душный эмбол, вызывая дисбаланс газов внутри воздушного пузыря.

Закключение

Подогретая дыхательная кислородно-гелиевая смесь (32% кислорода и 68% гелия) предотвращает формирование ишемических поражений головного мозга при артериальной воздушной эмболии у бодрствующих крыс. Можно предположить, что данную газовую смесь возможно использовать в качестве неотложной помощи в ситуациях с риском развития внутрисудистой воздушной эмболии. Однако данная теория требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Coburn M., Maze M., Franks N. The neuroprotective effects of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury. *Crit. Care Med.* 2008;36(2):588–595. DOI: 10.1097/01.CCM.0B013E3181611F8A6
2. Datta S.R., Brunet A., Greenberg M.E. Cellular survival: A play in three Acts. *Genes Dev.* 1999;13(22):2905–2927. DOI: 10.1101/gad.13.22.2905
3. Gordy S., Rowell S. Vascular air embolism. *Int. J. Crit. Ill. Inj. Sci.* 2013;3(1):73–76. DOI: 10.4103/2229-5151.109428
4. Lyaker M.R., Tulman D.B., Dimitrova G.T., Pin R.H., Papadimos T.J. Arterial embolism. *Int. J. Crit. Ill. Inj. Sci.* 2013;3(1):77–87. DOI: 10.4103/2229-5151.109429
5. Marsh P.L., Moore E.E., Moore H.B., Bunch C.M., Aboukhaled M., Condon S.M. 2nd, Al-Fadhl M.D., Thomas S.J., Larson J.R., Bower C.W., Miller C.B., Pearson M.L., Twilling C.L., Reser D.W., Kim G.S., Troyer B.M., Yeager D., Thomas S.G., Srikureja D.P., Patel S.S., Afón S.L., Thomas A.V., Miller J.B., Van Ryn D.E., Pamulapati S.V., Zimmerman D., Wells B., Martin P.L., Seder C.W., Aversa J.G., Greene R.B., March R.J., Kwaan H.C., Fulkerson D.H., Vande Lune S.A., Mollnes T.E., Nielsen E.W., Storm B.S., Walsh M.M. Iatrogenic air embolism: pathoanatomy, thromboinflammation, endotheliopathy, and therapies. *Front. Immunol.* 2023;14:1230049. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1230049
6. Moon R.E. Hyperbaric oxygen treatment for air or gas embolism. *Undersea Hyperb. Med.* 2014;41(2):159–166.
7. Oei G., Weber N., Hollmann M.W., Preckel B. Cellular effects of helium in different organs. *Anesthesiology.* 2010;112(6):1503–1510. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d9cb5e
8. Pagel P.S., Krolikowski J.G., Shim Y.H., Venkatapuram S., Kersten J.R., Weihrauch D., Warltier D.C., Pratt P.F. Jr. Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition *in vivo*. *Anesth. Analg.* 2007;105(3):562–569. DOI: 10.1213/01.ane.0000278083.31991.36
9. Pan Yi., Zhang H., VanDeripe D.R., Cruz-Flores S., Panneton W.M. Heliox and oxygen reduce infarct volume in a rat model of focal ischemia. *Exp. Neurol.* 2007;205(2):587–590. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.03.023
10. van Hulst R.A., Klein J., Lachmann B. Gas embolism: Pathophysiology and treatment. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2003;23(5):237–246. DOI: 10.1046/j.1475-097x.2003.00505.x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Паликов Виктор Анатольевич*, Филиал
ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганиче-
ской химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН, Пушкинский филиал
ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический
университет»;
e-mail: vpalikov@bibch.ru

Viktor A. Palikov*, Branch of the Shemyakin
and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry
of the Russian Academy of Sciences, Pushchino
Branch of the Russian Biotechnological University;
e-mail: vpalikov@bibch.ru

Павлов Николай Борисович, к.м.н., доц.,
ФГБУН ГНЦ РФ Институт медико-биологиче-
ских проблем РАН;
e-mail: bobvodolaz@yandex.ru

Nikolay B. Pavlov, Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Institute of Medical and Biological Problems
of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: bobvodolaz@yandex.ru

Амиров Рустам Рафаэльевич, ФГБУН ГНЦ РФ
Институт медико-биологических проблем РАН;
e-mail: osvod7@bk.ru

Rustam R. Amirov, Institute of Medical
and Biological Problems of the Russian Academy
of Sciences;
e-mail: osvod7@bk.ru

Исмаилова Алина Магомедовна, Филиал
ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганиче-
ской химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН;
e-mail: ismailowa.a.m@yandex.ru

Alina M. Ismailova, Branch of the Shemyakin
and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry
of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: ismailowa.a.m@yandex.ru

Афанасьева Софья Олеговна, Пушкинский фи-
лиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологиче-
ский университет»;
e-mail: uu@pushgu.ru

Sofia O. Afanasyeva, Pushchino Branch
of the Russian Biotechnological University;
e-mail: uu@pushgu.ru

Михайлов Евгений Сергеевич, Филиал
ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганиче-
ской химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН, Пушкинский филиал
ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический
университет»;
e-mail: mikhaylov@bibch.ru

Evgeniy S. Mikhailov, Branch of the Shemyakin
and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry
of the Russian Academy of Sciences, Pushchino
Branch of the Russian Biotechnological University;
e-mail: mikhaylov@bibch.ru

Бервинова Арина Владимировна, Филиал
ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганиче-
ской химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН, Пушкинский филиал
ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический
университет»;
e-mail: bervinova@bibch.ru

Arina V. Bervinova, Pushchino Branch
of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute
of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy
of Sciences, Branch of the Russian Biotechnological
University;
e-mail: bervinova@bibch.ru

Дьяченко Игорь Александрович, к.б.н., доц.,
Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биооргани-
ческой химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН, Пушкинский филиал
ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический
университет»;
e-mail: dyachenko@bibch.ru

Igor A. Dyachenko, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.,
Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute
of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy
of Sciences, Pushchino Branch of the Russian
Biotechnological University;
e-mail: dyachenko@bibch.ru

Логунов Алексей Тимофеевич, ЗАО «Спе-
циальное конструкторское бюро эксперимен-
тального оборудования при Институте медико-
биологических проблем РАН»;
e-mail: a.t.logunov@yandex.ru

Aleksey T. Logunov, Special Design Bureau
for Experimental Equipment at the Institute
of Medical and Biological Problems of the Russian
Academy of Sciences;
e-mail: a.t.logunov@yandex.ru

Мурашёв Аркадий Николаевич, д.б.н., проф.,
Филиал ФГБУН ГНЦ РФ Институт биооргани-
ческой химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН, Пушкинский филиал
ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический
университет»;
e-mail: murashev@bibch.ru

Arkadiy N. Murashev, Dr. Sci. (Biol.), Prof.,
Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute
of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy
of Sciences, Pushchino Branch of the Russian
Biotechnological University;
e-mail: murashev@bibch.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author