

ЭФФЕКТ ВВЕДЕНИЯ ТАУРИНА НА КИСЛОРОДТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ КРОВИ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Т.С. Милош²; Н.Е. Максимович¹, д.м.н., доцент

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

²УЗ «ГЦГП», ЖК № 5, г. Гродно

В экспериментах на 55 беременных крысах с внутримышечным введением липополисахарида *E. Coli* «Sigma» в период плацентации установлены корректирующие свойства таурина в отношении нарушения кислородтранспортной функции крови и кислотно-основного состояния.

Ключевые слова: беременность, липополисахарид, кислородтранспортная функция крови, кислотно-основное состояние, таурин.

On 55 pregnant rats during placentation period intramuscular injection of *E.coli* lipopolysaccharides was induced. The ability of taurine to correct oxygen transport function was investigated.

Kew words: pregnancy, lipopolysaccharide, oxygen transport function, acid- base balance, taurine.

Введение. Инфекция занимает в акушерской практике одно из ведущих мест в перинатальной патологии, являясь причиной различных нарушений у плода и новорожденного. Внутриутробное инфицирование плода приводит к неблагоприятным перинатальным исходам у матери, плода и новорожденного, являясь причиной невынашивания беременности, врождённых пороков развития, гипотрофии плода, внутриутробных пневмоний и др. [3]. В структуре причин смертности новорожденных инфекционная патология занимает 1-3-е место, обуславливая от 11 до 45% потерь [1].

Длительное действие повреждающего фактора в период антенатального развития ведет к срыву механизмов адаптации новорожденного и истощению её функциональных резервов, отдаленными последствиями перенесенных врожденных инфекций являются различные психоневрологические, нейросенсорные, соматические, эндокринные и другие нарушения, нередко приводящие к инвалидизации детей и значительному снижению качества их жизни в целом [5]. Последствиями инфекции могут быть умственные нарушения, шизофрения, аутизм, церебральные параличи [9]. По некоторым данным, инфекция играет роль в возникновении преэклампсии, поэтому углубление исследований в области инфекционной патологии может иметь значение в её профилактике [10].

При внутриутробном инфицировании плода происходят метаболические расстройства, влекущие за собой ухудшение его состояния, приводя к рождению около 40% детей в состоянии средней степени тяжести или в тяжёлом состоянии [7]. В периоде новорожденности у этих детей имеют место признаки функциональной незрелости органов и систем, а также симптомы родовой и гипоксической травмы, неблагоприятно протекают адаптационный период и развитие в первые годы жизни [8]. В основе клинических проявлений хронической гипоксии плода лежат сложные физиологические процессы нарушения всасывания и усвоения питательных веществ через плаценту, транспорта кислорода.

Установлено, что при введении ЛПС небеременным животным отмечены значительные нарушения КТФК [4], нарушения КТФК крови и метаболический ацидоз имеют место у женщин с угрозой прерывания беременности, а при воздействии на организм беременной различных факторов риска угрозы невынашивания беременности может отмечаться нарушение кислородного обеспечения организма [2], предполагается, что важную роль в генезе перинатальной патологии может иметь нарушение кислородтранспортной функции крови (КТФК) и кислотно-основного состояния (КОС).

Однако изменение КТФК и КОС, как возможных факторов патогенеза перинатальной патологии, к настоящему времени изучено недостаточно, отсутствуют экспериментальные работы по изучению состояния КТФК при беременности, осложнённой инфекцией. Также отсутствуют данные о путях корригирования нарушения транспорта кислорода, нарушений метаболических процессов в этих условиях.

Поиск новых, нетоксичных корригирующих препаратов обратил внимание на аминокислоту таурин, которая содержится в больших количествах в головном мозге и участвует в его развитии и функционировании. Основными биологическими свойствами этой аминокислоты являются нейромодуляция (агонист ГАМК и глицина), стабилизация нейрональных и синаптических мембран, влияние на распределение вне- и внутриклеточных потоков ионов кальция, осморегуляция, участие в конъюгации ретиноидов и ксенобиотиков, антиоксидантное действие [15, 11], участие в регуляции секреции гормонов, ГАМК и ацетилхолина, детоксикационные, противовоспалительные, антиапоптотические свойства [12, 13], элиминация ЛПС из организма [14], уменьшение образования оксида азота [15].

Предполагается, что введение в организм беременных самок крыс аминокислоты таурин может оказать корригирующее действие в отношении возникающих при действии ЛПС нарушений КТФК.

Целью исследований явилось изучение КТФК и КОС у беременных самок крыс, получавших в период плацентации эндотоксин грамотрицательных бактерий и таурин.

Материалы и методы исследований. Исследования выполнены на 55 белых беспородных беременных крысах массой 200-250 г, разделенных на 3 группы (контрольная и две опытных). Крысы контрольной группы ($n=17$) внутримышечно получали 0,25 мл изотонического раствора NaCl на 11-14-е сутки беременности (период плацентации). Животным первой опытной группы ($n=22$) внутримышечно вводили липополисахарид (ЛПС) E. Coli «Sigma» в дозе 0,4 мг/кг в аналогичный срок беременности, крысам второй опытной группы ($n=16$) с 11-х суток беременности, наряду с ЛПС, в течение 7 суток внутримышечно вводили таурин в дозе 10 мг/кг. Взятие крови для исследований осуществляли в условиях наркоза (внутримышечно тиопентал натрия, 40-60 мг/кг) забранной из общей сонной артерии, с добавлением гепарина (20 ЕД/мл).

На микрогазоанализаторе «Synthesis-15» (Instrumentation Laboratory Company) определяли следующие показатели кислородтранспортной функции венозной крови: содержание гемоглобина (Hb), кислородную ёмкость крови (KE), количество оксигемоглобина (HbO_2), парциальное давление кислорода (pO_2), степень насыщения крови кислородом (SO_2), содержание кислорода (CO_2), карбоксигемоглобина (COHb), метгемоглобина (MetHb) и показатели КОС: pH, парциальное давление CO_2 (pCO_2), концентрацию бикарбоната (SBC) и сдвиг буферных оснований (SBE) при стандартных условиях.

Результаты исследований обработаны общепринятыми непараметрическими методами статистической обработки с использованием критерия Манна-Уитни и представлены в виде средней и среднеквадратичного отклонения [6].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований у крыс с введением ЛПС отмечено снижение KE крови на 30% ($p<0,001$), pO_2 ($p<0,001$), содержания HbO_2 ($p<0,001$), уровня SO_2 ($p<0,001$), концентрации CO_2 ($p<0,05$), содержания pO_2 (на 56,1 мм рт. ст., $p<0,001$), что указывает на сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и уменьшение сродства гемоглобина к кислороду (см. табл.).

Таблица – Показатели кислородтранспортной функции и кислотно-основного состояния в плазме артериальной крови беременных крыс после введения липополисахарида (ЛПС) и таурина в период плацентации (M±STD)

Показатели	Группы животных		
	Контроль	ЛПС	ЛПС + таурин
Hb (г/л)	121,7±15,75 (n=14)	110,1±11,78 (n=22)	122,6±9,43 [#] (n=16)
KE (мл)	16,5±1,39 (n=11)	11,5±3,96 ^{**} (n=19)	15,7±1,92 ^{##} (n=15)
HbO ₂ (%)	101,5±11,74 (n=17)	60,5±19,49 ^{**} (n=13)	100,6±15,68 ^{##} (n=16)
SO ₂ (%)	101,8±2,84 (n=16)	56,4±16,02 ^{**} (n=10)	100,0±4,60 ^{##} (n=15)
CO ₂ (об.%)	18,2±0,79 (n=8)	14,4±3,07 [*] (n=14)	15,6±1,53 ^{**} (n=11)
pO ₂ (мм.рт.ст.)	100,7±4,62 (n=9)	44,6±15,57 ^{**} (n=12)	93,2±19,24 ^{##} (n=9)
COHb (%)	1,9±1,34 (n=7)	2,3±1,76 (n=21)	2,3±1,83 (n=15)
MetHb (%)	1,1±0,61 (n=14)	1,3±1,25 (n=13)	1,4±0,42 (n=12)
pH (ед.)	7,42±0,047 (n=9)	7,29±0,063 ^{**} (n=13)	7,45±0,189 ^{##} (n=14)
pCO ₂ (мм.рт.ст.)	40,9±5,70 (n=10)	34,7±6,12 [*] (n=14)	37,1±3,67 (n=11)
SBC (mM)	25,9±1,33 (n=10)	21,0±2,18 (n=19)	24,5±1,66 (n=13)
SBE (mM)	0,3±2,04 (n=10)	-2,7±2,90 [*] (n=21)	-1,0±2,45 (n=14)

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ - различия статистически значимы между показателями опытной и контрольной групп; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,001$ - различия статистически значимы между показателями опытных групп; Hb - содержание гемоглобина, HbO₂ - содержание оксигемоглобина, SO₂ - степень насыщения крови кислородом, CO₂ - содержание кислорода в крови в объемных %, pO₂ - парциальное давление кислорода, р50 - показатель сродства гемоглобина к кислороду, COHb - содержание карбоксигемоглобина, MetHb - содержание метгемоглобина, pH - активная реакция среды, (pCO₂) - парциальное давление CO₂, (SBC) - концентрация бикарбоната при стандартных условиях, (SBE) - сдвиг буферных оснований при стандартных условиях.

Выявленные изменения показателей КТФК подтверждают ухудшение кислородного снабжения организма беременных крыс с экспериментально моделированной эндотоксinemией, являясь возможным патогенетическим фактором перинатальной патологии при беременности, осложненной инфекцией.

Наряду с изменением КТФК у крыс с введением ЛПС отмечено изменение показателей КОС: уменьшение pH от 7,42±0,047 ед., до 7,29±0,063 ед., $p < 0,001$, что свидетельствует об ацидозе, снижение pCO₂ ($p < 0,05$). Отсутствие изменений SBC свидетельствует о метаболическом характере возникающих сдвигов КОС. Причиной снижения pCO₂, по-видимому, явилось ухудшение тканевого метаболизма и несостоятельность адекватного выведения CO₂ путём увеличения вентиляционной активности легких, направленной на компенсацию метаболических изменений.

Установлено снижение показателя [SBE] ($p < 0,05$), а выявленное нарастание избытка [BE] с отрицательным знаком или его дефицит подтверждает метаболический генез ацидоза, причиной которого является гипоксия вследствие нарушения КТФК и увеличение анаэробного гликолиза.

Введение таурина оказало корригирующее действие в отношении КТФК: увеличение Hb ($p < 0,05$), показателя KE ($p < 0,001$), повышение HbO₂ ($p < 0,001$), уровня SO₂ ($p < 0,001$),

тенденция к увеличению концентрации CO_2 ($p > 0,05$), увеличение $p\text{O}_2$ (на 48,6 мм рт. ст., $p < 0,001$), в сравнении с группой крыс, получавших ЛПС. Изменений содержания CONb и MetHb не отмечено ($p > 0,05$).

Наряду с корригирующим эффектом таурина в отношении показателей КТФК, отмечена нормализация показателей КОС: увеличение рН от $7,29 \pm 0,063$ ед., в 1-й опытной группе до $7,45 \pm 0,189$ ед., ($p < 0,001$) ед., во 2-й опытной группе, тенденция к увеличению $p\text{CO}_2$ ($p > 0,05$), что свидетельствует о меньшей степени респираторных нарушений. Изменений [SBC] и [SBE] не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение. Итак, введение таурина беременным крысам, получавшим ЛПС, оказывало корригирующий эффект в отношении показателей КТФК и КОС, что указывает на возможность использования данной аминокислоты в схемах патогенетической терапии перинатальных нарушений при эндотоксинемии с целью нормализации кислородтранспортной функции и КОС.

Литература

1. Боровкова, Е.И. Факторы риска внутриутробного инфицирования плода / Е.И. Боровкова, И.С. Сидорова, А.А. Воробьева // Акушерство и гинекология - 2004. - № 1. - С. 48 - 50.
2. Бурлев, В.А. Кислотно-основное состояние и газы крови у беременных с привычным невынашиванием на фоне метаболической терапии / В. А. Бурлев, Н. М. Мамедалиева, В. М. Сидельников // Акушерство и гинекология. - 1992. - № 2. - С. 12-15.
3. Василенко, Л.В. Влияние внутриутробного инфицирования на состояние здоровья детей раннего возраста / Л.В. Василенко, [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2008. - №4. - С. 26-29.
4. Зинчук, В.В. Эффект оксида азота на кислородтранспортную функцию крови и показатели прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма при введении липополисахарида / В.В. Зинчук, М.В. Борисюк // Достижения мед. науки Беларуси, - Минск, -1998. - Вып. 3, -С. 149-150.
5. Корнева, М.Ю. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / М.Ю. Корнева, Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, О.Ю. Шипулина, Л.Л. Науменко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2005. - № 2. - С. 48-52.
6. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О.Ю. Реброва // Москва, : Медиа Сфера - 2002. - 312 с.
7. Стрижаков, А.Н. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, Т.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - Том 2. - М., 2003, - С. 26-28.
8. Янушко Т.В. Состояние кислородтранспортной функции крови у беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью // Медицинские новости. - Минск, 2007. - С. 59-61.
9. Edwards, M.J. Hyperthermia and fever during pregnancy/ M.J. Edwards// Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. - 2006. - 76(7). - P. 507-516.
10. Lopez-Jaramillo, P. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms / P. Lopez-Jaramillo, J.P Casas, N. Serrano // Braz J Med Biol Res. - 2001, №34(10). - P.1227-35.
11. Mankovska, I. M. The antioxidant action of taurine in acute hypoxic hypoxia / I. M. Mankovska, M.M. Seredenko, H.L. Vavilova, O.M. Kharlamova, V.O. Bystriukov // Fiziologicheski Zurnal. - 1998. - V. 44(5-6). - P. 65-72.
12. Marcinkiewicz, J. Stelmazynska taurine chloramines, a product of activated neutrophils , inhibits in vitro the generation of nitric oxide and other macrophage inflammatory mediators /

- J. Marcinkiewicz, A. Grabowska, J. Bereta // J. of Leukocyte biology. – 1995. – Vol. 58. – P. 667–673.
13. Park, E. Preactivation exposure of RAW 264.7 cells to taurine chloramine attenuates subsequent production of nitric oxide and expression of iNOS mRNA / E. Park, G. Schuller-Levis, J.H. Jia, M.R. Quinn // J-Leukoc-Biol.- 1997. – №61(2). – P.161-166.
 14. Park, E. Taurine chloramines inhibits the synthesis of nitric oxide and release of tumor necrosis factor in activated RAW 264.7 cells / E. Park, M.R. Quinn, Ch. E.Wright, C. Schuller-Levis // J. Leukoc. Biol. – 1993. – V. 54. – P. 119-124.
 15. Stapleton, P.P. Taurine and inflammation a new approach to an old problem? / P.P. Stapleton, H.P. Redmond, D.J. Bouchier-Hayes // J-Leukoc-Biol. – 1997. – №61(2).– P.231-232.

Работа выполнена при поддержке гранта БРФФИ №Б08М-044.