

ІНФЕКЦІЙНОЗАЛЕЖНІ ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО І ГАЗОВОГО СТАНУ КРОВІ В УМОВАХ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ КОРЕКЦІЇ КАРБОRENОМ

O.I.Набока

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: кислотно-лужний стан; газовий склад крові; артеріальна гіпертензія; карборен

Представлено вивчення інфекційнозалежних порушень кислотно-лужного і газового стану крові в умовах артеріальної гіпертензії та перспективи їх корекції карбореном. Вперше в умовах артеріальної гіпертензії виявлено патогенетичний вплив інфекційного фактора на закономірності порушень кислотно-лужного і газового стану крові. Порушення кислотно-лужного стану у спонтанно гіпертензивних щурів проявляються субкомпенсованим метаболічним ацидозом, а саме: зниженням насичення гемоглобіном артеріального і венозного русла, збільшенням парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові, зменшенням парціального напруження кисню в артеріальному і венозному руслі та порушенням практично всіх буферних систем венозної крові. Карборен у дозі 10,8 мг/кг в умовах артеріальної гіпертензії у спонтанно гіпертензивних щурів нормалізує гемоглобінові і фосфатну буферні системи та систему плазми крові. Необхідно відмітити, що у карборену нами раніше виявлені супутні види активності: антигіпоксична і антиоксидантна, що значно вплинуло, на наш погляд, на компенсацію кислотно-лужного стану у спонтанно гіпертензивних щурів.

Однією з важливих умов життєдіяльності організму є постійність концентрації водневих іонів у позаклітинному просторі і клітинах — кислотно-лужний стан (КЛС) або кислотно-лужна рівновага. Іншими словами, КЛС — відносна постійність реакції внутрішнього середовища організму, що кількісно характеризується концентрацією водневих іонів (протонів) [2]. КЛС при різних патологічних станах вивчено недостатньо. Є одиничні праці, що характеризують КЛС при патології нирок [1, 2, 4]. Це стосується, насамперед, pH середовища, буферних систем крові (карбонатної, фосфатної, білкової) [4, 6]. Okрім швидкодіючих буферних механізмів крові та ефективної ролі легень у регуляції КЛС, на підтримку постійності pH внутрішнього середовища організму

беруть участь і більш повільні процеси в нирках. Нирки здатні виводити з сечею ряд катіонів та аніонів у значно більшій концентрації, ніж вони містяться в плазмі крові. Особливо велика роль нирок у виведенні кислих продуктів розпаду. Основу цих фізіологічних процесів складають дві специфічні особливості, притаманні клубочковому і каналецевому апарату нефрому. По-перше, виводячи з плазми крові катіони і аніони в пропорціях, що відбивають їх вміст у плазмі крові, нирки здатні активно реабсорбувати бікарбонати в каналцях. По-друге, в дистальних відділах каналців можливе виділення додаткової кількості кислих продуктів, а також зв'язування водневих іонів та утворення речовин (наприклад, хлористого амонію), які здатні змінювати pH сечі [4, 5, 9, 10, 11].

Основними біохімічними показниками КЛС організму є актуальний (справжній) pH, актуальне (справжнє) парціальне напруження вуглекислого газу ($p\text{CO}_2$), стандартний (SB — “Standart Bicarbonate”), буферні основи (BB — “Buffer Base”), надлишок (нестача) буферних основ (BE — “Base Excess”) [1, 3, 4, 5]. Однак, за даними вітчизняної та зарубіжної літератури, системного вивчення змін КЛС як в експерименті, так і у хворих з артеріальною гіпертензією не проводили.

Тому, метою даного дослідження стало вивчення порушень КЛС та газового складу крові у спонтанно гіпертензивних щурів (SHR-щурів) та перспективи їх корекції карбореном.

Матеріали та методи

КЛС і газовий склад крові вивчали за методом P.Astrup [8] на БМС-ЗМК-2 мікроаналізаторі кислотно-лужної рівноваги фірми “Radiometer” (Копенгаген, Данія).

О.І.Набока — канд. фармац. наук, доцент кафедри біологічної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

Показники кислотно-лужного стану крові SHR-щурів у порівнянні з інтактними тваринами ($X \pm Sx$)

Показники, що вивчаються	Кровоносне русло	Експериментальні групи тварин	
		SHR-щури	інтактні тварини
pH	артеріальне венозне	7,28±0,009 7,22±0,012	7,30±0,011 7,24±0,011
pCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	60,60±1,09* 58,00±1,11	45,83±1,52 56,67±0,73
BE, ммоль/л	артеріальне венозне	-2,50±0,42 -2,66±0,47	-3,33±0,44 -2,08±0,50
AB, ммоль/л	артеріальне венозне	23,08±0,40 23,22±0,38	21,83±0,38 23,92±0,38
tCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	24,58±0,38 24,83±0,38	23,25±0,42 25,50±0,37
SB, ммоль/л	артеріальне венозне	21,25±0,35 20,83±0,38	21,00±0,20 21,08±0,44
BB, ммоль/л	артеріальне венозне	45,50±0,42 45,33±0,47	44,67±0,44 46,25±0,48
pO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	51,00±1,16* 27,67±0,73*	78,83±1,95 31,17±1,09
HbO ₂ , %	артеріальне венозне	79,33±1,52* 39,33±1,91*	93,83±0,49 48,83±2,75
AB різниця по HbO ₂ , ммоль/л		40,00±1,65	45,00±2,54
ПРУК		37,67±1,54	35,83±2,11

Примітки:

- 1) * — вірогідно по відношенню до інтактних тварин, $p < 0,05$;
 2) n = 10 — кількість тварин у групі.

За нормограмою Siggaard-Andersen знаходили: pCO₂ — парціальний тиск вуглекислого газу, мм рт. ст.; pO₂ — парціальний тиск кисню, мм рт. ст.; BE (Base Excess) — надлишок чи нестача буферних основ, ммоль/л; SB (Standard Bicarbonate) — стандартний бікарбонат, ммоль/л; AB (Actual Bicarbonate) — істинний бікарбонат, ммоль/л; BB (Buffer Base) — сума буферних основ, ммоль/л; tCO₂ — тотальний вуглекислий газ, мм рт. ст.; HbO₂ — рівень оксигемоглобіну, %.

Для обчислення артеріально-венозної різниці за киснем в об'ємних відсотках користувалися формулово:

$$\text{AB} = \frac{\text{Hba} \times 1,34 \times \text{HbO}_{2a}}{100} - \frac{\text{Hbv} \times 1,34 \times \text{HbO}_{2b}}{100},$$

де: AB — артеріально-венозна різниця, ммоль/л;

Hba — вміст гемоглобіну в артеріальній крові, %;
 Hbv — вміст гемоглобіну у венозній крові, %;
 HbO_{2a} — відсоток насилення артеріальної крові киснем;
 HbO_{2b} — відсоток насилення венозної крові киснем;
 1,34 — константа Гюфнера.

Відсоток утилізації кисню (ПРУК) обчислювали за формулою:

$$\text{ПРУК} = \frac{\text{AB} \times 10000}{\text{Hba} \times 1,34 \times \text{HbO}_{2a}}.$$

Артеріальну і венозну кров для визначення газового складу і КЛС одержували з лівого (артеріального) і правого (венозного) шлуночків серця щурів під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) шприцем, промитим гепарином, і вносили під вазелінову олію в кількості 2 мл [7, 8].

Експерименти проведені на 3-х групах щурів по 10 у кожній. Перша група — інтактні тварини, друга — SHR-щури з артеріаль-

ною гіпертензією, отримані з розплідника лабораторних тварин "Біомодельсервіс", м. Київ, третя група — SHR-щури, яким вводили карборен у дозі 10,8 мг/кг.

Протягом експерименту з тваринами обходилися згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [7].

Результати та їх обговорення

Результати проведених експериментів показали, що у SHR-щурів в порівнянні з інтактними тваринами змінена кислотно-лужна рівновага в організмі (табл. 1).

Це стосується, передусім, pCO₂ артеріальної крові ($p < 0,05$), PO₂ артеріальної і венозної крові ($p < 0,05$), а також HbO₂ артеріального і венозного русла ($p < 0,05$). Більше того, у SHR-щурів достовірно збільшується парціальний тиск CO₂ у артеріальній крові до 60,60±1,09 мм рт. ст. в порівнянні з показниками інтактних тварин. Одночасно спостерігалося рівномірне падіння парціального напруження кисню в артеріальному (51±1,16 мм рт. ст) і венозному (27,67±0,73 мм рт. ст.) руслі.

Разом з тим знижується відсоток насилення гемоглобіну крові киснем (79,33±1,52%; 39,33±1,91%). Вказані зміни КЛС зберігалися на фоні практично стабільних характеристик артеріовенозного градієнта оксигемоглобіну (40,00±1,65%) і відсотка утилізації кисню тканинами (37,67±1,54%).

Через 3 і 7 днів спостереження показники КЛС у SHR-щурів залишалися на такому ж рівні. Невеликі коливання pH, pCO₂, PO₂, HbO₂ пов'язані, мабуть, з невеликим стресом, який тварини отримують під час експерименту. Введення карборену в ЕД50 (10,8 мг/кг) на 3, і, особливо, на 7 добу сприяло відновленню КЛС,

Таблиця 2

Показники кислотно-лужного стану крові SHR-щурів на третю добу експерименту під впливом карборену ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники, що вивчаються	Кровоносне русло	Експериментальні групи тварин	
		SHR-щури + карборен	SHR-щури (контроль, без введення препарату)
pH	артеріальне венозне	7,24±0,009 7,18±0,009	7,22±0,009 7,15±0,011
pCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	50,33±0,90* 58,50±1,41*	46,00±0,60 49,83±1,60
BE, ммоль/л	артеріальне венозне	-4,67±0,25* -5,33±0,25*	-7,58±0,38 -9,08±0,22
AB, ммоль/л	артеріальне венозне	21,08±0,22* 21,00±0,20*	18,17±0,31 17,08±0,28
tCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	22,58±0,22* 22,50±0,20*	19,67±0,31 18,58±0,28
SB, ммоль/л	артеріальне венозне	19,50±0,23* 17,83±0,38*	17,50±0,33 15,75±0,20
BB, ммоль/л	артеріальне венозне	43,33±0,25* 42,67±0,25*	40,02±0,38 38,92±0,22
pO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	45,33±1,39* 31,33±0,96	39,67±1,02 31,00±1,41
HbO ₂ , %	артеріальне венозне	71,00±2,21* 43,67±2,57	62,00±2,09 42,00±3,65
AB різниця по HbO ₂ , ммоль/л		27,33±1,73*	20,00±2,34
ПРУК		29,00±1,08	24,33±3,28

Примітки:

- 1) * — вірогідно по відношенню до контролю, $p<0,05$;
 2) $n = 10$ — кількість тварин у групі.

хоча спостерігалися ще незначні відхилення.

На третю добу експерименту (табл. 2) у тварин, які не отримували карборен, порушення КЛС вкладалися у картину часткового компенсовання метаболічного ацидозу за параметрами артеріальної ($pH = 7,22 \pm 0,009$; $pCO_2 = 46,0 \pm 0,60$ мм рт. ст.; $BE = 7,58 \pm 0,38$ ммоль/л) і венозної ($pH = 7,15 \pm 0,011$; $pCO_2 = 49,83 \pm 1,60$ мм рт. ст.; $BE = 9,08 \pm 0,22$ ммоль/л) крові.

Мало місце зниження вмісту стандартного бікарбонату до $17,5 \pm 0,33$ ммоль/л, $15,75 \pm 0,2$ ммоль/л, а також актуального бікарбонату артеріального і венозного русла до $18,17 \pm 0,31$ ммоль/л та $17,08 \pm 0,28$ ммоль/л відповідно. Як наслідок відбувалося зменшення суми буферних основ ($40,02 \pm 0,38$ ммоль/л та $38,92 \pm 0,22$ ммоль/л).

Насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові значно зни-

жуvalося ($62,00 \pm 2,09\%$), на той час як венозної залишалося у межах фізіологічних коливань ($42,00 \pm 3,65\%$). Тому артеріовенозний градієнт оксигемоглобіну був вірогідно нижчим, ніж у інтактних тварин.

У SHR-щурів знижувався парціальний тиск кисню у артеріальній крові ($39,67 \pm 1,02$ мм рт. ст.). Артеріальна гіпоксемія приводила до зменшення утилізації кисню тканинами ($24,33 \pm 3,28\%$).

На фоні введення карборену показники артеріальної крові вкладалися у рамки респіраторного ацидозу ($pH = 7,24$, $pCO_2 = 50,33 \pm 0,90$ мм рт. ст.; $BE = 4,67 \pm 0,25$ ммоль/л).

Рівень стандартного бікарбонату зменшувався ($19,50 \pm 0,23$ ммоль/л), а актуального зберігався у межах цифр інтактної групи ($21,08 \pm 0,22$ ммоль/л), на той час як параметри венозного русла вказували на розвиток суб-

компенсованих метаболічних по-рушень ($pH = 7,18 \pm 0,009$; $pCO_2 = 58,50 \pm 1,41$ мм рт. ст.; $BE = 5,33 \pm 0,25$ ммоль/л; $SB = 17,83 \pm 0,38$ ммоль/л; $AB = 21,00 \pm 0,20$ ммоль/л; $BB = 42,67 \pm 0,25$ ммоль/л). Гіпотензивна дія карборену позначилася і на ступені насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові. Падіння парціального тиску кисню у артеріальній крові було значно меншим за ($45,33 \pm 1,39$ мм рт. ст.), а у венозній крові напруження кисню залишалося у межах фізіологічної норми. Артеріовенозний градієнт по оксигемоглобіну знижувався не настільки суттєво ($27,33 \pm 1,73\%$), як у тварин контрольної групи ($20,00 \pm 2,34\%$).

На 7 добу експерименту (табл. 3) газометричні показники тварин, які не отримували карборен, свідчили про помірний декомпенсований метаболічний ацидоз ($pH = 7,24 \pm 0,015$; $7,11 \pm 0,013$; $pCO_2 = 46,17 \pm 1,60$ мм рт. ст.; $53,67 \pm 1,04$ мм рт. ст.; $BE = 7,13 \pm 0,35$ ммоль/л; $7,92 \pm 0,36$ ммоль/л), який передбігав з великим напруженням адаптаційних механізмів, про що свідчать цифри буферних систем ($SB = 17,75 \pm 0,33$; $16,42 \pm 0,47$ ммоль/л; $AB = 18,33 \pm 0,31$; $18,33 \pm 0,31$ ммоль/л; $BB = 40,83 \pm 0,35$; $40,04 \pm 0,36$ ммоль/л).

На низькому рівні утримувалася парціальне напруження кисню ($56,33 \pm 1,09$ мм рт. ст.) і концентрація оксигемоглобіну ($80,25 \pm 3,74\%$) в артеріальній крові. Гіпоксемія стала причиною зменшення утилізації кисню тканинами ($22,5 \pm 3,16\%$), бо в цілому у тварин зберігалися прояви часткового компенсованого метаболічного ацидозу.

Застосування карборену сприяло відновленню КЛС на сьому добу досліду, хоча спостерігалися ще незначні відхилення від норми показників буферних систем венозної крові ($SB = 20,17 \pm 0,35$ ммоль/л; $AB = 22,75 \pm 0,48$ ммоль/л; $BB = 43,50 \pm 0,41$ ммоль/л). Наслідком гіпотензивної дії карборену стало збільшення рівня оксигемоглобіну ($91,75 \pm 0,69\%$; $47,00 \pm 1,80\%$), парціального тиску кисню у судинному руслі ($72,0 \pm 1,24$;

Таблиця 3

Показники кислотно-лужного стану крові SHR-щурів на сьому добу досліду під впливом карборену ($X \pm Sx$)

Показники, що вивчаються	Кровоносне русло	Експериментальні групи тварин	
		артеріальна гіпертензія (SHR-щури) + карборен	артеріальна гіпертензія (контроль, без введення препарату)
pH	артеріальне венозне	7,31±0,009* 7,23±0,012*	7,24±0,015 7,16±0,013
pCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	50,67±1,17 54,17±1,34	46,17±1,60 53,67±1,04
BE, ммоль/л	артеріальне венозне	-2,50±0,41* -3,83±0,48*	-7,17±0,35 -7,92±0,36
AB, ммоль/л	артеріальне венозне	22,75±0,48* 23,17±0,44*	18,33±0,31 18,33±0,31
tCO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	22,25±0,48* 24,67±0,44*	19,83±0,31 19,83±0,31
SB, ммоль/л	артеріальне венозне	20,17±0,35* 19,17±0,49*	17,75±0,33 16,42±0,47
BB, ммоль/л	артеріальне венозне	43,50±0,41* 44,17±0,48*	40,83±0,35 40,04±0,36
pO ₂ , мм рт. ст.	артеріальне венозне	76,00±1,24* 32,00±0,82	17,33±1,09 19,33±1,84
HbO ₂ , %	артеріальне венозне	91,75±0,69* 47,00±1,80	80,25±3,74 56,50±3,93
AB різниця по HbO ₂ , ммоль/л		42,75±1,35*	23,75±1,13
ПРУК		24,17±1,16*	22,50±1,49

Примітки:

- 1) * — вірогідно по відношенню до контролю, $p<0,05$;
 2) $n=10$ — кількість тварин у групі.

$33,33\pm0,8$ мм рт. ст.), нормалізація процесу утилізації кисню тканинами ($27,17\pm1,16\%$). Необхідно відмітити, що у карборену раніше виявлені супутні види активності: антигіпоксична і антиоксидантна, що значно вплинуло, на наш погляд, на компенсацію КЛС у групи щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у SHR-щурів у порівнянні з інтактними тваринами спостерігаються суттєві порушення кислотно-лужного і газового стану крові.

2. Порушення КЛС у групи щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією проявляються субкомпенсованим метаболічним ацидозом, а саме: зниженням насычення гемоглобіном артеріального і венозного русла, збільшенням парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові, зменшенням парціального напруження кисню в артеріальному і венозному руслі та порушенням практично всіх буферних систем венозної крові.

3. Карборен у дозі 10,8 мг / кг в умовах артеріальної гіпертензії у спонтанно гіпертензивних щурів нормалізує гемоглобінову, фосфатну буферні системи та систему плазми крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алейникова Т.Л., Авдеєва Д.В., Андрианова Л.Е. Біохімія. — М.: ГЭОТАР-Медіа, 2006. — 784 с.
2. Баканов М.И. //Мед. научный и учебно-метод. журн. — 2001. — №3. — С. 17-28.
3. Бучаченко А.Л. Новая изотопия в химии и биохимии. — М.: Наука, 2007. — 192 с.
4. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. Водно-електролітний и кислотно-основной баланс. — М.: Наука, 1999. — 320 с.
5. Комов В.П., Шведова В.Н. Біохімія. — М.: Дрофа, 2006. — 640 с.
6. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. — М.: Медицина, 2005. — 228 с.
7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — С. 318-320.
8. Astrup P. //Danish Med. Bull. — 1955. — №2. — Р. 136-140.
9. Diehl M., Manolopoulou M., Risse J.H. et al. //Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag.— 2002.— Vol. 29, Ap. 1.— Р. 262.
10. Joffly S., Rosner M.N. //Amer. J. of Kidney Dis. — 2005. — Vol. 46, №1. — Р. 1-10.
11. Sibon I., Ghorayeb I., Henry P. //Neurology. — 2003. — №61 (8). — Р. 1157-1158.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
 вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-99.
 Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.10.2008 р.