

**ВЕСТНИК
СМОЛЕНСКОЙ
ГОСУДАРСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

2005. No 3.

1920-2005



СМОЛЕНСК 2005

Вестник Смоленской государственной медицинской академии. Медико-биологический выпуск.

Редакторы выпуска В. А. Правдивцев, Н. Ф. Фаращук.

Смоленск: Изд-во СГМА, 2005. – №3, 100 с.

Электронные версии избранных работ настоящего выпуска журнала, отмеченных *, размещены в Интернете на web-сайте: www//smolensk.ru/user/SGMA – “Математическая морфология и системология”.

Главный редактор

В. Г. ПЛЕШКОВ

Редакционная коллегия:

Р. С. Богачев, А. И. Борохов, М. Н. Гомончук, Е. И. Зайцева, А. Н. Иванян, С. А. Касумьян, Л. В. Козлова, С. Б. Козлов, В. А. Милягин, О. В. Молотков, Л. П. Нарезкина (отв. секретарь), С. С. Никулина, В. А. Правдивцев, А. С. Соловьев, Н. Ф. Фаращук, А. Г. Шаргородский

Адрес редакции – 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28, тел. (0812) 55-02-75,

Факс: (0812) 52-01-51, E-mail: admuusgma@sci.smolensk.ru

ВОЗМОЖНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ

В. В. Зинчук, О. А. Балбатун, Н. В. Зинчук

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

Целью данной работы является изучение эффекта верапамила, амлодипина, лозартана на сродство гемоглобина к кислороду и деформируемость эритроцитов. Лозартан, как и верапамил, повышал сродство гемоглобина к кислороду, а амлодипин, наоборот, уменьшал. Инкубация крови с верапамилом не изменяла значение индекса деформируемости эритроцитов, а амлодипин и лозартан увеличивали на 25,8 % ($p < 0,05$) и 19,4 % ($p < 0,02$), соответственно, что отражает улучшение микрореологических свойств крови. Проведенные исследования позволили установить возможность изменения кислородсвязывающих свойств крови путем фармакологической коррекции данными препаратами, что важно для формирования адекватного кислородного потока в ткани.

Кислородтранспортная функция крови (КТФ) обеспечивает оксигенацию тканей. Среди различных её составляющих важными являются сродство гемоглобина к кислороду (СГК) и деформируемость эритроцитов, нарушение которых лежит в генезе многих патологических процессов. СГК является важным фактором, определяющим доставку кислорода в ткани [5]. Одним из перспективных направлений решения проблемы фармакотерапии гипоксических состояний является разработка методов неингаляционной оксигенотерапии, основанной на регуляции сродства гемоглобина к кислороду [2]. Его изменение является важным фактором компенсации кислородной недостаточности при различных патологических состояниях, а также лежит в основе процессов адаптации к гипоксии. По-видимому, увеличение $p50$ выше физиологических значений благоприятствует оптимальному транспорту кислорода к тканям в условиях нормоксии или умеренной гипоксии. Показан эффект антагонистов кальция на кислородсвязывающие свойства крови [2]. В связи с изложенным представляется важным поиск и разработка различных фармакологических и иных путей коррекции КТФ крови для улучшения кислородного обеспечения тканей.

Цель данной работы заключается в изучении эффекта верапамила, амлодипина, лозартана на СГК и деформируемость эритроцитов.

Материал и методы исследования. Для забора смешанной венозной крови кроликам, в условиях наркоза через *v. jugularis externa* в правое предсердие вводили катетер и фиксировали его несколькими узловыми швами. Исследуемые пробы крови забирались в предварительно охлажденный и промытый гепарином шприц (50 ЕД на мл). Влияние фармакологических препаратов на КТФ крови проводили в опытах *in vitro*. К пробе крови (объем 5 мл) добавляли в каждой отдельной серии 0,1 мл 0,9% раствора NaCl, содержащего верапамил в дозе 400,0 нг/мл, амлодипин в дозе 50,0 нг/мл, лозартан в дозе 50,0 нг/мл, либо только 0,1 мл 0,9% раствора NaCl (контроль), после чего проводили инкубацию образцов крови в водяной бане при температуре 37°C в течение 120 минут.

Величины pO_2 , pCO_2 и pH в исследуемых пробах крови определялись при температуре 37°C с помощью микрогазоанализатора ABL-330 фирмы "Radiometer". Сродство гемоглобина к кислороду оценивалось по показателю $p50$, определяемого методом "смешивания" в модификации P. Scheid, M. Meyer [7]. Положение кривой диссоциации оксигемоглобина рассчитывали по полученным значениям $p50$, используя уравнение Хилла. Применялся эктацитометрический метод оценки деформируемости эритроцитов, основанный на оценке изменения дифракционного паттерна, образующегося после прохождения монохроматических когерентных световых лучей ($\lambda = 850$ нм) через ламинарный поток суспензии эритроцитов в термостатируемых условиях [4]. Уменьшение индекса деформируемости эритроцитов при измерении данным способом отражает ухудшение способности эритроцитов к деформации. Полученные данные статистически обрабатывались общепринятым методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования КТФ крови при фармакологической коррекции выявили следующий характер ее изменений (таблица). Исходная величина $p50_{\text{станд}}$ имела значение $30,31 \pm 0,53$ мм рт. ст. Верапамил уменьшал величину $p50$, до $26,02 \pm 0,52$ ($p < 0,05$) мм рт. ст. Амлодипин, наоборот, уменьшал сродство гемоглобина к кислороду ($p50$ возрастал до $32,68 \pm 0,77$, $p < 0,02$). Положение

соответствующих кривых диссоциации оксигемоглобина приведено на *рисунке*. Лозартан, как и верапамил повышал сродство гемоглобина к кислороду ($p50_{\text{станд}}$ уменьшалось до $27,79 \pm 0,72$, $p < 0,02$). Исходная величина индекса деформируемости эритроцитов была $0,3 \pm 0,016$. Инкубация крови с верапамилом не изменяла его значение, а амлодипин и лозартан увеличивали на 25,8 % ($p < 0,05$) и 19,4 % ($p < 0,02$), соответственно, что отражает улучшение микрореологических свойств крови.

Таблица. Эффект верапамила, амлодипина на сродство гемоглобина к кислороду и индекс деформируемости эритроцитов *in vitro* ($M \pm m$)

показатель	контроль	верапамил	амлодипин	лозартан
n	8	6	7	7
$p50_{\text{станд}}$, мм рт. ст.	$30,31 \pm 0,53$	$26,02 \pm 0,52^*$	$32,68 \pm 0,77^*$	$30,91 \pm 0,81$
индекс деформируемости эритроцитов	$0,31 \pm 0,016$	$0,33 \pm 0,019$	$0,40 \pm 0,011^*$	$0,37 \pm 0,03^*$

Примечание: * - достоверные изменения по отношению к контролю

Анализируя полученные данные, следует отметить возможность изменения КТФ в опытах *in vitro*, механизмы реализации которых, очевидно, основаны на активизации внутриэритроцитарной системы регуляции кислородсвязующих свойств крови. Ее особенности показали тесную взаимосвязь мембранной организации клетки, ее метаболизма, физико-химических параметров внутренней среды и их кислородсвязующих свойств, отражая, таким образом, интегративную деятельность клеток красной крови при действии на них всей суммы вне- и внутриэритроцитарных возмущений [1]. По-видимому, сдвиги сродства гемоглобина к кислороду при фармакологической коррекции опосредуются путем изменения активности (большей или меньшей) автономной системы регуляции. Важным фактором в поддержании стационарного состояния эритроцитов, возможно, является циркулирующий в крови г/АМФ, который при активации в тканях аденилатциклазной системы поступает в кровоток и может стимулировать гликолитические процессы в эритроцитах.

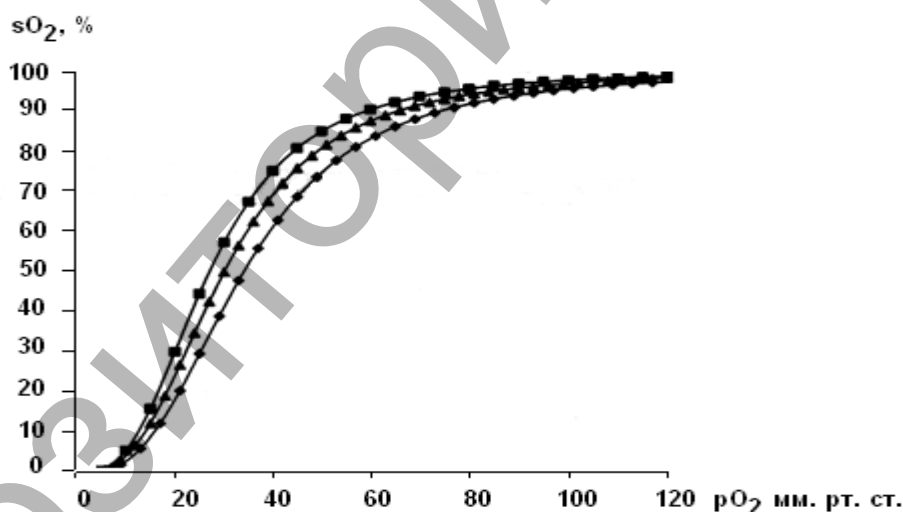


Рис. Кривые диссоциации оксигемоглобина при инкубации крови с амлодипином (!) и верапамилом (!). Контроль (^)

Иерархически зависимая в силу своей относительности от условий циркуляции крови, определяемых более высокими уровнями регуляции системы транспорта кислорода, внутриэритроцитарная автономная система обеспечивает адаптивное поведение кислородсвязующих свойств крови в отдельных органах, при перестройке характера функционирования системы транспорта кислорода на различных ее уровнях. Представленные данные об адаптивности поведения кислородсвязующих свойств крови отражают ее функционирование в условиях целого организма и являются убедительным аргументом в пользу правильности логического и конструктивного построения автономной системы регуляции свойств крови. Также следует учитывать, что КТФ крови участвует в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме при окислительном стрессе.

Нормальные эритроциты способны значительно деформироваться, не меняя при этом своего объема и площади поверхности [3]. Эта особенность движения эритроцитов в потоке имеет чрезвычайно важное

значение для поддержания оптимальности процессов диффузии газов. Показано, что при улучшении способности эритроцитов к деформации повышается перенос в ткани кислорода, а при ухудшении – поступление кислорода в ткани снижается, тканевое pO_2 падает [6]. Деформируемость эритроцитов участвует в формировании адекватного потока кислорода в ткани в соответствии с их потребностью в нем, а его ухудшение содействует перераспределению использования кислорода с оксидазного пути на оксигеназный.

Проведенные исследования позволили установить возможность изменения кислородсвязывающих свойств крови, и прежде всего, путем фармакологической коррекции данными препаратами КТФ, что очень важно для формирования адекватного кислородного потока в ткани и может быть использовано для разработки основных путей воздействия на кислородный режим организма.

Литература

1. Борисюк М.В. Особенности регуляции кислородсвязывающих свойств крови в процессе ее циркуляции // Усп. физиол. наук. - 1984. - Т. 15, № 2. - С. 3-26.
2. Галенко-Ярошевский П.А., Гацуря В.В. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда. - 2000. -М.: Медицина. - 344 с.
3. Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты // Успехи физиологических наук. - 2001. - Т.30, №3. -С.68-78.
4. Hochmuth, R.M., 1993. Measuring the mechanical properties of individual human blood cells // Science. -Vol.115, -p.515-519.
5. Hsia C.C.W. Mechanisms of disease: Respiratory function of hemoglobin // New England Journal of Medicine. - 1998. - Vol.338, №4. - P.239-247.
6. Meyburg J., Bohler T., Linderkamp O. Decreased mechanical stability of neonatal red cell membrane quantified by measurement of the elastic area compressibility modulus // Clin. Hemorheol. Microcirc. - 2000. -Vol.22., №1.- P. 67-73.
7. Scheid P., Meyer M. Mixing technique for study of oxygen-hemoglobin equilibrium: a critical evaluation // J. Appl. Physiol. - 1978. -Vol. 45, №5.- P. 616-622.