

Вплив МІГУ-2 на газовий склад та кислотно-лужну рівновагу крові у щурів з гіпоксичною гіпоксією на тлі гіпертермії

В.Д.Лук'янчук, Н.В.Вітохіна, Д.С.Кравець, І.Й.Сейфулліна, В.М.Ткаченко

Луганський державний медичний університет, кафедра фармакології
Луганськ, Україна

Проведено аналіз впливу МІГУ-2 на кислотно-лужну рівновагу венозної крові щурів з гіпоксичною гіпоксією на тлі гіпертермії. Було встановлено, що профілактичне застосування МІГУ-2 вже через 3 години після реоксигенації запобігає зсуву кислотно-лужної рівноваги в бік ацидозу та нормалізує газообмінні процеси у щурів з гіпоксичним синдромом.

Ключові слова: гіпоксія, гіпертермія, координаційна сполука германію, кислотно-лужна рівновага крові.

ВСТУП

Кислотно-лужна рівновага (КЛР) є одним з невід'ємних параметрів гомеостазу організму, підтримка якого забезпечується відповідним транспортом кров'ю вуглекислого газу і кисню, а його порушення є тригерним механізмом багатьох патологічних змін обміну речовин [1].

Однією з ключових ланок патогенезу гіпоксії є зміни в системі газового складу крові і, як наслідок, порушення КЛР, що є результатом порушення легеневої вентиляції та дифузії газів, а також гемодинаміки [2]. Також відомо, що гіпоксичні пошкодження супроводжують більшість термінальних патологічних станів [3], тому не викликає сумнівів той факт, що дуже важливим завданням фармакотерапії є адекватна корекція гіпоксичної гіпоксії.

За результатами наших попередніх досліджень було встановлено, що координаційна сполука германію з нікотинамідом (МІГУ-2) виявляє значну протигіпоксичну активність та володіє термопротекторними властивостями,

що зробило актуальним вивчення її впливу на КЛР та газовий склад крові на тлі вищезазначеної патології [4].

Метою роботи було дослідити вплив МІГУ-2 на газовий склад та КЛР крові у щурів з гіпоксичною гіпоксією на тлі гіпертермії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження були проведені на 24 білих нелінійних щурах обох статей масою 180-200 г відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України [5] у лабораторії кафедри фармакології Луганського державного медичного університету, сертифікованій ДФЦ на предмет проведення доклінічних досліджень лікарських засобів (посвідчення №03 від 25 грудня 2008 р.).

Експериментальною моделлю слугував патологічний процес, який розвивається у тварин під впливом гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії ($t=42^{\circ}\text{C}$), що моделювали за допомогою спеціальної камери, де кисень витіснявся газоподібним азотом до 10 об. % зі швидкістю 10 л/хв. протягом 1 хвилини, а потім зі швидкістю 0,5 л/хв. протягом 8 хвилин [6].

Тварини були розподілені на чотири групи: інтактну («здорові» тварини), контрольну (гіпоксія без лікування), дослідну (гіпоксія + МІГУ-2) та референтну (гіпоксія + трентал). МІГУ-2 вводили відповідно до раніше розробленого нами дозового режиму інтрагастрально у вигляді 1% водного розчину в дозі 151,5 мг/кг за 73 хв. до моделювання патології [7]. Трентал (2% розчин) тваринам референтної групи вводили аналогічним шляхом у дозі 125 мг/кг [8].

Аналіз газів крові здійснювали у венозній крові, яку забирали гепаринізованим шприцом із стегнової вени щурів через 3 год. після реоксигенації (вилучення тварин із каме-

ри). Вимірювання проводили за допомогою цифрового аналізатора електролітів та газів крові OPTI SSA (виробництва OPTI Medical Osmetch, США).

Визначали наступні показники: pH — кислотність крові, $p\text{CO}_2$ — парціальний тиск вуглекислого газу, $p\text{O}_2$ — парціальний тиск кисню, BE — дефіцит/надлишок буферних основ, $t\text{CO}_2$ — загальну концентрацію вуглекислого газу, HCO_3^- — концентрацію карбонат-іону (фактичний), BV — суму усіх буферних основ, BEact — надлишок основ у позаклітинній рідині, BEcf — надлишок основ у клітині, stHCO_3^- — стандартний бікарбонат, stpH — стандартний іон водню, cH^+ — концентрацію іонів водню, SO_2 — насичення крові киснем (сатурацію), SO_2c — відсоток насичення киснем доступного гемоглобіну (при нормі P_{50}), O_2ct — вміст кисню на 100 мл крові, $P50\text{c}$ — парціальний тиск кисню при половинній насиченості гемоглобіну киснем.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в експерименті результати газового складу венозної крові, а також розраховані на їх основі показники наведені в табл. 1.

Особливу увагу привертає один з найбільш важливих вимірювальних показників, що ха-

рактеризує кислотно-лужний гомеостаз, — кислотність крові, оскільки зсув pH навіть на 0,1 призводить до порушень дихальної, серцево-судинної та інших систем організму [3]. Так, у групі контрольних тварин величина pH вірогідно знижується ($P < 0,05$) в порівнянні з інтактними щурами. Це можна пояснити тим, що в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії у великій кількості утворюються недоокислені продукти, які, в свою чергу, знижують ємність буферних систем крові і в результаті знижують значення pH у бік формування респіраторного ацидозу.

Слід зазначити, що в дослідній та референтній групах на досліджуваному терміні також реєструється деяке зниження цього показника в порівнянні зі здоровими тваринами, але він залишається вищим за аналогічний у контрольній групі щурів. Цікаво, що коливання досліджуваного параметра варіюють у межах 1% та не виходять за межі фізіологічної норми (для щурів $\text{pH} = 7,26\text{--}7,44$).

Таким чином, аналіз зміни лише pH крові не може дати вичерпних відповідей щодо порушень КЛР, оскільки за рахунок компенсаторних реакцій організму цей показник може залишатися в межах фізіологічної норми, навіть за наявності дисбалансу. Тому доцільно розглядати його на тлі змін інших вимірювальних та розрахункових параметрів КЛР.

ТАБЛИЦЯ 1

Вплив МІГУ-2 на газовий склад та кислотно-лужну рівновагу крові у щурів з гіпоксичною гіпоксією на тлі перегріву

Показник, що досліджується	Групи тварин			
	Інтактна (n=10)	Контрольна (n=6)	Дослідна (n=6)	Референтна (n=6)
pH (од. pH)	7,42±0,01	7,34±0,03#	7,39±0,03	7,36±0,02#
cH ⁺ (ммоль/л)	38,07±1,11	39,70±2,40	37,93±1,60	42,12±1,66
BE (ммоль/л)	3,05±0,24	-5,02±0,48#	2,25±0,28*	-1,67±0,13#
stpH (ум. од.)	7,45±0,01	7,42±0,01	7,44±0,02	7,35±0,04
pCO ₂ (мм рт.ст.)	44,00±2,56	64,57±2,37#	40,17±2,96* **	51,00±3,06*
pO ₂ (мм рт.ст.)	44,00±1,66	35,50±2,29#	49,83±1,08# **	41,00±1,48
tCO ₂ (ммоль/л)	29,12±1,06	27,77±0,96	26,47±1,88	29,58±1,32
BV (ммоль/л)	47,97±1,47	38,95±2,53#	47,43±1,40*	44,37±2,05
BEact (ммоль/л)	3,25±0,01	1,08±0,14	2,07±0,17	-2,40±0,15#
BEcf (ммоль/л)	3,32±0,31	2,07±0,22	2,58±0,21	-1,63±0,17#
HCO ₃ ⁻ (ммоль/л)	27,79±0,99	27,03±0,89	28,00±1,24	24,12±1,40
stHCO ₃ ⁻ (ммоль/л)	26,91±0,81	25,18±0,31	26,03±1,11	23,38±1,09
SO ₂ (%)	76,33±0,97	69,00±1,04#	69,50±0,89#	69,33±1,28#
SO ₂ c (%)	80,10±2,29	74,17±5,96	73,83±2,69	75,33±2,09
O ₂ ct (об. %)	6,48±2,61	10,18±3,14	11,23±3,43	7,92±3,51
P50c (мм рт.ст.)	29,53±0,39	30,32±0,48	29,42±0,51	29,00±0,73

Примітка: # — $P < 0,01\text{--}0,05$ вірогідно в порівнянні з інтактною групою; * — $P < 0,01\text{--}0,05$ вірогідно в порівнянні з контрольною групою; ** — $P < 0,01\text{--}0,05$ вірогідно в порівнянні з референтною групою.

Так, для з'ясування спрямованості та компонента зсуву КЛР виявилось доцільним дослідити $p\text{CO}_2$ та $p\text{O}_2$ у венозній крові.

Встановлено, що в крові тварин контрольної групи реєструється досить вагоме (на 32%, $P<0,01$) збільшення $p\text{CO}_2$ та вірогідне ($P<0,05$) зниження $p\text{O}_2$ (на 19,32%) у порівнянні з інтактними тваринами, що опосередковано свідчить про збільшення споживання кисню «гіпоксичними» тканинами. З урахуванням зміни рН у контролі виражена гіперкапія та гіпокемія, що розвивається, є наслідком альвеолярної гіповентиляції та може стати причиною розвитку респіраторного ацидозу, а при посиленні впливу несприятливих чинників — метаболічного ацидозу [1-3].

Безпосередній аналіз вищезазначених показників у дослідній групі дозволив встановити, що на фоні превентивного застосування вивченої германій-органічної сполуки в 1,6 разу вірогідно ($P<0,001$) знижується парціальний тиск вуглекислого газу в порівнянні з контролем, що наближається до аналогічного показника в нормі і знаходиться на рівні референтного препарату.

Окрім того у щурів, які зазнали гіпоксії та яким вводили МІГУ-2 в порівнянні з контрольною групою тварин, вірогідно ($P<0,05$) збільшується $p\text{O}_2$, що можна розцінювати як один з механізмів попередження явищ тканинної гіпоксії. Також примітним є той факт, що рівень $p\text{O}_2$ у дослідній групі вірогідно ($P<0,05-0,01$) перевищує цей показник в інтактній та референтній групах на 11% та 17,7% відповідно.

Подальше вивчення розрахункових параметрів КЛР більш детально підтвердили отримані результати. Так, незначне зниження рН крові контрольної групи підтверджується також тим фактом, що концентрація іонів водню (сН^+) у контрольній групі тварин залишається приблизно на рівні інтактних, хоча має деяку тенденцію до збільшення. При цьому в контрольній групі реєструється досить вагомий ($P<0,001$) дефіцит основ (ВЕ) у порівнянні з нормою, що є компенсаторною реакцією організму, спрямованою на регуляцію КЛР крові, що в умовах модельованої форми гіпоксії зміщується в кислу сторону, незважаючи на незначні зміни стрН .

Значення сН^+ та стрН у дослідній та референтній групах аналогічно з контролем знаходяться на рівні інтактних тварин, це і зумовлює вищенаведений рівень кислотності крові. Профілактичне застосування МІГУ-2 у порівнянні з контрольною групою вельми ефективно

усуває дефіцит основ ($P<0,01$), тобто призводить до вагшого збільшення буферних основ у порівнянні з контролем, де реєструється значний недолік останніх. Крім того за здібністю нормалізувати цей параметр КЛР МІГУ-2 перевершує трентал.

Отримані дані в повному обсязі узгоджуються з даними літератури [9, 10], згідно з якими іони водню, що утворюються в організмі, розподіляються наступним чином: 25% зв'язуються з бікарбонатною буферною системою (HCO_3^-), 25% — з гемоглобіном та 50% — з кістково-тканинною буферною системою.

На наступному етапі аналізу цікавим виявився той факт, що показник загального вуглекислого газу (тCO_2) в умовах патології, що моделюється, не має вірогідних відмінностей з відповідним показником у «здорових» тварин.

Аналогічний результат реєструється в дослідній та референтній групах — тCO_2 залишається практично незмінним, що на даному етапі досліджень свідчить про включення компенсаторних механізмів в організмі тварин.

Отримані експериментальні результати в повному обсязі узгоджуються зі зниженням в 1,23 разу в контрольній групі щурів ВВ, що підтверджує ефективне функціонування компенсаторних реакцій організму у відповідь на зміщення КЛР у бік ацидозу у тварин контрольної групи в порівнянні з інтактними щурами. Також у контрольній групі відмічається досить значне зниження показників ВЕact та ВЕcf у 3 та 1,6 разу відповідно.

Враховуючи одну з вагомих ролей нирок у реалізації механізмів підтримки рН, у тому числі в реабсорбції бікарбонату з первинної сечі та регуляції реабсорбції HCO_3^- у проксимальних канальцях у відповідь на зміну рівня $p\text{CO}_2$, а також екскрецію іонів водню, потрібно відмітити, що в умовах гіпоксії цей процес є неушкодженим, оскільки рівень HCO_3^- та величина stHCO_3^- у венозній крові тварин усіх досліджуваних груп залишається на рівні інтактних.

Застосування МІГУ-2 в умовах патології, що вивчається, сприяє нормалізації показників як загальних буферних основ, так і позаклітинних та внутрішньоклітинних буферних основ, про що свідчить нормалізація значень ВВ, ВЕact та ВЕcf .

Так, наступні параметри в досліді перевищують аналогічні в контролі: ВВ — на 17,9%, ВЕcf — на 19,8%, ВЕact — майже в 2 рази, наближаючись до рівня інтактної групи, та не поступаються показникам, зареєстрованими у референтній групі тварин.

Особливо цікавою виявилася оцінка кисневотранспортної функції крові, зокрема сатурації крові киснем. Так, результати свідчать про зниження цього показника на 9,6% ($P < 0,01$) у контролі в порівнянні з інтактними щурами. При цьому відсоток насиченості венозної крові киснем (SO_2c), який являє собою насиченість киснем при нормі P_{50} доступного гемоглобіну, залишається практично на рівні інтактної групи, що свідчить про відсутність порушень зв'язування кисню з гемоглобіном та збільшення його утилізації «гіпоксичними» тканинами.

Проте показник вмісту кисню в крові, що характеризує транспорт кисню від системи зовнішнього дихання до тканин, у контрольній групі тварин у порівнянні зі «здоровими» має тенденцію до збільшення в 1,6 разу, що вказує на компенсаторні реакції з боку кисневотранспортної системи крові.

Про відсутність будь-яких змін спорідненості гемоглобіну до кисню в умовах гіпоксичної гіпоксії свідчать однакові величини парціального тиску кисню при половинній насиченості ним гемоглобіну (P_{50c}) як у контрольній групі тварин, так і в інтактних щурів.

Таким чином, на фоні гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією розвивається компенсований респіраторний ацидоз, що узгоджується з даними літератури [11].

Сатурація в дослідній та референтній групах у порівнянні з групою контролю знаходиться практично на одному рівні, що можна розцінювати як підвищення утилізації кисню органами і тканинами в умовах наслідків гіпоксії на тлі гіпертермії, що також в повній мірі корелюється з даними, отриманими при аналізі O_{2ct} і P_{50c} .

Так, за умов застосування МІГУ-2 O_{2ct} дослідних тварин на 42,3% та 9% перевищує показник відповідно інтактної та контрольної груп, а за значеннями P_{50c} знаходиться, як і референт, на рівні норми.

Особливої уваги заслуговує той факт, що МІГУ-2 в жодному разі не поступається референтному препарату, а за показниками буферних систем крові навіть перевершує його.

ВИСНОВКИ

Профілактичне введення МІГУ-2 в умовах гіпоксичної гіпоксії на фоні гіпертермії вже через 3 год. з моменту моделювання експерименту сприяє запобіганню розвитку респіраторного ацидозу та пов'язаних із ним порушень з боку крові, що виникають як наслідок кисне-

вої недостатності. Це сприяє нормалізації всіх основних показників КЛР, що, на нашу думку, пов'язано зі збереженням ефективного функціонування захисно-адаптаційних механізмів, регуляції кислотно-лужного гомеостазу організму за умов гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Джабарова Д.Р. Кислотно-основное состояние у крыс с различной резистентностью к гипоксии при экспериментальном стенозе трахеи / Д.Р.Джабарова, Х.Я.Каримов // Фармацевтический журнал. — 2002. — №1. — С. 110-113.
2. Хорошаш А.Н. Влияние ингибитора АПФ мо-експрила на газовый состав и кислотно-основное состояние у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом / А.Н.Хорошаш, Т.З.Сейсенбеков, Р.С.Досмаганбетова // Кардиология. — 2009. — №2. — С. 14-16.
3. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А.Рябов. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.
4. Лукьянчук В.Д. Скрининг потенциальных антигипоксантов с термопротекторными свойствами в ряду координационных соединений германия с различными биолгандами / В.Д.Лукьянчук, Н.В.Витохина, И.И.Сейфуллина [и др.] // Украинський журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. — 2008. — Т.4, №9. — С. 120-123.
5. Дослідження лікарських засобів: метод. рек. / Під ред. член.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2002. — 567 с.
6. Савченкова Л.В. Експериментальне обґрунтування шляхів лікарської профілактики гіпоксії замкнутого простору в нагріваючому мікрокліматі: Автореф. дис. ... д.мед.н. / Л.В.Савченкові. — К., 1999. — 35 с.
7. Витохина Н. Разработка режима дозирования германий-органического соединения с никотиномидом (МИГУ-2) в условиях гипоксии с гипертермией: III Міжнародна наук.-практ. конференція «Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я». Березень, 2009 / Н.Витохина. — Луганськ, 2009. — С. 15.
8. Белоусова І.П. Патогенетичне обґрунтування фармакокорекції гіпоксичного синдрому похідними ксантину: Автореф. дис. ... к.мед.н. / І.П. Білоусова. — Одеса, 2000. — 20 с.
9. Жалко-Титаренко В.Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии / В.Ф.Жалко-Титаренко. — К.: Здоров'я, 1989 — 200 с.
10. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / А.П.Зильбер. — М.: Медицина, 1984.
11. Vijaya Sekaran D. Arterial blood gas analysis in clinical practice / D.Vijaya Sekaran, L.Subramanyam, A.Balachandran // Indian Pediatrics. — 2001. — Vol. 38. — P. 1116-1128.

В.Д.Лукьянчук, Н.В.Витохина, Д.С.Кравец, И.И.Сейфуллина, В.Н.Ткаченко. Влияние МИГУ-2 на газовый состав и кислотно-основное равновесие крови у крыс с гипоксической гипоксией на фоне гипертермии. Луганск, Украина.

Ключевые слова: гипоксия, гипертермия, координационное соединение германия, кислотно-основное равновесие крови.

Проведен анализ влияния МИГУ-2 на кислотно-основное равновесие венозной крови крыс с гипоксической гипоксией на фоне гипертермии. Установлено, что профилактическое применение МИГУ-2 уже через 3 ч после реоксигенации предупреждает сдвиг кислотно-основного равновесия в сторону ацидоза и нормализует газообменные процессы у крыс с гипоксическим синдромом.

V.D.Lukyanchuk, N.V.Vitokhina, I.I.Seifullina, V.N.Tkachenko. The effects of MIGU-2 on blood gases and acid-base balance of blood in rats with hypoxic hypoxia and hyperthermia. Lugansk, Ukraine.

Key words: hypoxia, hyperthermia, coordinative germanium compound, blood acid-base balance.

Effects of MIGU-2 on blood gases and acid-base balance of venous blood in rats with hypoxic hypoxia and hyperthermia have been studied. It was founded that preventive usage of MIGU-2 prevents acid-base imbalance in three hours after reoxygenation and regulates gas metabolism in rats with hypoxic syndrome.

Надійшла до редакції 10.06.2010 р.