

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В ФОРМИРОВАНИИ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ИНДУЦИРОВАННОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ.

Фираго М.Э., Зинчук В.В.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Среди факторов повреждения, ведущих к запуску развития окислительного стресса (ОС), сопровождающего большинство заболеваний, одно из главных мест отводится липополисахариду (ЛПС), источником которого являются грамотрицательные бактерии. Данный эндотоксин индуцирует секрецию моноцитами, макрофагами и нейтрофилами провоспалительных цитокинов, образованные эйкозаноиды, биогенные амины и свободные радикалы, в свою очередь приводят к развитию ОС [2].

Эритропоэтин (ЭПО) является хорошо известным цитопротекторным многофункциональным гормоном. На ряду с регуляцией эритропоэза, для данной субстанции характерен противовоспалительный, антиоксидантный и противоапоптотический эффект [3]. ЭПО играет важную роль в формировании механизмов транспорта кислорода кровью: образование большого количества клеток крови, контроль местной тканевой микроциркуляции, изменение сродства гемоглобина к кислороду [5]. Известно, что, однократная внутривенная инъекция эритропоэтина кроликам за 30 минут до введения ЛПС (однократно, внутривенно в дозе 500 мкг/кг) приводит к уменьшению прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, а также улучшает показатели кислородтранспортной функции крови [1]. Однако роль ЭПО в изменении кислородсвязывающих свойств крови при ОС, индуцированном длительным действием ЛПС не исследовано, что и предопределило интерес к изучению данного вопроса.

Цель нашей работы – изучить роль эритропоэтина в формировании кислородсвязывающих свойства крови в условиях разви-

тия окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом.

Методы исследования. Эксперименты проводили на лабораторных крысах-самцах ($n=70$) массой 200-250 г., которые содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, при искусственном освещении: 12 (день) / 12 (ночь) часов.

Животные случайным образом были разделены на 7 экспериментальных групп: 1-я – контрольная (введение 0,9% раствора NaCl), 2-я – ЛПС *Escherichia coli* (Serotype O111:B4 в дозе 5 мг/кг), 3-я – ЭПО (в дозе 1000 Ед/кг), 4-я – ЛПС+ЭПО, 5-я – ЛПС+ЭПО+L-аргинин (в дозе 100 мг/кг), 6-я – ЛПС+ЭПО+гидросульфид натрия (в дозе 5 мг/кг), 7-я – ЛПС+ЭПО+мелатонин (дозе 5 мг/кг). Все растворы (в объеме 1 мл) вводились внутривенно трехкратно с интервалом 24 часа. В качестве физиологических средств коррекции использовали «Эпоцим» (РУП «Белмедпрепараты»), мелатонин («Sigma»), L-аргинин («Sigma»), гидросульфид натрия («Sigma»). Инъекции корригирующих веществ осуществляли через 15 минут после введения ЛПС. В условиях адекватной аналгезии (50 мг/кг тиопентала натрия интрапеританеально) через 12 часов после последней инъекции ЛПС осуществляли забор крови из правого предсердия.

Оценку показателей кислородтранспортной функции крови и кислотно-основного состояния в исследуемых образцах крови проводили при температуре 37°C на микроанализаторе Syntesis-15 «Instrumentation Laboratory». Определяли парциальное напряжение кислорода (pO_2), степень оксигенации (SO_2), метгемоглобина (MetHb). Оценивали параметры кислотно-основного состояния: pH крови, парциальное напряжение углекислого газа (pCO_2), концентрацию бикарбоната (HCO_3^-) и общей углекислоты плазмы (TCO_2), реальный и стандартный недостаток/избыток буферных оснований (ABE/SBE), стандартный бикарбонат (SBC). По показателю $p50$ (pO_2 крови при 50% насыщении ее кислородом) определяли SGK при температуре 37°C, pH 7,4, pCO_2 40 мм рт. ст. ($p50_{\text{станд}}$), а затем по формуле Severinghaus J.W. рассчитывали $p50$ при реальных значениях этих показателей ($p50_{\text{реал}}$) [4]. На основании полученных данных по уравнению Хилла определяли положение кривой диссоциации оксигемоглобина.

Полученные результаты обрабатывали с применением пакетов прикладных программ MS Excel и «Statistica». С учетом малых размеров выборки, а также отсутствия нормального распределения в группах, статистическую значимость результатов оценивали методом непараметрической статистики для независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75%). Различия считали достоверными при уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Введении ЛПС сопровождается изменением кислотно-основного состояния крови: уменьшение HCO_3^- на 14,9% ($p < 0,01$), TCO_2 на 14,3% ($p < 0,01$), ABE на 62% ($p < 0,01$) и SBE на 61% ($p < 0,01$). Действие эндотоксина приводит к ухудшению кислородтранспортной функции крови: снижение показателя SO_2 на 12,8% ($p < 0,01$), pO_2 на 10,3% ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой животных. Инъекция ЛПС характеризуется изменением сродства гемоглобина к кислороду. Так, наблюдается снижение показателя $\text{p50}_{\text{стан}}$ до 36,0 (35-36,8) мм. рт. ст. ($p < 0,01$) и $\text{p50}_{\text{реал}}$ до 37,8 (37,4-38,0) мм. рт. ст. ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой животных ($\text{p50}_{\text{стан}}$ 38,5 (37,6-39,2) мм. рт. ст., $\text{p50}_{\text{реал}}$ 39,1 (38,7-39,5) мм. рт. ст.), что характеризует смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево.

Использование ЭПО после инъекции ЛПС уменьшает метаболические нарушения, вызванные действием эндотоксина, повышая HCO_3^- , TCO_2 , ABE и SBE, по отношению к группе, получавшей только ЛПС. ЭПО улучшает кислородсвязывающие свойства крови увеличивая значения SO_2 и pO_2 . При введении ЭПО наблюдается снижение параметра $\text{p50}_{\text{реал}}$, по сравнению с группой, получавшей только эндотоксин, что вызывает повышение сродства гемоглобина к кислороду и соответственно отклонение кривой диссоциации оксигемоглобина при реальных условиях циркуляции влево, в то время как показатель p50 при стандартных значениях pH , pCO_2 и температуры статистически не изменяется в сравнении с группой, получавшей один ЛПС.

Схожий характер по направленности изменений кислотно-основного состояния и кислородсвязывающих свойств крови наблюдается при сочетанной инъекции ЭПО с L-аргинином, с гидросульфидом натрия и с мелатонином на фоне введения ЛПС.

Выводы.

Таким образом, в результате нашего исследования было установлено, что введение эритропоэтина приводит к изменению кислородтранспортной функции крови: увеличение степени насыщения крови кислородом, сродства гемоглобина к кислороду по отношению к группе, получавшей липополисахарид. При этом, усиления защитного эффекта эритропоэтина при его сочетанном применении с L-аргинином, с гидросульфидом натрия и с мелатонином не наблюдалось, что отражает вклад данных газотрансмиттеров в изменении кислородтранспортной функции крови и их роль в уменьшении проявлений окислительного стресса. Выявленные изменения кислородсвязывающих свойств крови при действии эритропоэтина могут иметь значение для формирования прооксидантно-антиоксидантного равновесия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук, В.В. Влияние эритропоэтина на кислородтранспортную функцию крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние у кроликов при введении липополисахарида / В.В. Зинчук, Е.В. Шульга, И.Э. Гуляй // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 1. – С. 43–49.
2. Синдром эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом / О.А. Терещенко [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 722–726.
3. Amelioration of lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by erythropoietin: involvement of mitochondria-regulated apoptosis / T. R. Stoyanoff [et al.] // Toxicology. – 2014. – Vol. 318, № 6. – P. 13–21.
4. Severinghaus, J.W. Blood gas calculator / J.W. Severinghaus // Journal of Applied Physiology. – 1966. – Vol. 21, № 5. – P. 1108–1116.
5. Winslow, R.M. The role of hemoglobin oxygen affinity in oxygen transport at high altitude / R.M. Winslow // Respir Physiol Neurobiol. – 2007. – Vol. 158, № 2-3. – P. 121–127.

НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

Фурс В.В., Егорова Т.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) — клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте и