

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ

CLINICAL ASPECTS OF DISASTER MEDICINE

<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2025-2-44-51>
УДК 616.092:612.273

Обзорная статья
© ФМБЦ им. А.И.Бурназяна

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ТОКСИЧЕСКОМУ ДЕЙСТВИЮ КИСЛОРОДА

А.С.Самойлов¹, Н.В.Рылова¹, Р.В.Никонов¹

¹ ФГБУ «ГНЦ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России,
Москва, Россия

Резюме. Цель исследования – обобщить данные, содержащиеся в российских и зарубежных научных публикациях, посвященных изучению устойчивости к токсическому действию кислорода.

Материалы и методы исследования. Материалы исследования – научные публикации по вопросам изучения устойчивости к токсическому действию кислорода. Поиск публикаций проводился с использованием электронных баз данных MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, eLIBRARY, PubMed и Google Академия за 2009–2024 гг.

Методы исследования – аналитический метод и метод обобщения.

Результаты исследования и их анализ. Профилактика токсического действия кислорода и прогнозирование физиологических реакций организма людей, работающих в условиях повышенного давления газовой и водной среды или получающих оксигенобаротерапию (кислородотерапию) в барокамере, приобрели высокую значимость. Индивидуальная толерантность к кислородной токсичности центральной нервной системы (ЦНС) может немного варьироваться у одного и того же человека в зависимости от его функционального состояния и циркадных ритмов. Высказаны предположения, что устойчивость может зависеть от генетически обусловленной эффективности антиоксидантной системы, количества жировой ткани в организме, но достоверных подтверждений этому – нет. Сообщалось также о проявлении адаптации к гипероксическому воздействию и деградации приспособительных механизмов к нему по прошествии определенного времени отсутствия такого влияния, что требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: водолазы, гипероксическая гипоксия, дайверы, оксигенобаротерапия, устойчивость к токсическому действию кислорода

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов

Для цитирования: Самойлов А.С., Рылова Н.В., Никонов Р.В. Патогенетические основы определения устойчивости к токсическому действию кислорода // Медицина катастроф. 2025. № 2. С. 44-51.
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2025-2-44-51>

<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2025-2-44-51>
UDC 616.092:612.273

Review article

© Burnasyan FMBC FMBA

PATHOGENETIC BASIS FOR DETERMINING RESISTANCE TO THE TOXIC EFFECT OF OXYGEN

А.С.Самойлов¹, Н.В.Рылова¹, Р.В.Никонов¹

¹ State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Summary. The aim of the study is to summarize the data contained in Russian and foreign scientific publications devoted to the study of resistance to the toxic effects of oxygen.

Materials and methods of the study. Research materials - scientific publications on the study of resistance to the toxic effects of oxygen. The search for publications was carried out using the electronic databases MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, eLIBRARY, PubMed and Google Scholar for 2009-2024.

Research methods - analytical method and generalization method.

Research results and their analysis. Prevention of the toxic effects of oxygen and prediction of physiological reactions of the body of people working in conditions of increased pressure of gas and water environments or receiving oxygen barotherapy (oxygen therapy) in a pressure chamber have become highly significant. Individual tolerance to oxygen toxicity of the central nervous system (CNS) may vary slightly in the same person depending on his functional state and circadian rhythms. It has been suggested that resistance may depend on the genetically determined effectiveness of the antioxidant system, the amount of adipose tissue in the body, but there is no reliable evidence for this.

It has also been reported that adaptation to hyperoxic exposure and degradation of adaptive mechanisms to it occur after a certain period of absence of such exposure, which requires further research.

Keywords: divers, hyperoxic hypoxia, oxygen barotherapy, resistance to the toxic effects of oxygen

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

For citation: Samoylov A.S., Rylova N.V., Nikonorov R.V. Pathogenetic Basis for Determining Resistance to the Toxic Effect of Oxygen. *Meditina Katastrof* = Disaster Medicine. 2025;2:44-51 (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2025-2-44-51>

Контактная информация:

Рылова Наталья Викторовна – докт. мед. наук, проф.; заведующая лабораторией спортивной нутрициологии Центра спортивной медицины и реабилитации ФГБУ «ГНЦ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России
Адрес: Россия, 123098, Москва, ул. Живописная, д. 46, к. 8
Тел.: +7 (917) 397-33-93
E-mail: rilovanv@mail.ru

Contact information:

Natalia V. Rylova – Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Laboratory of Sports Nutrition of the Center for Sports Medicine and Rehabilitation of State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency

Address: 46, bldg. 8, Zhivopisnaya str., Moscow, 123098, Russia

Phone: +7 (917) 397-33-93

E-mail: rilovanv@mail.ru

Цель исследования – обобщить данные, содержащиеся в российских и зарубежных научных публикациях, посвященных изучению устойчивости к токсическому действию кислорода.

Материалы и методы исследования. Материалы исследования – научные публикации по вопросам изучения устойчивости к токсическому действию кислорода. Поиск публикаций проводился с использованием электронных баз данных MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, eLIBRARY, PubMed и Google Академия за 2009–2024 гг.

Методы исследования – аналитический метод и метод обобщения.

Результаты исследования и их анализ. В настоящее время многие аспекты нормального метаболизма кислорода изучены достаточно хорошо. Кислород поступает через дыхательные пути в альвеолы, где, преодолевая альвеолярно-капиллярный барьер, связывается с гемоглобином, вытесняя благодаря градиенту парциальных давлений углекислый газ из карбоксигемоглобина, и растворяется в плазме. В соответствии с законом Генри количество растворенного кислорода прямо пропорционально его парциальному давлению и находится в обратной зависимости от температуры. Таким образом, кровь содержит кислород в двух фракциях: до 99% – в виде оксигемоглобина; остальное количество кислорода – в свободно растворенном виде. В нормальных условиях доставляемая гемоглобином часть кислорода доминирует над растворенной, тогда как в условиях гипероксии эти взаимоотношения изменяются на противоположные и, что характерно, при парциальном давлении 300 кПа создаются условия, когда для удовлетворения метаболических потребностей организма бывает достаточно растворенной доли кислорода и транспорт гемоглобином не требуется.

Далее в капиллярной сети углекислый газ конкурентно связывается с гемоглобином ввиду большего сродства с ним и изменившихся окружающих соотношений напряжений газов, освобождая кислород, который, проходя капиллярно-интерстициальный барьер, проникает в клетку. Считается, что кислород диффундирует сквозь мембранны, однако появились свидетельства, что наряду с этим его транспорт осуществляют такие водные каналы, как аквапорин-1. В клетке до 80% кислорода метаболизируют митохондрии, причем 1–2% кислорода превращается в активные формы и лишь 20% используется остальными органеллами. Поступление кислорода к его конечным потребителям – митохондриям тонко регулируется различными механизмами, речь о которых пойдет ниже.

Отравление кислородом – это комплекс патологических изменений, возникающих в результате воздействия на организм повышенных парциальных давлений кислорода. Естественным парциальным давлением кислорода считается 20 кПа – его напряжение в воздухе при нормальных условиях. Кислород является ядом хроноконцентрационного действия и токсичен для любых клеток организма. При этом – в зависимости от преобладающих проявлений – отечественные авторы выделяют три клинические формы отравления кислородом: судорожную (поражение центральной нервной системы – ЦНС), легочную и сосудистую. Зарубежные источники нередко рассматривают кислородное поражение роговицы как отдельную нозологическую единицу [1]. Повышенное парциальное давление кислорода оказывает также деструктивное воздействие на другие органы и ткани, степень выраженности которого зависит от многих факторов, обсуждаемых ниже.

При дыхании гипероксической смесью или чистым кислородом его напряжение в артериальной крови – увеличивается и, как следствие, возрастает количество окисленного гемоглобина и растворение кислорода в плазме. При увеличении парциального давления кислорода во вдыхаемой смеси газов на одну атмосферу количество кислорода, растворенного в 100 мл плазмы, возрастает на 2,14 мл [2, 3]. Нарастание напряжения кислорода в крови снижает активность хеморецепторов и дыхательного центра, что проявляется в снижении частоты дыхания и сердечных сокращений [4, 5].

Связывание всего или значительного количества гемоглобина организма ведет к нарушению эвакуации углекислого газа из тканей в легкие (эффект Холдейна), его накоплению в виде бикарбонатных и карбаминосединений и к смещению кислотно-основного баланса в сторону ацидоза [6]. Эти изменения вызывают расширение сосудов головного мозга и других органов [7–9].

Накопление диоксида углерода и водородных ионов стимулирует дыхательный центр и периферические хеморецепторы, вызывая увеличение минутного объема дыхания (МОД) и минутного объема кровообращения (МОК). В результате усиления элиминации углекислого газа его напряжение в крови и ЦНС – снижается, сосуды головного мозга – сужаются, что нарушает транспорт кислорода в мозг и другие ткани. При этом развивается гипероксическая гипоксия. Выраженность токсического действия кислорода зависит от уровня сатурации кислорода в ткани, определяющегося рядом факторов, основными из которых являются: его парциальное давление

во вдыхаемой смеси; длительность экспозиции; характеристики центрального и местного кровотока; уровень метаболизма ткани и проницаемость капилляров.

Наибольшее потребление кислорода характерно для мышц, сердца и мозга, поэтому накопление газа в них меньше, чем в других органах. В артериальном русле напряжение кислорода выше, в связи с чем внутри одного органа создается положительный градиент насыщения, направленный от венозного конца капилляра в сторону артериального. Парциальное давление кислорода в альвеолярном газе выше, чем в артериальной крови – этим объясняется выраженное повреждающее действие кислорода на легкие и распространенность легочной формы отравления кислородом. Однако парциальное давление кислорода, равное 300 кПа, достаточно быстро вызывает развитие судорожной формы отравления ввиду высокой чувствительности нейронов головного мозга к гипероксии.

Реакциям основных органов и систем присуща определенная стадийность. При воздействии умеренной или слабой гипероксии для ЦНС характерно сначала преобладание процессов возбуждения, затем – торможения. На кратковременное воздействие повышенного парциального давления кислорода сердечно-сосудистая система (ССС) реагирует снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсового артериального давления (АД), ударного объема и МОК [10]. Увеличивается интервал Р-К, уменьшается – Q-T. Частота дыхания становится меньше, как и объем легочной вентиляции, при длительной гипероксии снижается жизненный объем легких и дыхание учащается. Снижается содержание гемоглобина и эритроцитов, возникает лейкоцитоз и лимфоцитоз (Т, альфа-Т, В). Угнетается гемопоэз, происходит активация противосвертывающей системы. Сужаются также сосуды сетчатки, головного мозга, почек, сердца, кожи. Эти реакции обусловлены повышением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ПНС), носят приспособительный характер и направлены главным образом на защиту от чрезмерного поступления кислорода в клетки. Они характерны для стадии компенсации – дотоксической стадии [11].

Если воздействие гипероксии продолжается, то наряду с приспособительными реакциями появляются признаки нарушения адаптации со стороны различных органов и систем. В стадии декомпенсации происходит полный срыв адаптационных механизмов.

Первыми признаками декомпенсации, свидетельствующими о выраженной симпатикотонии, являются увеличение частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, пульсового давления, МОК и дыхания [10]. На рисунке представлен механизм развития физиологических реакций организма на воздействие гипероксии. Ответ ЦНС на влияние повышенного парциального давления кислорода принято разделять на две стадии. Дотоксическая фаза, или период физиологического воздействия кислорода характеризуется улучшением самочувствия, когнитивных функций и памяти. Возрастает скорость психомоторных реакций, отсутствуют нарушения сложнокоординированных двигательных актов.

Предтоксической стадии присуще нарушение тонкой координации движений, увеличение количества ошибок вследствие снижения внимания. Причиной таких изменений считают активацию подкорковых образований мозга и функциональное разобщение отделов мозга.

Единичные очаги судорожной активности синхронизируются и развивается характерный для токсической

стадии эпилептиформный судорожный приступ. Также развиваются нарушения дыхания и сердечного ритма, рвота, непроизвольные мочеиспускание и дефекация, обильное слюноотделение и другие явления, обусловленные гипертонусом симпатического отдела вегетативной нервной системы (СНС). При прогрессировании отравляющего действия кислорода судорожные реакции ослабевают, дыхание и сердечная деятельность – постепенно угнетаются до полного прекращения.

Основными эффектами гипербарического кислорода, производимыми на центральную гемодинамику, являются: снижение ЧСС, МОК; повышение, снижение или отсутствие изменений систолического артериального давления (САД) при снижении пульсового давления. Кислородозависимая брадикардия развивается в результате реализации нескольких адаптационных механизмов. У анестезированных и куаризированных экспериментальных животных она возникает быстро, проявляется как в покое, так и при физической нагрузке, введение атропина снижает ее выраженность. На основании экспериментальных исследований и наблюдений сделан вывод, что в основе отрицательного хронотропного эффекта лежит прямое действие повышенного парциального кислорода на миокард и влияние на сердце парасимпатической нервной системы (ПНС), которое реализуется через активацию кардиальных барорецепторов повышенным артериальным давлением, а также непосредственное воздействие кислорода на периферические хеморецепторы, снижение их чувствительности к углекислому газу, уменьшение симпатических влияний на сердце и снижение уровня катехоламинов в циркулирующей крови. Подобные изменения сердечной деятельности рассматриваются как адаптационные и, напротив, увеличение сердечного ритма расценивается как проявление токсического действия кислорода.

Изменения артериального давления в результате гипероксического воздействия неоднозначны. Имеются данные об увеличении артериального давления, об его уменьшении и об отсутствии достоверно определенного тренда. Изменение давления связывают, в первую очередь, с повышением общего периферического сопротивления сосудов и экономизацией кровообращения под влиянием вагусных стимулов. Кислородная вазоконстрикция развивается в сосудах небольшого диаметра, неодинакова в различных органах и зависит от степени оксигенации тканей. Поэтому предопределить динамику изменений систолического и диастолического давления сложно, тогда как характерное снижение пульсового давления, определяющего транспортную функцию кровеносной системы, описано многими авторами [12–14].

Снижение МОК логично следует из уменьшения частоты сердечных сокращений. При этом снижение ударного объема зафиксировано не у всех обследованных. Сообщается о повышении сократительной способности миокарда как результате влияния кислорода. Кроме того, некоторые авторы отмечали увеличение преднатрузки (конечного диастолического объема), которое объясняли повышением времени наполнения при брадикардии. Увеличение постнатрузки является следствием повышения общего периферического сопротивления сосудов. Минутный объем кровообращения – один из суммирующих показателей работы кровеносной системы, его снижение отражает изменение метаболических запросов тканей в условиях гипероксии и носит защитный характер. Повышение МОК свидетельствует о срыве компенсаторных механизмов. При изменениях химических



Рисунок. Механизм развития физиологических реакций организма на воздействие гипероксии

Примечания. МОК – минутный объем кровообращения; МОД – минутный объем дыхания;

ВНС – вегетативная нервная система;

ПОЛ – перекисное окисление липидов; ЦНС – центральная нервная система

Figure. Mechanism of development of physiological reactions of the organism to the effects of hyperoxia

показателей внутренней среды организма на первый план в регуляции функции дыхания выходят центральные и периферические хеморецепторы. Периферические хеморецепторы расположены в каротидном синусе и дуге аорты – аортальные рецепторы имеют большее значение в регуляции кровообращения. Они чувствительны к уровню кислорода, углекислого газа и водородных ионов. Центральные хеморецепторы расположены в продолговатом мозге. Адекватными раздражителями для них являются концентрация углекислого газа и ионов водорода.

Реакция центральных хеморецепторов на изменения показателей внеклеточной жидкости мозга более отсрочена по сравнению с обратной связью артериальных рецепторов, так как кровь достигает центральных рецепторов только после преодоления гематоэнцефалического барьера. Поэтому основная роль в регуляции принадлежит периферическим хеморецепторам. Кроме того, нейроэндокринные тельца бронхов, иннервированные блуждающим нервом, управляя тонусом легочных

артерий, определяют альвеолярные инфузионно-перfusionные характеристики [15, 16].

Таким образом гипоксия, гиперкапния, ацидоз стимулируют дыхание. Гипероксия вызывает снижение частоты дыхательных движений (ЧДД), минутного объема дыхания, также снижается чувствительность хеморецепторов к углекислому газу. В гипероксических условиях в дотоксический период увеличивается максимальное потребление кислорода организмом. Эти изменения протекают в рамках общей тенденции экономизации метаболизма и предотвращения чрезмерного поступления кислорода в организм. На микроциркуляторном уровне происходят значительные изменения. К микроциркуляции относят кровеносное русло, образованное совокупностью прекапиллярных артериол, капилляров и посткапиллярных венул. Основная функция микроциркуляторного русла – доставка нутриентов и эвакуация продуктов метаболизма. Капилляры состоят из базальной мембранны и одного слоя клеток. Через них

непосредственно проходит обмен веществ между кровью и тканями. Важнейшими функциональными параметрами для капилляров являются проницаемость сосудистой стенки и ее площадь, тогда как для артериол – диаметр, определяющий объем кровотока.

Артериолы имеют гладкомышечный слой, позволяющий им изменять объем в определенном диапазоне. Прекапиллярные артериолы – мышечного слоя не имеют, но в местах перехода артериол в капилляры имеются скопления гладкомышечных клеток, которые способны, сокращаясь, перекрывать просвет, исполняя таким образом функцию сфинктеров. Только часть капилляров, отходящих от питающей артериолы, находится в открытом состоянии. Попеременно открываясь и закрываясь, капилляры обеспечивают питание тканей. Если бы все капиллярное русло открылось одновременно, сердце могло бы не справиться с такой нагрузкой. Поэтому перфузия в конкретных зонах обеспечена на минимально достаточном уровне с потенциалом увеличения в ответ на метаболический запрос. Венулы, несмотря на больший просвет и более слабый, нежели у артериол, мышечный слой, благодаря более низкому давлению крови также способны сокращаться.

Управление локальным кровообращением происходит посредством следующих механизмов. Быстрый – изменение диаметра артериол и тонуса прекапиллярных сфинктеров. И медленный – т.е. возникновение новых артериол и капилляров (ангиогенез) и изменение калибра существующих сосудов.

Под воздействием гипербарического кислорода возникают изменения регионарного кровотока и функции снабжаемых органов. Миокардиальный кровоток снижается под воздействием гипероксии. При этом энергетика миокарда не страдает и отмечается положительный инотропный эффект, что может быть объяснено снижением МОК и оптимизацией и экономизацией кровообращения. В дотоксическую fazu воздействия повышенного парциального давления кислорода почечный кровоток также претерпевает снижение по механизму, не зависящему от ЦНС. В этих условиях печеночный кровоток не показывает изменений. Полагают, что данное состояние объясняется тем фактом, что печеночная артерия испытывает снижение кровотока, несущего артериальную гипероксическую кровь. При этом воротная вена, содержащая кровь с меньшими парциальными давлениями кислорода, компенсирует потерю перфузии. Кровообращение скелетных мышц в покое и при физической нагрузке снижается в условиях гипероксии, а потребление кислорода в то же время может возрастать. Следует отметить, что мускулатура имеет механизмы как значительного изменения регионарного кровотока, так и объема экстракции кислорода из крови. Церебральный кровоток в условиях избыточного поступления кислорода снижается в большей степени, нежели перфузия в других локациях. Возможно, это является следствием более высокой чувствительности и зависимости от кислорода.

В большинстве органов снижение кровотока является проявлением генерализованной гипероксической вазоконстрикции, экономизирующей кровообращение и защищающей от избыточного поступления кислорода. В то же время усиление кровотока рассматривается как проявление токсического действия кислорода, развивающегося в той или иной степени – в зависимости от чувствительности ткани – во всех органах и распространяющегося на системный и организменный уровни, однако его степень варьирует от органа к органу и от

сосуда к сосуду. Выраженность вазоконстрикции пропорциональна парциальному давлению кислорода, при этом максимальный эффект развивается при давлении кислорода от 100 до 200 кПа. Выше указанного предела сужение просвета усиливается незначительно. Также степень вазоконстрикции зависит от кровотока: чем кровоток сильнее, тем больше сосудов выключается из кровоснабжения с целью снижения сатурации кислорода [10].

Более подвержены воздействию кислорода артериолы первого и второго порядка, в меньшей степени – третьего и четвертого. Сосуды диаметром более 80 мкм значительно более резистентны к вазоактивному действию кислорода. Помимо этого, кислород нарушает сосудодвигательные реакции: снижает их частоту и амплитуду, сокращаются или прекращаются периоды перфузии. Тонус сосудов регулируется в зависимости от оксигенации окружающих их тканей. Существуют значения напряжения кислорода, которые вызывают сужение сосуда или его дилатацию – таким образом ткани тонко подстраивают состояние перфузии под свои метаболические потребности. Чем выше уровень оксигенации, тем больше сосудов испытывают изменение тонуса. Кислородная вазоконстрикция реализуется посредством нескольких механизмов. Установлено, что супероксидный анион, активно продуцируемый в гипероксических условиях, связывает и снижает уровень эндотелиального гиперполяризующего фактора, а гипербарический кислород непосредственно ингибирует эндотелиальную синтазу оксида азота, подавляя сосудорасширяющий эффект. Разноуровневые механизмы защиты от избыточной оксидации эффективно регулируют поступление кислорода с целью его получения в оптимальных количествах, не вызывая недостатка – гипоксии.

Однако при исчерпании компенсаторного потенциала и накоплении избыточного количества углекислого газа развивается релаксация сосудистой стенки, осуществляющаяся через активацию эндотелиальной синтазы оксида азота и накопление моноксида азота. В дотоксическую стадию действия кислорода происходят значимые сдвиги в функционировании организма. Как уже упоминалось, возрастает активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Снижается тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы и уровень циркулирующих в крови катехоламинов. Возрастает концентрация пролактина и кортизола, что свидетельствует о смещении обмена веществ в сторону анаболизма. Снижается содержание глюкозы в крови, активируется глюконеогенез, утилизация глюкозы в митохондриях. Белковый обмен переориентируется в сторону анаболизма и синтеза. Происходит морфофункциональная стабилизация мембран эритроцитов, трансформация эхиноцитов 1-й – 3-й степени в дискоидные формы эритроцитов, что улучшает газотранспортную функцию крови вместе с интенсификацией утилизации кислорода митохондриями. Повышаются кислородные возможности организма, ликвидируется кислородный долг и увеличивается максимальное потребление кислорода. Сообщается также о снижении температуры тела, вызванном, предположительно, парасимпатическими влияниями на центр терморегуляции. Общее направление регуляции можно охарактеризовать как экономизацию деятельности, восполнение энергетических и пластических резервов, восстановление [13, 17].

В токсическую fazu происходят изменения, характерные для стрессовых состояний и отличающиеся

следующими признаками: вегетативный статус склоняется в сторону активации симпатической регуляции; возрастает уровень катехоламинов; усиливается распад белков, повышается уровень глюкозы; возрастает активность щелочной фосфатазы, концентрации ионов калия, R-белков; увеличивается продукция активных форм кислорода и нарушается проницаемость мембран клеток; развивается гемолиз эритроцитов, множится количество эхиноцитарных форм. Таким образом, включаются метаболические механизмы, характерные для стресса [18], гипоксии и гипоэргоза.

Хотя патогенез судорожной формы отравления кислородом пока изучен недостаточно, однако основные ключевые механизмы развития заболевания определены. Предрасполагающими факторами кислородной токсичности ЦНС считают: гипотермию; тяжелую физическую нагрузку; повышение содержания углекислого газа во вдыхаемой смеси, обусловленное применением водолазных дыхательных аппаратов со сравнительно большим объемом «мертвого пространства», работающих по замкнутой схеме дыхания, т.е. с повторным вдыханием газовой смеси после ее очистки от углекислого газа. По своей сути все перечисленные факторы ускоряют накопление углекислого газа в тканях организма и расширение сосудов мозга, вызывающее чрезмерное поступление кислорода и срыв компенсаторных механизмов. Кроме того, отмечены половые различия в устойчивости к токсическому действию кислорода. Это явление объясняют проконвульсивным эффектом эстрadiола (уровень которого значительно выше в женском организме), повышающего активность глутаматергических рецепторов.

Различные отделы мозга и клетки в них проявляют неодинаковую чувствительность к кислороду. Потеря сознания и судорожному приступу часто предшествуют, но не всегда и не все, симптомы, называемые предвестниками. Среди них: нарушение зрения, тошнота, нарушение вкусовой чувствительности и обоняния, изменение психического статуса, парестезии, подергивания мимических мышц и мышц конечностей. Характер этой симптоматики, а вместе с ней тахипноэ, тахикардия, увеличение МОК свидетельствуют о дисфункции ядер черепно-мозговых нервов и центров кардиореспираторной регуляции ствола мозга. Первоначальное влияние гипербарического кислорода снижает чувствительность периферических хеморецепторов и вызывает транзиторную парасимпатическую реакцию. При сохранении гипероксического воздействия это состояние сменяется выраженной симпатической эfferентацией, стимулирующей учащение дыхания и сердечных сокращений, повышение артериального давления, МОК и температуры тела [17]. Весьма значимый вклад в активацию СНС вносят периферические барорецепторы, стимулируемые повышенным артериальным давлением. Одновременно накопление углекислого газа усиливает мозговой кровоток и доставку кислорода нейронам, усугубляя перекисное окисление липидов (ПОЛ) и окислительно-восстановительный дисбаланс, вызывая таким образом деполяризацию нервных клеток и судорожный приступ.

Предполагается, что гипероксия стимулирует такие определенные нейроны, как клетки хвостатого ядра или их цепочки, чувствительные к окислительно-восстановительному стрессу, активным формам кислорода и азота, вызывая гиперполяризацию посредством нарушения транспорта ионов калия. Далее это возбуждение

передается по аксонам и синапсам, вовлекая все большее количество структур мозга и провоцируя генерализованную тонико-клоническую судорожную реакцию. Существует мнение, что кора головного мозга, лимбическая система и базальные ганглии отвечают за клонические судороги, тогда как ретикулярная формация, мост, средний мозг, а также специфические ядра гипоталамуса и таламуса вовлечены в генерацию тонического приступа. При электроэнцефалографии различных зон мозга было зарегистрировано повышение активности переднего мозга, таламуса, гипоталамуса, базальных ганглиев и ствола головного мозга. Однако в настоящее время источником судорог считают подкорковые структуры, вышедшие из-под сдерживающего контроля коры полушарий [2, 19]. Эти выводы подкрепляются сохранением судорожной активности при экстирпации коры и рассечении мозолистого тела пополам, а также данными исследования мозгового кровообращения. Иктальной активности предшествует расширение сосудов, увеличение доставки кислорода и образования активных форм кислорода и азота. Соответственно, зоны с наиболее ранним и выраженным усилением регионарного кровотока считаются ответственными за возникновение судорог [7, 20]. В первую очередь, это ствол мозга (гиппокамп, базальные ганглии и гипоталамус), далее – кора и мозжечок.

Как уже упоминалось выше, для дотоксической стадии гипероксии характерна гипогликемия, объясняемая ускорением окислительного фосфорилирования и усилением утилизации глюкозы. Ускорение фосфорилирования снижает уровень клеточного аденоzinинфосфата (АДФ) и аденоzinмонофосфата (АМФ), что, в свою очередь, снижает активность транспортера глюкозы GLUT1, отвечающего за перенос молекул глюкозы через гематоэнцефалический барьер и управляемого АМФ-активируемой протеинкиназой. Кроме того, гипербарический кислород снижает активность транспортера глюкозы GLUT 3, осуществляющего транспорт из ликвора в клетку. Таким образом, уровень глюкозы в нейронах кардинально снижается и становится сопоставимым с таковым при критических нарушениях функции ЦНС, спровоцированных инсулиновой гипогликемией. Следует учитывать, что аксоны и пресинаптические образования, не имеющие или содержащие небольшое количество митохондрий, намного более зависимы от глюкозы, чем тела нейронов, содержащие множество митохондрий, способных окислять иные виды субстрата.

Гипогликемия рассматривается как один из механизмов, провоцирующих кислородные судороги. Это предположение подтверждается снижением концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – тормозного медиатора при системной гипогликемии. Также в пользу этой версии свидетельствует то, что введение инсулина выраженно сокращает, а гипергликемия, голодание или введение кетонов – удлиняют дотоксическую фазу гипероксии [21]. Гипергликемия увеличивает содержание глюкозы в ликворе, а кетоны, заменяя ее в качестве энергетического субстрата, могут вдвое снизить потребление глюкозы мозгом при голодании. Эти же средства отдаляют электроэнцефалографические признаки дисфункции ЦНС при гипогликемии. Требуются дополнительные исследования для изучения связи гипогликемии и токсического действия кислорода.

Другой эффект гипероксии, провоцирующий гипоэнергическое состояние, заключается в накоплении окисленного внутримитохондриального никотинамида-дениндинуклеотида (НАД), связанном с нарушением

переноса электронов в дыхательной цепи. Нарушаются реакции восстановленных форм НАД, снижается утилизация аденоинтрифосфата. Помимо накопления окисленных форм никотинамидадениндинуклеотида в гипероксических условиях возрастает количество окисленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ).

Наряду с выраженным повреждающим действием свободных радикалов на белки и фосфолипиды кислород способен подавлять активность ферментов, особенно содержащих сульфогидрильную группу оксидоредуктаз, что снижает способность клетки метаболизировать избыток кислорода. Гипероксия инактивирует натрий-калиевую аденоинтрифосфатазу, регулирующую транспорт ионов и осмолярность клетки, влияющую на работу других мембранных транспортеров, а также обеспечивающую разность мембранных потенциалов и передачу нервных импульсов.

Еще одним механизмом, способствующим развитию кислородных судорог, считается снижение содержания тормозного медиатора ГАМК, развивающееся, предположительно, вследствие окисления фермента глутаматдекарбоксилазы, катализирующего реакцию образования ГАМК из глутамата – активирующего нейромедиатора. При этом резкое снижение уровня ГАМК отмечается перед судорожным приступом, а предварительное введение ГАМК увеличивает время до развития икタルной активности.

В настоящее время большинство авторов сходятся во мнении, что судорожный приступ при отравлении кислородом является результатом возникновения единичных очагов деполяризации в подкорковых образованиях с тенденцией к слиянию, вовлечению новых зон и синхронизации электрической активности, что, с учетом высвобождения из-под сдерживающего контроля корковых центров, приводит к генерализованной судорожной активности. В качестве важнейших причин рассматриваются прямое повреждающее действие кислорода на клетку, окислительный и нитрозативный стресс, нарушение функции ферментов, нейромедиаторов и ионного обмена. Весомый метаболический вклад в развитие икタルной готовности вносят гипоксия, гипогликемия и гипоэрзг [2]. Очевидно сходство кислородных тонико-клонических приступов с таковыми при эпилепсии.

Определение индивидуальной устойчивости к токсическому действию кислорода

Профилактика токсического действия кислорода и прогнозирование физиологических реакций организма людей, работающих в условиях повышенного давления газовой и водной среды или получающих оксигенобаротерапию (кислородотерапию) в барокамере, приобрела высокую значимость. При наличии сопутствующей патологии врачу-баротерапевту необходимо предотвратить пагубное влияние кислорода, сохранив его физиологические эффекты, особенно в ситуации, когда оксигенобаротерапия является методикой выбора. Для дайвера судорожный приступ в воде несет огромный риск утопления и получения тяжелейшей формы патологии – баротравмы легких (обжатие грудной клетки). В ситуациях, когда до икタルной активности не доходит, но водолаз испытывает на себе влияние токсического действия кислорода, его работоспособность критически снижается, а состояние истощения функциональных резервов сопровождает человека еще некоторое время после его спуска под воду.

У одного и того же человека индивидуальная толерантность к кислородной токсичности ЦНС может немного

варьироваться в зависимости от его функционального состояния и циркадных ритмов. Высказаны предположения, что устойчивость может зависеть от генетически обусловленной эффективности антиоксидантной системы, количества жировой ткани в организме, но достоверных подтверждений этого – нет. Имеются данные о проявлении адаптации к гипероксическому воздействию и деградации приспособительных к нему механизмов после отсутствия такого влияния в течение определенного времени, что также требует дальнейших исследований.

В настоящее время в России наиболее известна методика определения устойчивости к токсическому действию кислорода, разработанная сотрудниками Военно-медицинской академии [22]. Теоретической основой методики является факт возрастания МОК после начала токсического периода воздействия нормированной гипероксии. Оценка устойчивости имеет три градации: низкоустойчивые, среднеустойчивые и высокоустойчивые – в зависимости от времени регистрации увеличения МОК, прошедшего от начала воздействия гипербарического кислорода. Обследуемый помещается в барокамеру, в которой создается избыточное давление 0,15 кПа, и включается на дыхание чистым кислородом. Каждые 15 мин сопровождающий медицинский работник измеряет у него пульс и артериальное давление тонометром. По формуле Старра вычисляется минутный объем кровообращения. Исследование прекращается при возникновении у обследуемого жалоб на состояние здоровья – на наличие предвестников отравления или при увеличении МОК. После этого формулируется заключение.

По мнению авторов, значительными недостатками методики А.Ю.Шитова с соавторами является невысокая точность и субъективность измерений артериального давления и пульса. При использовании этой методики увеличение МОК на 1–2% от начального значения часто не отражает общей тенденции и может быть объяснено погрешностью измерений или влиянием эмоционального и термического факторов, но, тем не менее, формально служит основанием для остановки исследования и формирования неверных выводов. Аналогичная методика была предложена коллективом «ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН». Ее отличия: максимальное давление, создаваемое в барокамере – 0,2 кПа; фиксированное время экспозиции – 30 мин; две градации чувствительности к токсическому действию кислорода. Врач, сопровождающий обследуемых в барокамере, проводит измерение ЧСС и артериального давления: до их помещения в барокамеру; на 10-й, 20-й и 30-й минутах дыхания кислородом. При регистрации увеличения МОК обследуемый признается неустойчивым; в противном случае – устойчивым к кислородному отравлению центральной нервной системы.

Помимо указанного выше метода А.Ю.Шитова, идут исследования, направленные на определение степени индивидуальной устойчивости к токсическому действию кислорода посредством выполнения пероральных нагрузочных проб [22]. Их суть – прием внутрь рассчитанного, с учетом массы тела обследуемого, количества специальных растворов солей и помещение обследуемого в барокамеру для воздействия на него гипербарического кислорода. После сеанса гипербарической оксигенации в определенные промежутки времени проводятся сборы мочи с последующим исследованием экскреторной функции почек. По результатам

биохимического анализа мочи делается вывод об устойчивости к токсическому действию кислорода.

Недостатками этого подхода являются: трудоемкость проведения исследования; необходимость приобретения растворов и наличия клинической лаборатории или договора с ней, что делает невозможным проведение проб вне условий лечебной медицинской организации. Помимо этого, указанная методика не учитывает: состояние водно-электролитного баланса обследуемых до проведения проб (заболевания, индивидуальные отклонения в пределах нормы); условия проведения гипербарической оксигенации, влияющие на диурез, например, высокую температуру воздуха, усиливающую потоотделение.

Определение устойчивости к токсическому действию кислорода на основании выявления изменений в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в ходе развития стрессовой дезадаптационной реакции в ответ

на повреждающее гипероксическое воздействие возможно также при помощи методики анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР).

При переходе дотоксической фазы отравления кислородом в токсическую, характеризующуюся срывом компенсаторных механизмов, нарушением функции митохондрий и гипоэргозом, накоплением углекислого газа, активных форм кислорода, азота и изменением тонуса сосудов, происходит смена вегетативного баланса с выраженной ваготонией на доминирование симпатического отдела вегетативной нервной системы и активацией адренергической гуморальной стимуляции. Такие изменения в регуляции основных витальных функций имеют свое отражение в показателях ВСР: ожидается снижение показателей парасимпатического доминирования и увеличение показателей, свидетельствующих о напряжении регуляторных систем и повышении симпатического тонуса.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ciarlane G.E., Hinojo C.M., Stavitski N.M., et al. CNS Function and Dysfunction during Exposure to Hyperbaric Oxygen in Operational and Clinical Settings. *Redox Biol.* 2019;10:1159.
2. Смолин В.В., Соколов Г.Н., Павлов Б.Н. Водолазные спуски до 60 метров и их медицинское обеспечение. М.: Слово, 2013. 608 с. [Smolin V.V., Sokolov G.N., Pavlov B.N. *Vodolaznyye Spuski do 60 Metrov i ikh Meditsinskoye Obespecheniye* = Diving Descents up to 60 Meters and their Medical Support. Moscow, Slovo Publ., 2013. 608 p. (In Russ.)].
3. Смолин В.В., Соколов Г.Н., Павлов Б.Н. Глубоководные водолазные спуски и их медицинское обеспечение. Т.1. М.: Слово, 2003. 592 с. [Smolin V.V., Sokolov G.N., Pavlov B.N. *Glubokovodnyye Vodolaznyye Spuski i ikh Meditsinskoye Obespecheniye* = Deep-Sea Diving Descents and their Medical Support. Vol. 1. Moscow, Slovo Publ., 2003. 592 p. (In Russ.)].
4. Abel F.L., McNamee J.E., Cone D.L., et al. Effects of Hyperbaric Oxygen on Ventricular Performance, Pulmonary Blood Volume, and Systemic and Pulmonary Vascular Resistance. *Undersea Hyperb. Med.* 2000;27:2:67-73.
5. Mancardi D., Ottolenghi S., Attanasio U., Tocchetti C.G., Paroni R., Pagliaro P., Samaja M. Janus, or the Inevitable Battle Between too Much and too Little Oxygen. *Antioxid. Redox Signal.* 2022;7:972-989.
6. Calvert J.W., Cahill J., Zhang J.H. Hyperbaric Oxygen and Cerebral Physiology. *Neurol. Res.* 2007;29:132-141.
7. Cardenas D.P., Muir E.R., Huang S., Boley A., Lodge D., Duong T.Q. Functional MRI during Hyperbaric Oxygen: Effects of Oxygen on Neurovascular Coupling and BOLD fMRI Signals. *Neuroimage.* 2015;119:382-389.
8. Cardenas D.P., Muir E.R., Duong T.Q. MRI of Cerebral Blood Flow under Hyperbaric Conditions in Rats. *NMR Biomed.* 2016;29:7:961-968.
9. Neubauer B., Tetzlaff K., Staschen C.M. Cardiac Output Changes during Hyperbaric Hyperoxia. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2001;74:2:119-122.
10. Hernando A., Posada-Quintero H., Pel ez-Coca M.D., Gil E., Chon K.H. Autonomic Nervous System Characterization in Hyperbaric Environments Considering Respiratory Component and Non-Linear Analysis of Heart Rate Variability. *Comput. Methods Programs. Biomed.* 2022;214:106527.
11. Chateau-Degat M.L., Poitras J., Abraini J.H. Hemodynamic Profiles of Intubated and Mechanically Ventilated Carbon Monoxide-Poisoned Patients during Systemic Hyperbaric Oxygen Therapy. *BMC Anesthesiol.* 2013;13:1:26.
12. Kozakiewicz M., Slomko J., Buszko K. Acute Biochemical, Cardiovascular, and Autonomic Response to Hyperbaric (4-Atm) Exposure in Healthy Subjects. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2018;27:5913176.
13. Takemura A. Exposure to a Mild Hyperbaric Oxygen Environment Elevates Blood Pressure. *J. Phys. Ther. Sci.* 2022;34:5:360-364.
14. Demchenko I.T., Zhilyaev S.Y., Moskvin A.N., et al. Autonomic Activation Links CNS Oxygen Toxicity to Acute Cardiogenic Pulmonary Injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2011;300:1:102-111.
15. Demchenko I.T., Gasier H.G., Zhilyaev S.Y., et al. Baroreceptor Afferents Modulate Brain Excitation and Influence Susceptibility to Toxic Effects of Hyperbaric Oxygen. *J. Appl. Physiol.* 2014;117:5:525-534.
16. Schipke J.D., Muth T., Pepper C., et al. Hyperoxia and the Cardiovascular System: Experiences with Hyperbaric Oxygen Therapy. *Med. Gas Res.* 2022;12:4:153-157.
17. Burtscher J., Mallet R.T., Pialoux V., Millet G.P., Burtscher M. Adaptive Responses to Hypoxia and/or Hyperoxia in Humans. *Antioxid. Redox Signal.* 2022;37:887-912.
18. Семенцов В.Н., Иванов И.В. Использование нагрузочных тестов при экспертной оценке состояния здоровья и надежности труда водолазов // Мед. труда и пром. экол. 2019. Т.59. №12. С. 1000-1008 [Sementsov V.N., Ivanov I.V. Use of Stress Tests in Expert Assessment of Health Status and Work Reliability of Divers. *Meditisina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = Occupational Medicine and Industrial Ecology 2019;59:12:1000-1008 (In Russ.)].
19. Cardenas D.P., Muir E.R., Huang S., Boley A., Lodge D., Duong T.Q. Functional MRI during Hyperbaric Oxygen: Effects of Oxygen on Neurovascular Coupling and BOLD fMRI Signals. *Neuroimage.* 2015;119:382-389.
20. Hinojo C.M., Ciarlane G.E., D'Agostino D.P., Dean J.B. Exogenous Ketone Salts Inhibit Superoxide Production in the Rat Caudal Solitary Complex during Exposure to Normobaric and Hyperbaric Hyperoxia. *J. Appl. Physiol.* 2021;130:6:1936-1954.
21. Шитов А.Ю., Кулешов В.И., Макеев Б.Л. Способ определения степени устойчивости человека к гипероксической гипоксии: Патент 2417788C1 Российская Федерация МПК⁵¹ A61G 10/02 № 2009140796/14; заявл. 03.11.09; опубл. 10.05.11, Бюл. № 13. Заявитель и патентообладатель Шитов А.Ю. 3 с. [Shitov A.Yu., Kuleshov V.I., Makeyev B.L. Method for Determining the Degree of Human Resistance to Hyperoxic Hypoxia. Patent 2417788C1 Russian Federation IPC51 A61G 10/02 №.2009140796/14, declared 03.11.09, published 10.05.11, Bulletin No.13. Applicant and patent holder Shitov A.Yu. 3 p. (In Russ.)].
22. Зверев Д.П., Мясников А.А., Шитов А.Ю., Чернов В.И., Андрусенко А.Н., Кленков И.Р., Исраэлиров З.М. Физиологическое обоснование определения устойчивости водолазов к токсическому действию кислорода с помощью перворальных нагрузочных почечных проб // Морская медицина. 2020. Т.6. №3. С. 50-59 [Zverev D.P., Myasnikov A.A., Shitov A.Yu., Chernov V.I., Andrusenko A.N., Klenkov I.R., Israfilov Z.M. Physiological Justification for Determining the Resistance of Divers to the Toxic Effects of Oxygen Using Oral Renal Load Tests. *Morskaya Meditsina* = Marine Medicine. 2020;6:3:50-59 (In Russ.)].

Материал поступил в редакцию 23.01.25; статья принята после рецензирования 03.02.25; статья принята к публикации 16.06.25
The material was received 23.01.25; the article after peer review procedure 03.02.25; the Editorial Board accepted the article for publication 16.06.25