

Ключевые слова: гипертермия; сродство гемоглобина к кислороду; кривая диссоциации оксигемоглобина

М. В. Борисюк, В. В. Зинчук

СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДОТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ ПРИ ГИПЕРТЕРМИИ У КРОЛИКОВ

Кафедры нормальной физиологии (зав. — проф. И. К. Жмакин) и биофизики (зав. — проф. М. В. Борисюк) Гродненского медицинского института

Представлена акад. АМН СССР К. В. Судаковым

При исследовании механизмов, обеспечивающих соответствие между потребностью организма в кислороде и его потреблением в процессе развития экзогенной гипертермии, основное внимание уделяли исследованию кровообращения и дыхания [1, 3]. Изучение кислородотранспортной функции (КТФ) крови сводилось к определению напряжения (PO_2) и содержания (CO_2) кислорода, степени насыщения артериальной и венозной крови кислородом (SO_2) [1, 10]. Сродство гемоглобина к кислороду при гипертермии фактически не определяли, хотя в ряде работ [1, 2, 10] и обсуждались возможное положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) и влияния факторов, обуславливающих ее смещение при этом. Еще менее изучен вопрос о состоянии КТФ крови организма в первые часы после прекращения теплового воздействия.

Цель настоящего исследования — определение показателей, характеризующих КТФ смешанной венозной крови, в том числе сродства гемоглобина к кислороду (P_{50}), в разные фазы гипертермии.

Методика исследования. Экзогенную гипертермию моделировали на 25 беспородных разнополых кроликах массой 2,5—3,5 кг. Под эфирным наркозом через яремную вену вводили катетер в правое предсердие. Положение катетера контролировали после опыта на вскрытии животного. Через 1 ч после выхода кролика из наркоза у него измеряли ректальную температуру и брали исходную пробу крови. Животных помещали в термоизолированную камеру, в которую подавали горячий воздух, двигательную активность их при этом не ограничивали. Перегревание осуществляли в режиме управляемой гипертермии: в течение 30—45 мин температуру тела повышали до 42°C, а затем поддерживали ее на данном уровне на протяжении 30—45 мин, после чего животное удаляли из камеры. Ректальную температуру регистрировали с помощью электротермометра УТ-1, который периодически калибровали. Повторные исследования смешанной венозной крови осуществляли в кон-

це воздействия горячего воздуха, через 1 и 4 ч после его прекращения. В образцах крови на микрогазоанализаторе фирмы «Rodimeter» измеряли PO_2 , напряжение углекислого газа (pCO_2) и pH. Кроме этих показателей, полярометрически определяли кислородную емкость (KO), S_{vO_2} и P_{50} , т. е. PO_2 при SO_2 равной 50%. S_{vO_2} рассчитывали по приросту PO_2 в пробе крови известного объема после вытеснения кислорода из оксигемоглобина 0,33% раствором красной кровяной соли [14]. Таким же способом определяли KE , предварительно осуществив полное насыщение крови кислородом. По соотношению S_{vO_2} : KE рассчитывали S_{vO_2} [15]. Показатель P_{50} определяли методом смешивания [15]. Для этого пробу крови разделяли на две равные части (по 0,6—1 мл) и помещали в термостатируемые сатураторы, в один из которых поступала оксигенирующая увлажненная газовая смесь (94,5% O_2 и 5,5% CO_2), в другой — деоксигенирующая (94,5% N_2 и 5,5% CO_2). После оксигенации и деоксигенации ($PO_2 < 1$ мм рт. ст.) разделенные части крови смешивали в термостатируемом шприце в равных соотношениях и определяли PO_2 , которое в первом приближении при этих соотношениях оксигенированной и деоксигенированной проб крови равнялась P_{50} . Точное значение S_{vO_2} находили по формуле [15] и использовали для расчета P_{50} . При определении стандартного P_{50} (pH 7,4, PCO_2 40 мм рт. ст. и температуре 37°C) константу Бора принимали равной 0,48, являющейся средней между крайними вариантами, описанными в литературе для гемоглобина кролика [8, 9]. PO_2 , PCO_2 , pH и P_{50} приводили к значениям температуры тела животного, используя соответствующие коэффициенты [12]. Концентрацию 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ) определяли по методу [7]. Положение КДО при стандартных и реальных значениях pH, PCO_2 и рассчитывали по данным P_{vO_2} и S_{vO_2} [12]. Кроме этих опытов, проведены исследования *in vitro*, в которых пробы крови, взятые от 12 кроликов, инкубировали 15, 30, 45 и 60 мин при температуре 42°C. После этого определяли P_{50} и концентрацию 2,3-ДФГ методами, указанными выше. Полученные данные статистически обрабатывали методом непрямых и прямых разностей.

Результаты исследования. Приведенные в табл. 1 показатели кислотно-щелочного состояния до и после действия горячего воздуха демонстрируют развитие респираторного алкалоза и сопутствующего ему метаболического ацидоза. Такая двухфазная картина изменений кислотно-щелочного состояния характерна для организма, подвергнутого перегреванию [10]. Выраженность метаболического компонента свидетельствует о преобладании в организме анаэробных процессов. Однако, несмотря на развивающуюся гипоксию, P_{vO_2} при реальном значении температуры крови к концу действия горя-

Показатели КТФ крови и кислотно-щелочного состояния до и после перегревания ($M \pm m$, $n = 25$)

Показатель	До перегревания	К концу действия перегревания	После перегревания	
			через 1 ч	через 4 ч
Концентрация гемоглобина, г/л	107,8±3,1	102,9±3,7	96,7±3,2*	93,5±3,0*
P_{vO_2} при 37 °С, мм рт. ст.	34,7±1,25	26,34±0,88*	27,35±0,89*	33,38±1,34
P_{vO_2} при t крови, мм рт. ст.	38,7±1,17	36,8±0,93	34,3±1,36*	39,2±1,55
S_{vO_2} , об. %	7,06±0,42	5,21±0,53	5,25±0,64	6,77±0,61
КЕ, об. %	14,79±0,54	13,76±0,43	12,65±0,52	12,39±0,61
S_{vO_2} , %	47,74±1,51	37,84±1,61*	41,53±1,43	54,67±1,17*
pH при 37 °С, ед.	7,336±0,039	7,379±0,061	7,290±0,041*	7,278±0,058*
pH при t крови, ед.	7,309±0,012	7,297±0,016	7,231±0,017*	7,248±0,016*
P_{vCO_2} при 37 °С мм рт. ст.	36,7±0,78	30,1±0,73*	30,2±0,77*	34,1±0,51*
P_{vCO_2} при t крови, мм рт. ст.	40,2±0,83	38,1±1,06	35,5±1,20*	38,1±0,72*
Дефицит буферных оснований, мэкв/л	-5,55±0,80	-6,54±0,93	-11,56±0,94*	-10,59±0,82*
Стандартный бикарбонат, мэкв/л	19,84±0,69	19,27±0,84	15,81±0,72*	16,67±0,71*

Примечание. Здесь и в табл. 2: звездочка — статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными, t — температура.

Таблица 2

Изменение P_{50} и концентрации 2, 3-ДФГ до и после перегревания ($M \pm m$)

Показатель	До перегревания	К концу действия перегревания	После перегревания	
			через 1 ч	через 4 ч
P_{50} при pH 7,4, мм рт. ст., PCO_2 40 мм рт. ст. и 37 °С ($n = 25$)	32,4±0,47	29,2±0,51*	28,4±0,48*	28,6±0,47*
P_{50} , мм рт. ст. при pH крови, PCO_2 40 мм рт. ст. и 37 °С ($n = 25$)	36,0±0,57	38,8±0,69*	32,5±0,57*	32,4±0,59*
P_{50} , мм рт. ст. при pH и t крови, PCO_2 40 мм рт. ст. ($n = 25$)	39,9±0,65	43,5±0,79*	40,4±0,85	38,3±0,66
P_{50} , мм рт. ст. при реальных pH, PCO_2 и t ($n = 25$)	39,1±0,64	42,7±0,75*	38,9±0,79	37,1±0,61*
2, 3-ДФГ, ммол/мл эр. ($n = 12$)	6,31±0,69	4,13±0,62*	3,54±0,59*	4,5±0,44*

чего воздуха и через 4 ч после его прекращения существенно не менялся (см. табл. 1). К концу теплового воздействия S_{vO_2} и C_{vO_2} уменьшались на $10,10 \pm 1,161\%$ ($p < 0,01$) и $1,85 \pm 0,53$ об. % ($p < 0,05$), через 1 ч после его прекращения — на $6,21 \pm 1,43\%$ ($p < 0,01$) и $1,81 \pm 0,64$ об. % ($p < 0,05$) соответственно, свидетельствуя о повышении потребления тканями кислорода из крови. К 4-му часу S_{vO_2} , C_{vO_2} возрастали до $54,67 \pm 2,17\%$ и $6,77 \pm 0,61$ об. %. Подобные соотношения между C_{vO_2} и P_{vO_2} смешанной венозной крови указывают на изменение P_{50} . Проведенные исследования (табл. 2) показали, что при реальных условиях циркуляции крови, т. е. при ее температуре, pH и PCO_2 , P_{50} повышалось к концу теплового воздействия на $3,6 \pm 0,84$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Причем это уменьшение P_{50} отмечалось при уменьшении PO_2 на $2,1 \pm 0,81$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и практически неизменившемся pH. Следовательно, увеличение P_{50} обусловлено главным образом повышением температуры (рис. 1). Значение P_{50} , приведенное к $t = 37$ °С, pH 7,4 PCO_2 40 мм рт. ст. оказалось на $13,5 \pm 0,9$ мм рт. ст. меньше реального и на $3,2 \pm 0,8$ мм рт. ст. соответствующего этим стан-

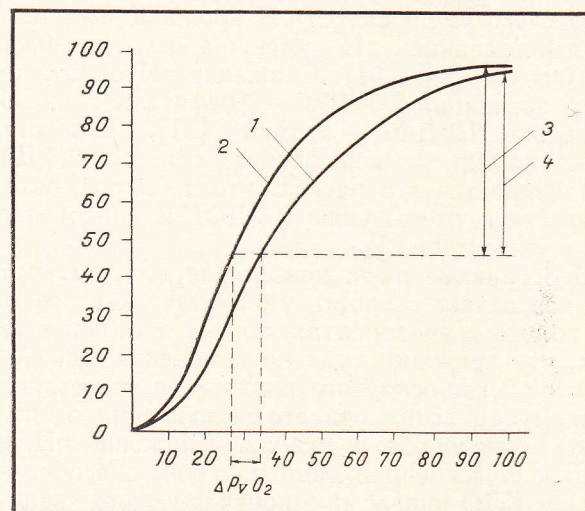


Рис. 1. Кривые диссоциации оксигемоглобина, рассчитанные по уравнению Хилла по данным средних значений P_{50} и артериовенозная разница в содержании кислорода к концу действия перегревания при реальных (1, 4) и стандартных (2, 3) значениях pH, PCO_2 и температуры.

ΔPO_2 — приращение PO_2 в крови за счет увеличения температуры. Здесь и на рис. 2, по оси абсцисс — PO_2 (в мм рт. ст.), по оси ординат — S_{vO_2} (в %).

Изменение рН, P_{50} и концентрации 2,3-ДФГ в различные сроки инкубации крови при температуре 42°C ($M \pm m$; $n = 12$)

Показатель	Контроль	Время инкубации, мин			
		15	30	45	60
рН, ед.	$7,191 \pm 0,013$	$7,217 \pm 0,016$	$7,163 \pm 0,014^*$	$7,167 \pm 0,013^*$	$7,142 \pm 0,016^*$
P_{50} , мм рт. ст. при рН крови, PCO_2 40 мм рт. ст. и 37°C	$43,6 \pm 1,83$	$42,7 \pm 2,16$	$41,0 \pm 1,64$	$41,7 \pm 1,99$	$40,4 \pm 1,63$
P_{50} , мм рт. ст. при рН 7,4, PCO_2 40 мм рт. ст. и 37°C	$34,3 \pm 0,40$	$33,9 \pm 0,54$	$31,4 \pm 0,57^*$	$31,1 \pm 0,26^*$	$30,27 \pm 0,26^*$
2,3-ДФГ, ммоль/мл эр.	$6,89 \pm 0,45$	$6,04 \pm 0,72$	$4,89 \pm 0,51^*$	$4,69 \pm 0,63^*$	$4,25 \pm 0,60^*$

Примечание. Звездочка — статистически достоверные различия по сравнению с данными контроля.

дартным условиям в исходном состоянии. Таким образом, к концу воздействия горячего воздуха P_{50} при стандартных условиях снижается, что подтверждается данными об уменьшении в эритроцитах концентрации 2,3-ДФГ, модулятора кислородсвязывающих свойств гемоглобина [6], зависящего от состояния метаболизма в эритроцитах.

Инкубация крови кроликов при температуре 42°C (табл. 3) также привела к снижению P_{50} . P_{50} уменьшалось, начиная с 30-й минуты инкубации, и разница между исходным значением и его величиной на 60-й минуте инкубации достигла $4,1 \pm 0,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). При этом обратно пропорционально срокам инкубации уменьшалась концентрация 2,3-ДФГ (см. табл. 3).

Опыты *in vitro* позволяют в какой-то мере предположить механизм влияния температуры на P_{50} при перегревании эритроцитов. При этом с увеличением температуры возрастает скорость гликолитических процессов в эритроцитах, вследствие чего уменьшается рН крови. К 60-й минуте перегрева рН уменьшалось на $0,05 \pm 0,004$ ед. ($p < 0,01$). Снижение рН способствовало активации 2,3-ДФГ — фосфатазы и ингибированию 2,3-ДФГ — мутазы [11]. Вследствие этого наряду с уменьшением синтеза 2,3-ДФГ увеличивается его распад, что в итоге может привести к уменьшению 2,3-ДФГ и, следовательно, к увеличению P_{50} .

В организме из-за повышения его температуры возрастает скорость метаболических реакций не только в эритроцитах, но и в остальных тканях, что приводит, судя по изменению показателей кислотно-основного равновесия, к метаболическому ацидозу, свидетельствующему о недостатке кислорода в тканях. Снижение рН, наряду с повышенной температурой, способствует сдвигу КДО вправо и, в конечном счете увеличению концентрации восстановленного гемоглобина, что, по данным [4], должно приводить к интенсификации гликолиза в эритроцитах и наработке 2,3-ДФГ. Однако этот механизм не срабатывает и концентрация последнего снижается, что свидетельствует, очевидно, о существенных нарушениях обмена этого лиганда в эритроцитах при гипертермии и, возможно, его взаимоот-

ношений с гемоглобином. Известно, что при подщелачивании и увеличении температуры P_{50} к 2,3-ДФГ уменьшается [5, 13].

Оценивая факт увеличения P_{50} в обеспечении кислородом организма животных, перенесших гипертермию, следует подчеркнуть, что это не способствует лучшей отдаче кислорода тканям. Поступление кислорода в ткани в этом случае достигается не в результате метаболической модификации свойств гемоглобина на уровне эритроцитов, а за счет влияния повышенной температуры и эффекта Бора. Анализ КДО (рис. 2) показывает как изменяется артериовенозная разница в содержании кислорода в протекающей крови на различных стадиях эксперимента. Увеличению артериовенозной разности в содержании кислорода в период перегрева способствует повышение температуры, при которой отмечаются существенные метаболические нарушения, в том числе и в эритроцитах. Эти изменения в последующем на фоне нормальной температуры уменьшают способность крови деоксигени-

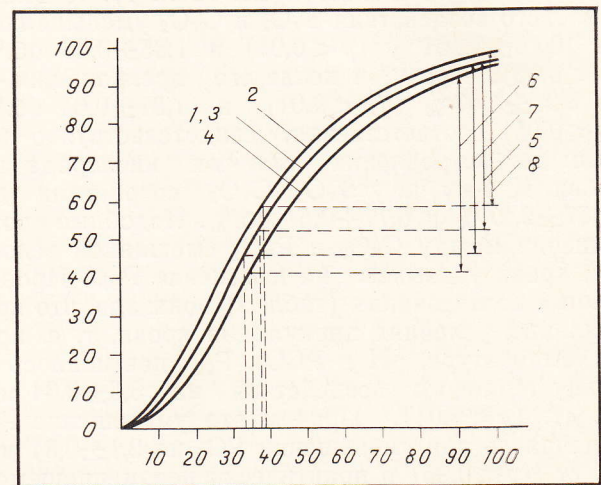


Рис. 2. Кривые диссоциации оксигемоглобина, рассчитанные по уравнению Хилла по данным средних значений P_{50} при реальных значениях рН, PCO_2 и разной температуре. 1 — исходная температура; 2 — температура к концу действия перегрева; 3 — через 1 ч после его прекращения; 4 — через 4 ч после его прекращения; 5, 6, 7, 8 — артериовенозная разница в содержании кислорода при соответствующих стадиях гипертермии.

роваться и не способствуют дефицита кислорода, образовавшегося при гипертермии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко Ю. Д. Состояние системы кровообращения и дыхания при гипертермии: Дис... канд. биол. наук. — Минск, 1973.
2. Ле Ван Нгу, Кеериг Ю. Ю. // Физиол. журн. СССР. — 1980. — Т. 66, № 6. — С. 908—913.
3. Султанов Ф. Ф. Гипертермия: Компенсация и недостаточность. — Ашхабад, 1978.
4. Asakura M., Sato J., Minakomi S., Yoshikowan H. // J. Biochem. (Tokyo). — 1966. — Vol. 5. — P. 524—526.
5. Benesch R. E., Benesch R. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1967. — Vol. 26. — P. 162—167.
6. Benesch R. E., Benesch R. // Fed. Proc. — 1970. — Vol. 29. — P. 1101—1104.
7. Dyce B. J., Bessman S. P. // Arch. environm. Hlth. — 1973. — Vol. 27. — P. 112—115.
8. Hilpert P., Eleishmann R. G., Kempe D., Barteis H. // Amer. J. Physiol. — 1963. — Vol. 205. — P. 337—340.
9. Kiwull-Schone H., Gartner B., Kiwill P. // Pflügers Arch. — 1987. — Vol. 408. — P. 451—457.
10. Maskrey M., Hales J. R. S., Fawcett A. A. // J. appl. Physiol. — 1981. — Vol. 50. — P. 315—319.
11. Rapoport I., Rapoport G. A., Rapoport S. M. // Acta biol. med. germ. — 1978. — Vol. 37. — P. 393—401.
12. Severinghaus J. W. // J. appl. Physiol. — 1966. — Vol. 21. — P. 1108—1116.
13. Verder C. H., Garby L. // Biochemie. — 1972. — Vol. 54. — P. 613—617.
14. Volter F., Herigault R. // J. Physiol. (Paris). — 1972. — Vol. 65. — P. 174A.
15. Wilson R. M. D., Laver M. B. // Anesthesiology. — 1972. — Vol. 37. — P. 112—126.

Поступила 08.07.88

THE OXYGEN TRANSPORTING PROPERTIES OF THE RABBIT BLOOD IN HYPERTHERMIA

M. V. Borisyyuk, V. V. Zinchuk

Grodno, Medical Institute

After 30-min or longer incubation of rabbit blood under 42°C the blood O₂ affinity was increased. During governed hyperthermia of conscious rabbits P_{O₂}, pH and the oxygen content in the mixed venous blood were decreased. Similar events were observed after 1 hour from the ceasing of hyperthermia. In the real blood circulation the oxygen affinity of haemoglobin was decreased because of the higher temperature. But after the recalculation of P₅₀ to the standard conditions (t=37°C, pH 7,4, P_{CO₂}=40 Torr) its value was below the initial one by 4,0±0,68 Torr. The mechanism of the increase of the oxygen affinity of haemoglobin is discussed.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

УДК 616.12-008.48-02:616.127-005.8]-06:616.124.3-007.61]-092.9

Ключевые слова: инфаркт миокарда; сердечная недостаточность; гипертрофия правого желудочка сердца; антиоксидант дибунол

Л. А. Конорев

ИНФАРКТ МИОКАРДА У КРЫС: ГИПЕРТРОФИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА КАК КРИТЕРИЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Кафедра фармакологии (зав. — проф. В. В. Пичугин) Курского медицинского института

Представлена акад. АМН СССР А. Д. Адо

Известно, что развитие экспериментального инфаркта миокарда (ИМ) у крыс сопровождается увеличением массы сердца в основном за счет правого желудочка (ПЖ), тогда как масса ЛЖ сердца изменяется незначительно [8—10]. Цель данного исследования изучить взаимосвязь между нарушением сократимости миокарда ЛЖ и развитием гипертрофии ПЖ сердца при окклюзии коронарной артерии у крыс. Для коррекции кардиодинамики при ИМ был использован антиоксидант дибунол, который предотвращал депрессию сократимости при ишемии миокарда в

эксперименте [5] и улучшал параметры сократимости сердечной мышцы у больных ИМ [2].

Методика исследования. Работа выполнена на 112 крысах-самцах линии Вистар массой 220—300 г. ИМ вызывали высокой перевязкой передней нисходящей ветви левой коронарной артерии [3]. На 3, 7, 15 и 30-е сутки после окклюзии коронарной артерии животных забивали, определяли размер ИМ [10], производили раздельное взвешивание ПЖ и свободной стенки ЛЖ сердца с межжелудочковой перегородкой. Определяли желудочковый индекс (ЖИ) как отношение массы ПЖ к массе ЛЖ сердца [6]. Показателем гипертрофии ПЖ служило увеличение ЖИ более чем на 3σ по сравнению с интактными крысами [7]. В экспериментах с 30-суточным ИМ перед забоем у части животных определяли сократимость ЛЖ в состоянии относительного покоя, после введения норадреналина гидротартрата (1 мкг/мг в вену) и при создании максимальной нагрузки сопротивлением путем пережатия аорты на 30 с. Функциональные пробы выполняли под этиминал-натриевым наркозом (40 мг/кг внутривенно) при вскрытой грудной клетке и искусственном дыхании. Регистровали систолическое и конечное диастолическое давление (СД и КДД) в ЛЖ, максимальную скорость его нарастания (+dp/dt_{max}) и падения (—dp/dt_{max}). Выполнены