

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПЕРКАПНИЧЕСКИ-ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ОСТРОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС С ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТОКСЕМИЕЙ

© 2025 г. Ж. А. Донина¹ *

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: zdonina@mail.ru

Поступила в редакцию 08.10.2024 г.

После доработки 29.11.2024 г.

Принята к публикации 05.01.2025 г.

Тяжелая форма сепсиса (эндотоксикоз), сходная с цитокиновым штормом, усугубляется острой дыхательной недостаточностью, гипотонией, гипоксемией и гиперкапнией, что является основной причиной высокой смертности. Цель работы – исследование эффективности гиперкапнически-гипоксической тренировки (ГТТ) для купирования кардиореспираторных нарушений и повышения резистентности к острой гипоксии у крыс с ЛПС-индуцированным эндотоксикозом. Опыты проводились на наркотизированных крысах-самцах Wistar. Эндотоксикоз моделировали введением ЛПС (*Escherichia coli*) в дозе 7 мг/кг. Оценка устойчивости к гипоксии проводилась методом возвратного дыхания (ВД) с постепенным убыванием кислорода в ребризере от 21% до наступления апноэ. Исследованы 3 группы животных: I – контроль – NaCl, II – ЛПС, III – ЛПС+ГТТ. Регистрировали: показатели внешнего дыхания, среднее артериальное давление (АДср.), сатурацию (SpO₂), фракцию вдыхаемого O₂ (FiO₂) и CO₂ (FiCO₂), время наступления апноэ, количество спонтанного восстановления дыхания (аутореанимация) в постгипоксическом периоде. Группа ЛПС+ГТТ предварительно подвергалась гиперкапнически-гипоксической тренировке. С этой целью ребризер заполнялся комнатным воздухом, объем которого подбирался таким образом, чтобы в процессе дыхания животного в/из ребризера FiO₂ в течение 3 мин снижалось до 11 ± 0.5%, а FiCO₂ повышалось до 5.0 ± 0.5%, после этого крысу переключали на дыхание воздухом. Режим тренировки состоял из 3 циклов: 3 мин – ГТТ, 5 мин – нормоксия. Установлено, что максимальное снижение устойчивости к острой гипоксии наблюдалось у крыс с ЛПС, восстановление дыхания после апноэ осуществлялось в 10%, ГТТ предотвращала фатальное снижение SpO₂ и АДср., аутореанимация происходила в 100% случаев. На основании полученных данных можно сделать вывод, что комбинированное воздействие гиперкапнии и гипоксии эффективно способствует повышению резистентности к острой гипоксии у крыс с ЛПС-индуцированной эндотоксемией.

Ключевые слова: эндотоксикоз, гипоксия, гипотония, апноэ, гиперкапния

DOI: 10.31857/S0869813925030082, EDN: UGR CIS

ВВЕДЕНИЕ

Эндотоксикоз, сепсис, вызванный инфицированием грамотрицательных бактерий, в частности *Escherchia coli*, активирует гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6), простагландинов, оксида азота, транскрипционного ядерного фактора (NF- κ B), белка TLR4 и инициирует иммуновоспалительный процесс [1]. Системное воспаление, как правило, сопровождается полиорганной недостаточностью, при которой основным фактором развития органных дисфункций является нарушение транспорта кислорода и гемодинамики [2]. К жизненно важным органам-мишеням при системном воспалении относятся в первую очередь легкие и сердце. При системном воспалении развивается острая дыхательная недостаточность во многих случаях на фоне тяжелой формы сепсиса (сходной с цитокиновым штормом) и усугубляется гипоксическими состояниями, гиперкапнией [3, 4] и сердечно-сосудистыми нарушениями в виде гипотонии [5–9].

Однако известно, что диоксид углерода (CO₂), выделяемый во время дыхания, является не только побочным продуктом клеточного метаболизма, но рассматривается как мощный физиологический агент для клеточных сигнальных путей и может оказывать как защитное, так и вредоносное воздействие [10, 11]. Терапевтический эффект CO₂ (карбокситерапия) и целесообразность его применения при сердечно-сосудистых заболеваниях, нарушениях эндокринной системы, гинекологической патологии, лечебно-профилактических, восстановительных мероприятиях и др. подкреплено многократно. Подтверждены противовоспалительные эффекты гиперкапнического ацидоза, вызванного ингаляцией CO₂ у животных с повреждением легких свободными радикалами, системным сепсисом легочной инстилляцией эндотоксина, патологическим растяжением легких, тяжелой бактериальной пневмонией [12–16].

Некоторые данные, напротив, свидетельствуют о том, что вдыхание диоксида углерода вызывает воспалительную реакцию. Так, в опытах на мышах было показано, что ингаляция 5% CO₂ в смеси с 21% O₂ вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов, воспаление легких, увеличение продукции секреторного муцина 5AC (MUC5AC) и гиперреактивности дыхательных путей [17]. На этом основании можно заключить, что сведения о противовоспалительных свойствах гиперкапнии (ингибирование цитокинов) противоречивы. Остается неясным, следует ли использовать гиперкапнию в лечебном протоколе при вирусных и бактериальных инфекциях или же ее необходимо предотвращать.

На сегодняшний день также накоплен обширный материал об использовании гипоксии в лечебных целях. Доказана эффективность нормо- и гипобарических гипоксических воздействий в физиологии труда и спорта, курортологии, клинической медицине для повышения физической работоспособности и общей резистентности организма [15, 18–20]. Ранее проведенный первый этап исследования показал, что прекондиционирование умеренной гипоксией при развитии ЛПС-индуцированных септических состояний повышает устойчивость к тяжелой гипоксии, что является результатом ингибирования гипоксией провоспалительных цитокинов и активации индукции противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10) [21, 22]. Наряду с этим известно, что сочетанное влияние гиперкапнии и гипоксии обладает более мощным адаптационным воздействием на организм по сравнению с изолированной гипоксией или гиперкапнией. Это положение послужило основой для разработки нового направления – сочетанного влияния гиперкапнии и гипоксии на физиологические системы и работоспособность человека [15, 23–25]. Из этого следует, что комбинированное действие гиперкапнии и гипоксии может оказать более выраженное влияние по сравнению с изолированной гиперкапнией или гипоксией для повышения гипоксической резистентности. Вместе с тем вопрос о возможной более значимой эффективности гиперкапнической гипоксии для ингибирования воспалительной реакции при сепсисе, наиболее распространенной

причине острой дыхательной недостаточности, купирования кардиореспираторных нарушений и повышения резистентности к острой гипоксии пока остается открытым.

В связи с этим целью работы явилось исследование влияния комбинированного воздействия гиперкапнии и гипоксии на резистентность к острой гипоксии у крыс с ЛПС-индуцированным эндотоксикозом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные были получены из биocolлекции Института физиологии им. И.П. Павлова РАН и содержались в лабораторных условиях при свободном доступе к воде и пище. Опыты проведены на трахеостомированных, наркотизированных уретаном (1200 мг/кг, ООО “Вектон”, Россия) 24 крысах-самцах Вистар массой 280–300 г. Крысы случайным образом были разделены на 3 группы по 8 крыс в каждой: контрольным крысам (контроль) вводили внутривентриально 1 мл изотонического физиологического раствора, моделирование эндотоксемии проводили с помощью введения 2-й (ЛПС) и 3-й (ЛПС+ГГТ) группам раствора ЛПС (*Escherchia coli*, производство Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи, Россия) в количестве 7 мг/кг (2 мг на крысу соответственно).

Через 40 мин после регистрации фоновых значений для оценки гипоксической устойчивости крыс контрольной группы (контроль) и с ЛПС тестировали, используя модифицированный метод “возвратного дыхания” с постепенным убыванием фракции кислорода (FiO_2) и удалением избытка диоксида углерода ($FiCO_2$) в ребризере вплоть до остановки дыхания (апноэ). Вторую группу с ЛПС предварительно до оценки устойчивости к тяжелой гипоксии подвергали гиперкапнически-гипоксической тренировке (ГГТ), также используя методику возвратного дыхания. С этой целью ребризер предварительно заполнялся комнатным воздухом в количестве 100 см³, объем ребризера подбирался таким образом, чтобы в процессе дыхания в/из ребризера FiO_2 в течение 3 мин снижалось до $11 \pm 0.5\%$, а $FiCO_2$ повышалось до $5.0 \pm 0.5\%$, после этого крысу переключали на дыхание комнатным воздухом. Режим тренировки состоял из 3 циклов: по 3 мин – ГГТ, 5 мин – нормоксия.

В ходе эксперимента непрерывно регистрировали основные параметры дыхания методом пневмотахографии: дыхательный объем (ДО), частоту дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД). Насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2 , %) анализировали ветеринарным пульсоксиметром типа UT (Zoomed, Россия). Систолическое и диастолическое давление (АДс, АДд) измеряли в общей сонной артерии прямой катетеризацией сосудов, используя преобразователь давления типа ПДП-300 (Россия). Среднее АД (АДср.) рассчитывали по формуле:

$$АДср. = АДд + (АДс - АДд) / 3.$$

В процессе гипоксического тестирования в дыхательном контуре регистрировали F_iO_2 кислородным анализатором ПГК-06 (“Инсовт”, Санкт-Петербург), F_iCO_2 – многокомпонентным малоинерционным газоанализатором МАГ-6П (“Эквис”, Москва), фиксировали время наступления апноэ и количество спонтанного восстановления дыхания (аутореанимация) после гипоксического апноэ.

Обработку сигналов пневмотахограммы проводили с помощью аппаратно-программного комплекса сбора биологических данных Biograf-7 (ГУАП, Санкт-Петербург, Россия).

Для статистического анализа данных использовали программы Statistica 10.0 (Windows) и Microsoft Office Excel 2020. Полученные в экспериментах данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение данных не соответствовало нормальному, оценку достоверности различий

между группами проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Различия принимали за статистически значимые при $p < 0.05$ и $p < 0.01$. Данные на рисунках и в таблице представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1, Me, Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как следует из табл. 1, однократное введение крысам ЛПС через 40 мин вызывало стимуляцию иммунных реакций и развитие системного воспаления. Это выражалось в существенном увеличении легочной вентиляции по сравнению с базальным уровнем за счет роста ЧД и ДО, снижении SpO₂ и АДср. (табл. 1). Наблюдаемые у крыс гипервентиляция, гипоксемия и гипотония свидетельствуют об адекватности используемой нами экспериментальной модели сепсиса, поскольку являются основными клиническими проявлениями сепсиса.

Таблица 1. Медианные значения основных показателей дыхания и кровообращения у контрольных животных и с введением ЛПС в условиях нормоксии

Показатели	Контроль Me [x_{min} ; x_{max}]	ЛПС Me [x_{min} ; x_{max}]
Дыхательный объем, мл	0.9 [0.8; 1.0]	1.8 [1.5; 2.1]*
Частота дыхания, мин ⁻¹	83 [80.0; 86.0]	111 [110.7; 111.7]*
Минутный объем дыхания, мл/мин	77.5 [76.3; 78.7]	187.0 [177.2; 197.1]*
Сатурация, %	97 [96; 98]	83 [80; 86]*
Артериальное давление (ср.), мм рт. ст.	110 [105; 115]	57 [52; 62]*

Примечание. * – $p < 0.05$.

ГГТ у крыс группы ЛПС+ГГТ по мере накопления CO₂ и поглощения O₂ в ребри-зере вызвала существенное увеличение легочной вентиляции (МОД) от 187.0 [177.2; 197.1] до 374.5 [353.1; 395.5] мл/мин, преимущественно в результате роста дыхательного объема от 1.8 [1.5; 2.1] до 3.5 [3.0; 4.0] мл, на фоне незначительного учащения частоты дыхания. Переключение на нормоксическое дыхание в ходе 3-минутных циклов сопровождалось возвратом показателей к исходным значениям.

Тестирование гипоксической устойчивости обнаружило ее снижение у крыс с моделированной эндотоксемией (ЛПС), в то время как ГГТ способствовала повышению гипоксической устойчивости до уровня, сопоставимого с группой контроля. Так, если при тестировании гипоксической устойчивости по мере снижения FiO₂ у крыс контрольной группы прекращение дыхательных движений зафиксировано при FiO₂ в ребри-зере 3–4%, а у крыс с ЛПС – 7–8%, то в группе ЛПС+ГГТ – 3–3.5%, что не отличалось от контроля.

В ходе тестирования гипоксической устойчивости по мере нарастания гипоксии у всех групп исследованных животных выявлено падение АДср. (рис. 1). При этом максимально выраженная гипотония от 57 [52; 62] до 45 [44; 46] мм рт. ст. наблюдалась перед гипоксическим апноэ у крыс группы ЛПС. У крыс ЛПС+ГГТ перед гипоксическим апноэ происходила стабилизация АДср. на уровне, превышающем контрольные значения при нормоксии.

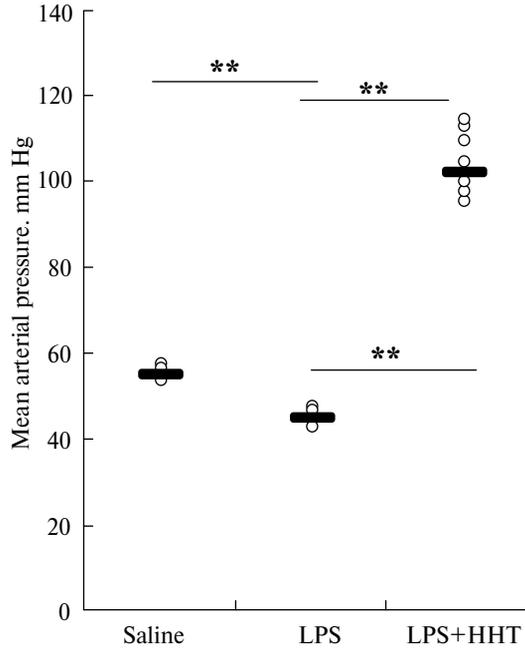


Рис. 1. Среднее артериальное давление у крыс с ЛПС-индуцированной эндотоксемией в точке гипоксического апноэ до и после гиперкапнически-гипоксической тренировки. По оси абсцисс – экспериментальные группы, по оси ординат – среднее артериальное давление. ****** $p < 0.01$.

При сопоставлении уровня насыщения артериальной крови кислородом с нарастающей гипоксией выявилось ключевое отличие в экспериментальных группах – ГГТ предотвращала фатальное снижение сатурации перед апноэ у крыс ЛПС+ГГТ по сравнению с ЛПС. SpO₂ соответствовало 91 [87; 94]%, что превышало степень насыщения у крыс без ГГТ в 3 раза, несмотря на более низкое фракционное содержание O₂ перед апноэ (рис. 2).

Важно отметить, что продолжительность постгипоксического апноэ у всех экспериментальных групп была примерно одинаковой, что составляло 25 [23; 28] с, однако было выявлено значительное различие в количестве случаев самопроизвольного восстановления дыхания. Так, если появление дыхательных движений после тяжелой гипоксии в группе контроля зафиксировано у всех животных (100%), у крыс с ЛПС только у 10% (летальность составляла почти 90%), то у крыс ЛПС+ГГТ в течение 20–30 с после остановки дыхания в 100% случаев формировалось возобновление жизнедеятельности (аутореанимация) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты второго этапа исследования продемонстрировали преимущество ГГТ для снижения негативных последствий острой дыхательной недостаточности и повышения устойчивости к острой гипоксии перед изолированной гипоксией. Если в ранее проведенном исследовании эффективность изолированного гипоксического прекодиционирования у крыс с ЛПС-индуцированной эндотоксемией выражалась повышением резистентности к острой гипоксии на 50% [22], то ГГТ повышала выживаемость септических крыс после гипоксического апноэ до 100%-ного медианного значения.

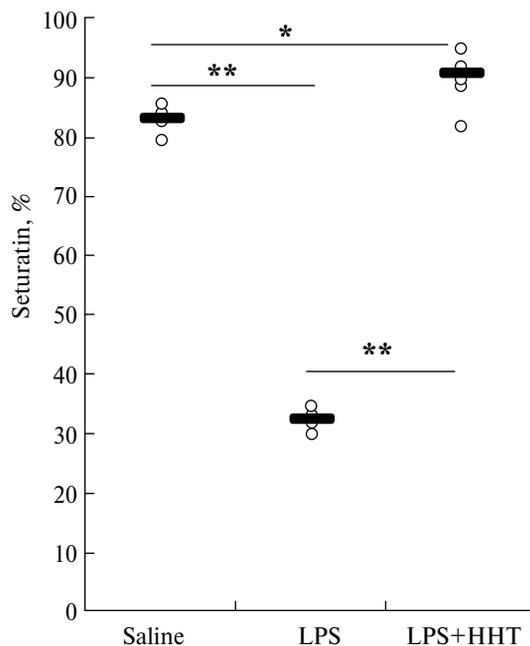


Рис. 2. Сатурация у крыс с ЛПС-индуцированной эндотоксемией в точке гипоксического апноэ до и после гиперкапнически-гипоксической тренировки. По оси абсцисс – экспериментальные группы, по оси ординат – сатурация. ** $p < 0.01$.

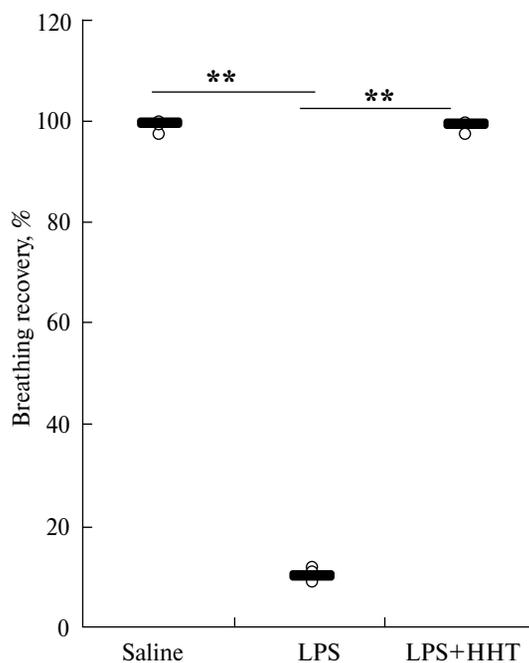


Рис. 3. Постгипоксическое восстановление дыхания у крыс с ЛПС-индуцированной эндотоксемией в точке гипоксического апноэ до и после гиперкапнически-гипоксической тренировки. По оси абсцисс – экспериментальные группы, по оси ординат – восстановление в %. ** $p < 0.01$.

Такой результат, вероятно, был обусловлен суммацией влияния гипоксии и гиперкапнии, поскольку влияние биологически активных кислорода и углекислого газа в определенных пределах усиливается, а в зависимости от их концентрации, соотношения и длительности воздействия они действуют как синергисты или антагонисты [15].

Как показали опыты с вдыханием гиперкапнической смеси, сочетанное действие гипоксического и гиперкапнического стимулов только при определенном их соотношении способно поддерживать оптимальную внутреннюю среду организма. Было установлено, что рН в пределах физиологических границ можно поддерживать при сочетанном действии гипоксии (11% O₂), способствующей в чистом виде развитию алкалоза, и гиперкапнии (5% CO₂), способной вызвать ацидоз [12]. ГГТ осуществлялась постепенным нарастанием указанных концентраций гипоксии и гиперкапнии в течение непродолжительного времени (в общей сложности 9–10 мин), что способствовало более оптимальному использованию экстренных приспособительных механизмов по сравнению с гипоксической тренировкой. Следует отметить, что легочная вентиляция при действии изолированной гипоксии возрастала на 18%, а при ГГТ на 100%, поскольку вентиляторная реакция на гипоксию при отсутствии гиперкапнического стимула мало выражена. В данном случае изменение дыхания имеет определенный физиологический смысл – увеличиваются вентиляционно-перфузионные соотношения, улучшаются легочный газообмен и эффективность газотранспортной системы в целом.

Возможное объяснение восстановления оксигенации может быть связано с компенсаторным увеличением концентрации гемоглобина в ответ на кооперативное действие гипоксии и гиперкапнии. В обоих случаях адаптация к совместному действию гипоксии и гиперкапнии возникла в результате сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, направленного на увеличение высвобождения кислорода. Помимо этого, гиперкапнический ацидоз посредством симпатoadреналовых механизмов увеличивает сердечный выброс и периферическую перфузию, что усиливает высвобождение O₂ из тканевого гемоглобина, улучшает гемодинамические параметры, сохраняет насыщение крови кислородом и замедляет развитие гипотонии [26, 27].

Обнаруженное повышение устойчивости к острой гипоксии у септических крыс после ГГТ также могло осуществляться благодаря противовоспалительным свойствам гиперкапнии. Так, при лапароскопическом моделировании сепсиса было установлено, что внутрибрюшинная инъекция CO₂ увеличивала выживаемость крыс с ЛПС-вызванным сепсисом. При этом в плазме повышался уровень противовоспалительного ИЛ-10 (IL-10) и снижался уровень провоспалительного фактора некроза опухолей (TNF-α). Показано, что сокращение летальности коррелирует со снижением уровня TNF-α, а введение рекомбинантного IL-10 увеличивает выживаемость септических животных в результате уменьшения степени воспаления [28, 29]. Снижение легочного и системного уровня TNF-α при гиперкапническом ацидозе также было обнаружено в бронхоальвеолярной жидкости после легочной ишемии/реперфузии [30]. В условиях стимуляции макрофагов ЛПС *in vitro* гиперкапническая газовая среда ингибировала секрецию фактора некроза опухолей (TNF-α) и интерлейкина (IL-1β) [31]. Гиперкапнический ацидоз оказывал противовоспалительное действие у кроликов с повреждением легких, вызванным эндотоксином [32].

Contreras с соавт. показали, что гиперкапнический ацидоз ингибирует активацию NF-κB и подавляет экспрессию белка TLR4, обеспечивающих активацию и регуляцию провоспалительных и восстановительных процессов [33].

Следует отметить, что эффект положительного влияния добавления CO₂ к гипоксическим смесям сохраняется в течение непродолжительного времени, в дальнейшем происходит суммация угнетающего действия гиперкапнии и гипоксии, приводящего к ухудшению состояния. Как было установлено в работе [34], предварительная ингаля-

ция CO_2 в течение 10 мин уменьшала вызванное ЛПС повреждение легких у мышей за счет ингибирования воспалительной реакции в легких и подавления экспрессии белка TLR4, в то время как 60-минутная ингаляция CO_2 усугубляла процесс воспаления. Следовательно, продолжительность воздействия ГТТ имеет решающее значение для применения вдыхаемого углекислого газа в целях предотвращения или ограничения повреждения легких. Из приведенных данных следует, что изолированное влияние гиперкапнии, так же как и гипоксии, ограничивает активацию иммунной системы, оказывая противовоспалительное действие при эндотоксемии.

Исходя из этого можно полагать, что эффективность ГТТ была обусловлена в первую очередь синергетическим действием гиперкапнии и гипоксии – интенсификацией газообменной функции, кровообращения и противовоспалительными свойствами.

Опубликованные в последнее время данные о сочетанном применении гиперкапнии и гипоксии касаются преимущественно механизмов нейропротекторных эффектов, способствующих формированию ишемической толерантности мозга [35]. Например, было показано, что сочетанное действие интервальной гиперкапнии и гипоксии оказывает более выраженный эффект, нежели их раздельное применение. Оценка скорости апоптоза/некроза в культурах астроцитов при перmissive гиперкапнии и нормobarической гипоксии выявила максимальный нейропротекторный эффект [36]. В условиях моделирования неонатальной гиперкапнии/гипоксии у крыс был установлен долгосрочный терапевтический эффект при лечении окситоцином в результате усиления ГАМК-ергической сигнализации [37]. Тот факт, что сведения о роли гиперкапнической гипоксии в повышении гипоксической резистентности, снижении тяжести острой дыхательной недостаточности и купировании воспалительного процесса при развитии эндотоксикоза (сепсиса, цитокинового шторма) практически отсутствуют, свидетельствует о недостаточном изучении этой проблемы.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует принципиальную возможность преимущественного ингибирования активации иммунной системы кратковременным гиперкапнически-гипоксическим воздействием, инициирующим оптимизацию сатурации, артериального давления и снижение уровня летальности в постгипоксическом периоде. На основании полученных данных можно сделать вывод, что комбинированное воздействие гиперкапнии и гипоксии более эффективно способствует повышению резистентности к острой гипоксии у крыс с ЛПС-индуцированной эндотоксемией, чем изолированное гипоксическое воздействие, и может быть использовано в терапевтических и профилактических целях.

Ограничения данного исследования

В проведенном исследовании по техническим причинам присутствуют некоторые ограничения. Дизайн эксперимента не позволяет в полной мере сопоставить реакции у экспериментальных животных, поскольку 1-я и 2-я группы не подвергались аналогичному по времени ГТТ. Для полного сопоставления текущих изменений необходимо для группы с физиологическим раствором (контроль) и с ЛПС применить респираторное воздействие атмосферным воздухом, соответствующее по продолжительности гиперкапнически-гипоксическому воздействию. В дальнейшем будут учтены недостатки протокола эксперимента, что позволит проверить выводы, сделанные в данном исследовании.

ВКЛАД АВТОРОВ

Постановка задачи, планирование эксперимента, проведение экспериментов, сбор данных и их обработка, написание и редактирование статьи – Ж. А. Д.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Настоящая работа финансировалась за счет средств бюджета государственного задания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8). Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по этике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, протокол № 08/25 от 25.06.2022 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет, об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Симбирцев АС, Толоян АА* (2015) Цитокины в лабораторной диагностике. Инфекц болезни: новости, мнение, обучение 2: 82–98. [*Simbirtsev AS, Totolyan AA* (2015) Cytokines in laboratory diagnostics. Infect diseases: news, opinion, education 2: 82–98. (In Russ)].
2. *Jacono FJ, Mayer CA, Hsieh Y-H, Wilson G, Dick T* (2011) Lung and brainstem cytokine levels are associated with breathing pattern changes in a rodent model of acute lung injury. *Respirat Physiol Neurobiol* 178(3): 429–438.
<https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.04.022>
3. *Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D* (2020) Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: Pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensiv Care Med* 46 (4): 606–618.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-05942-6>
4. *Saas P, Fan G-C* (2023) Editorial: Hypoxia and inflammation: A two-way street. *Front Immunol* 14: 1171116.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1171116>
5. *Angus DC, van der Poll T* (2013) Severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 69: 840–851.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr1208623>
6. *Ceconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A* (2018) Sepsis and septic shock. *Lancet* 392(10141): 75–87.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
7. *Yildirim F, Karaman I, Kaya A* (2021) Current situation in ARDS in the light of recent studies: Classification, epidemiology and pharmacotherapeutics. *Tuberk Toraks* 69(4): 535–546.
<https://doi.org/10.5578/tt.20219611>
8. *Ярошецкий АИ, Грицан АИ, Авдеев СН, Власенко АВ, Еременко АА, Заболотских ИБ, Зильбер АП, Киров МЮ, Лебединский КМ, Лейдерман ИН, Мазурок ВА, Николаенко ЭМ, Проценко ДН, Солодов АА* (2020) Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации “Федерация анестезиологов и реаниматологов”). *Анестезиол и реаниматол* (2): 5–39. [*Yaroshetsky AI, Gritsan AI, Avdeev SN, Vlasenko AV, Eremenko AA, Zabolotskikh IB, Zilber AP, Kirov MYu, Lebedinskii KM, Leyderman IN, Mazurok VA, Nikolaenko EM, Protsenko DN, Solodov AA* (2020) Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russ J Anaesthesiol Reanimatol* (2): 5–39. (In Russ)].
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>
9. *Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A* (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *New England J Med* 342: 1301–1308.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>

10. *Morales-Quinteros L, Camprubi-Rimblas M, Bringue J, Bos LD, Schultz MJ, Artigas A* (2019) The role of hypercapnia in acute respiratory failure. *Intensive Care Med Exp* 7: 39–50. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0239-0>
11. *Quinteros LM, Roque JB, Kaufman D, Raventos AA* (2019) Importance of carbon dioxide in the critical patient: Implications at the cellular and clinical levels. *Med Intensive* 43: 234–242. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.005>
12. *Агаджанян НА, Елфимов АИ* (1986) Функции организма в условиях гипоксии-гиперкапнии. М. Медицина. [*Aghajanyan NA, Elfmov AI* (1986). *Body functions in conditions of hypoxia-hypercapnia. Medicina. M. (In Russ)*].
13. *Chonghaile MN, Higgins BD, Costello J, Laffey JG* (2008) Hypercapnic acidosis attenuates lung injury induced by established bacterial pneumonia. *Anesthesiology* 109: 837–848. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181895fb7>
14. *Wu SY, Wu CP, Kang BH, Li MH, Chu SJ, Huang KL* (2012) Hypercapnic acidosis attenuates reperfusion injury in isolated and perfused rat lungs. *Crit Care Med* 40: 553–559. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232d776>
15. *Гридин ЛА* (2016) Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии. *Медицина* 4(3): 45–68. [*Gridin LA* (2016) *Modern ideas about the physiological and therapeutic-preventive effects of hypoxia and hypercapnia. Medicina* 4(3): 45–68. (In Russ)].
16. *Rivers RJ, Meininger CJ* (2023) The Tissue Response to Hypoxia: How therapeutic carbon dioxide moves the response toward homeostasis and away from instability. *Int J Mol Sci* 24(6): 5181–5199. <https://doi.org/10.3390/ijms24065181>
17. *Abolhassani M, Guais AP, Sasco AJ, Schwartz L* (2009) Carbon dioxide inhalation causes pulmonary inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296(4): 657–665. <https://doi.org/10.1152/ajplung.90460.2008>
18. *Колчинская АЗ, Цыганова ТН, Остапенко ЛА* (2003) Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте: Руководство для врачей. Медицина. М. [*Kolchinskaya AZ, Cyganova TN, Ostapenko LA* (2003) *Normobaric interval hypoxic training in medicine and sports: A guide for doctors. Medicina. M. (In Russ)*].
19. *Rybnikova EA, Nalivaeva NN, Zenko MY, Baranova KA* (2022) Intermittent hypoxic training as an effective tool for increasing the adaptive potential, endurance and working capacity of the brain. *Front Neurosci*: 941740. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.941740>
20. *Supriya R, Singh K, Gao Y, Tao D, Cheour S, Duteil F, Baker J* (2023) Mimicking gene–environment interaction of higher altitude dwellers by intermittent hypoxia training: COVID-19 Preventive strategies. *Biology (Basel)* 12(1): 6–21. <https://doi.org/10.3390/biology12010006>
21. *Li G, Guan Y, Gu Y, Guo M, Ma W, Shao Q, Liu L, Ji X* (2023) Intermittent hypoxic conditioning restores neurological dysfunction of mice induced by long-term hypoxia. *CNS Neurosci Therap* 29: 202–217. <https://doi.org/10.1111/cns.13996>
22. *Donina ZhA* (2024) Preconditioning with moderate hypoxia increases tolerance to subsequent severe hypoxia in rats with LPS-induced endotoxemia. *J Evol Biochem Physiol* 60(3): 1213.
23. *Алексеева ТМ, Ковзев ПД, Топузова МП, Сергеева ТВ, Трегуб ПП* (2019) Гиперкапнически-гипоксические дыхательные тренировки как потенциальный способ реабилитационного лечения пациентов, перенесших инсульт. *Артер гипертен* 25(2): 134–142. [*Alekseeva TM, Kovzelev PD, Topuzova MP, Sergeeva TV, Tregub PP* (2019) *Hypercapnic-hypoxic breathing exercises as a potential method of rehabilitation treatment of stroke patients. Arterial Hyperten* 25(2): 134–142. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-134-142>
24. *Трегуб ПП, Малиновская НА, Куликов ВП, Кузовков ДА* (2021) Гиперкапния и ее сочетание с гипоксией снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера у крыс. *Патол физиол экспер терапия* 65(2): 30–36. [*Tregub PP, Malinovskaya NA, Kulikov VP, Kuzovkov DA* (2021) *Hypercapnia and its combination with hypoxia reduce the permeability of the blood-brain barrier in rats. Pathol Physiol Exper Therapy* 65(2): 30–36. (In Russ)].
25. *Трегуб ПП* (2022) Влияние гиперкапнии и гипоксии на физиологию и метаболизм церебрального эндотелия в условиях ишемии. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108(5): 579–593. [*Tregub PP* (2022) *The effect of hypercapnia and hypoxia on the physiology and metabolism of the cerebral endothelium under conditions of ischemia. Russ J Physiol* 108(5): 579–593. (In Russ)]. <https://doi.org/10.31857/S0869813922050120>

26. Wang Z, Su F, Bruhn A, Yang X, Vincent JL (2008) Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock. *Am J Respirat Crit Care Med* 177(2): 178–183.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200706-906OC>
27. Higgins BD, Costello J, Contreras M, Hassett P, O'Tull D, Laffey JG (2009) Differential effects of buffered hypercapnia versus hypercapnic acidosis on shock and lung injury induced by systemic sepsis. *Anesthesiology* 111(6): 1317–1326.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ba3c11>
28. Hanly EJ, Fuentes JM, Aurora AR, Bachman SL, De Maio A, Marohn MR, Talamini MA (2006) Carbon dioxide pneumoperitoneum prevents mortality from sepsis. *Surg Endoscopy and Other Intervent Techn* 20: 1482–1487.
<https://doi.org/10.1007/s00464-005-0246-y>
29. Galganska H, Jarmuszkiewicz W, Galganski L (2021) Carbon dioxide inhibits COVID-19-type proinflammatory responses through extracellular signal-regulated kinases 1 and 2, novel carbon dioxide sensors. *Cell Mol Life Sci* 78: 8229–8242.
<https://doi.org/10.1007/s00018-021-04005-3>
30. Laffey JG, Honan D, Hopkins N, Hyvelin JM, Boylan JF, McLoughlin P (2004) Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respirat Crit Care Med* 169: 46–56.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200205-394OC>
31. O'Croinin DF, Nichol AD, Hopkins N, Boylan J, O'Brien S, O'Connor C, Laffey JG, McLoughlin P (2008) Sustained hypercapnic acidosis during pulmonary infection increases bacterial load and worsens lung injury. *Crit Care Med* 36: 2128–2135.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817d1b59>
32. Takeshita K, Suzuki Y, Nishio K, Takeuchi O, Toda K, Kudo H, Miyao N, Ishii M, Sato N, Naoki K, Aoki T, Suzuki K, Hiraoka R, Yamaguchi K (2003) Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced nuclear factor- κ B activation. *Am J Respirat Cell Mol Biol* 29(1): 124–132.
<https://doi.org/doi:10.1165/rcmb.2002-0126OC>
33. Contreras M, Ansari B, Curley G, Higgins BD, Hassett P, O'Toole D, Laffey JG (2012) Hypercapnic acidosis attenuates ventilation-induced lung injury by a nuclear factor- κ B-dependent mechanism. *Crit Care Med* 40(9): 2622–2630.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318258f8b4>
34. Tang S-E, Wu S-Y, S Chu S-J, Tzeng Y-S, Peng C-K, Lan C-C, Wann-Cherng Perng W-C, Huang K-L (2019) Pre-treatment with ten-minute carbon dioxide inhalation prevents lipopolysaccharide-induced lung injury in mice via down-regulation of Toll-Like Receptor 4 expression. *Int J Mol Sci* 20(24): 6293.
<https://doi.org/10.3390/ijms20246293>
35. Tregub PP, Kulikov VP, Ibrahimli I, Tregub OF, Volodkin AV, Ignatyuk MA, Kostin AA, Atiakshin DA (2024) Molecular Mechanisms of Neuroprotection after the Intermittent Exposures of Hypercapnic Hypoxia. *Int J Mol Sci* 25(7): 3665.
<https://doi.org/10.3390/ijms25073665>
36. Tregub P, Malinovskaya N, Hilazheva E, Morgun A, Kulikov V (2023) Permissive hypercapnia and hypercapnic hypoxia inhibit signaling pathways of neuronal apoptosis in ischemic/hypoxic rats. *Mol Biol Rep* 50(3): 2317–2333.
<https://doi.org/10.1007/s11033-022-08212-4>
37. O'Croinin BR, Young DA, Maier LE, van Diepen S, Day TA, Steinback CD (2024) Influence of hypercapnia and hypercapnic hypoxia on the heart rate response to apnea. *Physiol Rep* 12(11): e16054.
<https://doi.org/10.14814/phy2.16054>

The Effectiveness of Hypercapnic-Hypoxic Training to Increase Resistance to Acute Hypoxia in Rats with LPS-Induced Endotoxemia

Zh. A. Donina^{a,*}

^a*Pavlov Institute of Physiology the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

^{*}*e-mail: zdonina@mail.ru*

Severe sepsis (endotoxemia), similar to cytokine storm, is aggravated by acute respiratory failure, hypotension, hypoxemia and hypercapnia, which is the main cause of high mortality. The aim of the work is to study the effectiveness of hypercapnic-hypoxic training for the relief of cardiorespiratory disorders and increased tolerance to acute hypoxia in rats with LPS-induced endotoxemia. The experiments were conducted on anesthetized male Wistar rats. Endotoxemia was simulated by administration of LPS (*Escherchia coli*) 7 mg/kg. The assessment of resistance to hypoxia was carried out by the rebreathing method (RM) with a gradual decrease in oxygen in the rebreather from 21% to the onset of apnea. 3 groups of animals were studied: I – control – NaCl, II – LPS, III – LPS+HHT. The following parameters were recorded: external respiration, mean blood pressure (APm), saturation (SpO₂), fraction of inhaled O₂ (FiO₂) and CO₂ (FiCO₂), time of onset of apnea, the amount of spontaneous respiratory recovery (autoresuscitation) in the posthypoxic period. The LPS+HHT group was previously subjected to hypercapnic-hypoxic training. For this purpose, the rebreather was filled with room air, the volume of which was selected in such a way that during the breathing of the animal into / out of the rebreather, FiO₂ decreased to 11 ± 0.5% for 3 minutes, and FiCO₂ increased to 5.0 ± 0.5%, after which the rat was switched to breathing air. The training regime consisted of 3 cycles: 3 min – HHT, 5 min – normoxia. It was found that the maximum decrease in resistance to acute hypoxia was observed in rats with LPS, respiratory recovery after apnea was carried out in 10%, HHT prevented a fatal decrease in SpO₂ and APm, autoresuscitation occurred in 100% of cases. Based on the data obtained, it can be concluded that the combined effects of hypercapnia and hypoxia effectively contribute to increased tolerance to acute hypoxia in rats with LPS-induced endotoxemia.

Keywords: endotoxemia, hypoxia, hypotension, apnea, hypercapnia