

УДК 591.111:57.043:661.718.6

ЛУКЬЯНЧУК В.Д.¹, СЕЙФУЛЛИНА И.И.³, ПОСТЕРНАК Г.И.², ШЕБАЛДОВА Е.А.¹, РИСУХИНА Н.В.¹, МАРЦИНКО Е.Э.³¹Кафедра фармакологии²Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложных состояний ФПО ГУ «Луганский государственный медицинский университет»³Кафедра общей химии и полимеров Одесского национального университета им. И.И. Мечникова

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ У ЖИВОТНЫХ С ГИПОКСИЕЙ ЗАМКНУТОГО ПРОСТРАНСТВА НА ФОНЕ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ НОВЫМ КООРДИНАЦИОННЫМ СОЕДИНЕНИЕМ ГЕРМАНИЯ

Резюме. Известно, что реперфузия и реоксигенация поврежденных тканей в процессе лечения терминальных состояний сопровождаются прогрессирующим ишемическим поражением клеток. Поэтому вопросы лекарственной профилактики и фармакотерапии острых видов гипоксии являются важной медико-биологической проблемой.

Перспективным направлением в решении данной задачи является изыскание новых антигипоксантов среди оригинальных элементоорганических, в т.ч. координационных соединений. К числу такого рода потенциальных фармакологических веществ относятся комплексные соединения германия, и в частности координационное соединение германия с диэтилентриаминпентауксусной кислотой и калием (Витагерм-3). С учетом того, что кислотно-основное состояние является важнейшим интегральным показателем жизнедеятельности любого организма, целью исследования было следующее: оценить в динамике протекторную способность Витагерма-3 регулировать нарушения кислотно-основного равновесия у животных в условиях гипоксии замкнутого пространства.

Установлено, что в раннем периоде реоксигенации после перенесенной гипоксической гипоксии на фоне гиперкапнии оригинальное координационное соединение германия Витагерм-3 при его введении с профилактической целью способно стабилизировать процессы усвоения кислорода тканями за счет активации главных буферных систем плазмы крови, а также оптимизировать уровень метаболических процессов снижением скорости экстракции O_2 из крови клетками.

Ключевые слова: координационные соединения германия, гипоксия замкнутого пространства, кислотно-основное состояние.

Введение

Общим патогенетическим звеном развития любого критического состояния является гипоксия. Существующие методы и способы коррекции тканевой гипоксии зачастую не приносят должных результатов. Более того, реперфузия и реоксигенация поврежденных тканей в процессе лечения терминальных состояний часто сопровождаются прогрессирующим ишемическим поражением клеток. Поэтому вопросы лекарственной профилактики и фармакотерапии острых видов гипоксии являются важной медико-биологической проблемой. Существует потребность в поиске, разработке и применении эффективных фармакологических средств поддержки и протезирования кислородного баланса крови, особенно при гипоксической гипоксии [2, 8, 11].

Одним из наиболее перспективных в плане результативности направлений в решении данной задачи является изыскание новых антигипоксантов среди оригинальных элементоорганических, в т.ч. коорди-

национных соединений. К числу такого рода потенциальных фармакологических веществ относятся комплексные соединения германия.

Ранее в серии скрининговых исследований на модели гипоксической гипоксии с прогрессирующей гиперкапнией выявлена выраженная противогипоксическая активность у координационного соединения германия с диэтилентриаминпентауксусной кислотой и калием (Витагерм-3) [9].

С учетом того, что кислотно-основное состояние (КОС) является важнейшим интегральным показателем жизнедеятельности любого организма, **целью исследования** было следующее: оценить в динамике протекторную способность Витагерма-3 регулировать

© Лукьянчук В.Д., Сейфуллина И.И., Постернак Г.И., Шебалдова Е.А., Рисухина Н.В., Марцинко Е.Э., 2014
© «Медицина неотложных состояний», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

нарушения кислотно-основного равновесия у животных в условиях гипоксии замкнутого пространства (ГЗП).

Материалы и методы

Исследования выполнены на 72 белых половозрелых беспородных крысах обоих полов массой 190–230 г в соответствии с методическими рекомендациями ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» (ГП «ГЭЦ МЗ Украины») [5] в лаборатории кафедры фармакологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», которая сертифицирована ГП «ГЭЦ МЗ Украины» на предмет проведения доклинических исследований лекарственных средств (сертификат от 25 декабря 2008 г. № 03).

В качестве экспериментальной модели ГЗП избран патологический процесс, развивающийся у животных в условиях замкнутого пространства. Моделирование гипоксии с прогрессирующей гиперкапнией проводили путем помещения крыс в изолированные стеклянные гермообъемы (10 дм³), которые переворачивали вверх дном и опускали в поднос с водой, чтобы предупредить попадание воздуха. Экспозиция составляла 30 мин. Все животные были разделены на 4 группы: интактную («здоровые» крысы), контрольную (гипоксия), опытную (гипоксия + Витагерм-3) и референтную (гипоксия + мексидол). Животным опытной группы внутрибрюшинно вводили Витагерм-3 в виде 1% водного раствора в ранее разработанном дозовом режиме: 49 мг/кг за 36 мин до начала моделирования ГЗП [12]. Препаратом сравнения был избран мексидол (производство «Фармасофт», Российская Федерация), который вводили крысам в дозе 100 мг/кг за 36 мин до начала развития гипоксического синдрома. Животные контрольной группы получали в таком же режиме дозирования физиологический раствор натрия хлорида.

С целью определения состояния КОС у крыс в динамике гепаринизированным шприцем забирали венозную кровь из бедренной вены через 1 и 6 ч после извлечения из гермообъема. Измерения параметров КОС проводили на цифровом анализаторе электролитов и газов крови ОРТИ ССА (производства ОРТИ Medical Osmetch, США). Определяли следующие показатели: отрицательный логарифм ионов водорода (рН); откорректированный по температуре рН (рН(T)); парциальное давление углекислого газа (рvCO₂); парциальное давление кислорода (рvO₂); общую концентрацию углекислого газа (tCO₂); концентрацию бикарбонат-иона (НСО₃); насыщение крови кислородом (сатурация) (SvO₂); стандартный бикарбонат (SBC); избыток (дефицит) оснований (ВЕ).

Полученные в эксперименте данные обрабатывали статистически с помощью t-критерия Стьюдента [3].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования влияния Витагерма-3 на состояние кислотно-основного состояния организма крыс в условиях ГЗП в период постгипоксического восстановления приведены в табл. 1.

Поддержание должного уровня рН в узком диапазоне для оптимальной реализации процессов жиз-

недеятельности в организме достигается механизмами регуляции этого параметра. Наиболее важными физиологическими системами регуляции являются легкие и почки. Деятельность этих органов направлена на ликвидацию возникших изменений КОС. При этом респираторные нарушения компенсируются механизмами метаболической компенсации, а метаболические нарушения нивелируются изменениями вентилиации легких. Из табл. 1 видно, что рН крови животных всех групп находится в пределах физиологической нормы для крыс (7,28–7,34). Вместе с тем следует помнить, что значения рН, которые приближаются к нормальным, не исключают наличия нарушений КОС, которые компенсируются буферными системами крови [1, 10]. Поддержание рН в физиологических пределах является одним из основных обеспечений гомеостаза организма, поскольку при таких параметрах происходит большинство ферментативных реакций в клетках. Поэтому в дальнейшем комплексно анализируются и другие параметры КОС крови крыс в изучаемых условиях эксперимента.

Особое внимание уделялось анализу динамики изменений газового состава венозной крови, отражающего уровень обмена веществ и интенсивность кровотока в тканях. Установлено, что в условиях ГЗП у животных контрольной группы на первом этапе наблюдения отмечалось достоверное снижение парциального напряжения O₂ в венозной крови. Данный показатель характеризует степень усвоения кислорода тканями и является прямо пропорциональным растворимости данного газа в крови. При этом рvCO₂ увеличивалось до 57,02 ± 3,80 (P < 0,05). Дефицит кислорода препятствует нейтрализации ионов водорода до образования воды, а накопление углекислоты также способствует повышению концентрации Н⁺. Состояние газового состава крови соответствовало респираторному ацидозу [4, 6, 7, 10]. При восстановлении газообмена у крыс через 6 часов исследования показатель рН крови соответствовал ацидозу, но при этом значение ВЕ становилось отрицательным (P < 0,05), рvO₂ возрастало до уровня нижних границ интактных животных (P < 0,05), а рvCO₂ снижалось в 2,50 ± 1,36 раза. Это можно объяснить декомпенсацией защитных механизмов и повышенной скоростью экстракции (извлечения) кислорода клетками. Данные изменения характерны для метаболического ацидоза с респираторной компенсацией. Таким образом, тканевая гипоксия у крыс приводит к нарушению кислотно-основного состояния крови в виде респираторного ацидоза. Реоксигенация тканей в раннем постгипоксическом периоде сопровождается истощением систем компенсации поддержания внеклеточного значения рН для обеспечения большинства метаболических процессов организма [4, 10].

В опытной группе животных после введения Витагерма-3 прослеживалась тенденция к улучшению процессов тканевого дыхания. На первом этапе исследования изменения КОС носили характер компенсированных респираторных изменений. Показатель рН крови не отличался от исходного уровня (P > 0,05). РvCO₂ достоверно (P < 0,05) повышалось, что свидетельствовало о первоначальном накоплении СО₂ в ус-

ловиях ГЗП и его последующем эффективном экскретировании из организма.

Следующим показателем оценки фармакопрофилактической эффективности Витагерма-3 в изучаемых условиях эксперимента является процент насыщения венозной крови кислородом (S_vO_2), который представляет собой расчетное значение сатурации кислородом доступного гемоглобина на основании идентифицированных уровней величин pO_2 , pH и pCO_2 и характеризует интенсивность доставки кислорода к тканям [10].

Экспериментально доказано, что у животных опытной серии для поддержания метаболических процессов усвоение кислорода тканями уже на 1-м часу реоксигенации возрастало, о чем свидетельствовало снижение на 14 % величины SO_2 венозной крови ($P < 0,05$).

На следующем этапе исследования изменения КОС ограничивались респираторным компонентом и компенсированными метаболическими процессами. Продолжалось активное выведение CO_2 из организма, и его общий уровень на протяжении всего исследования

имел достоверное отличие от показателя интактных животных. Величина S_vO_2 соответствовала исходному уровню. Это, вероятно, связано с более активным функционированием механизмов компенсации — восстановлением скорости утилизации кислорода тканями и связыванием CO_2 свободным гемоглобином. Не менее важным аргументом компенсации являлись изменения уровня стандартных бикарбонатов крови (SBC), концентрация которых близка по диагностической ценности к значимости HCO_3^- . Данные показатели через 6 часов после перенесенной тяжелой гипоксии возвращались к уровню интактной группы.

В референтной группе животных на всем протяжении наблюдения изменения КОС венозной крови соответствовали компенсированному респираторному ацидозу.

Выводы

Таким образом, результаты исследования кислотно-основного состояния венозной крови животных

Таблица 1. Влияние предварительного введения Витагерма-3 на динамику изменений параметров кислотно-основного состояния в венозной крови крыс, перенесших ГЗП ($M \pm m$) ($n = 6$)

Показатель	P	Группы животных						
		Интактная	Контрольная		Опытная		Референтная	
			1 ч	6 ч	1 ч	6 ч	1 ч	6 ч
pH	P_1	$7,31 \pm 0,03$	$7,23 \pm 0,02$	$7,18 \pm 0,02$	$7,28 \pm 0,01$	$7,30 \pm 0,02$	$7,26 \pm 0,02$	$7,24 \pm 0,01$
	P_2		< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
	P_3		–	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
pH[T]	P_1	$6,45 \pm 0,13$	$6,14 \pm 0,04$	$6,12 \pm 0,02$	$6,26 \pm 0,01$	$6,28 \pm 0,01$	$6,29 \pm 0,02$	$6,26 \pm 0,01$
	P_2		< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
	P_3		–	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
pvCO ₂	P_1	$50,25 \pm 2,39$	$57,02 \pm 3,80$	$45,18 \pm 1,18$	$55,50 \pm 0,77$	$57,92 \pm 2,44$	$56,87 \pm 0,95$	$59,22 \pm 1,99$
	P_2		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	P_3		–	< 0,001	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
pvO ₂	P_1	$45,17 \pm 2,41$	$37,00 \pm 1,31$	$43,27 \pm 2,67$	$37,85 \pm 1,54$	$40,72 \pm 2,78$	$34,17 \pm 0,54$	$46,50 \pm 1,87$
	P_2		< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
	P_3		–	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
tCO ₂	P_1	$24,13 \pm 0,91$	$28,28 \pm 0,61$	$20,93 \pm 0,65$	$26,57 \pm 0,65$	$26,88 \pm 1,93$	$28,58 \pm 0,82$	$33,85 \pm 0,66$
	P_2		< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
	P_3		–	< 0,001	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,01
HCO ₃ ⁻	P_1	$23,07 \pm 0,83$	$17,37 \pm 0,62$	$19,12 \pm 0,59$	$24,67 \pm 0,69$	$26,37 \pm 1,78$	$26,73 \pm 0,80$	$32,53 \pm 0,59$
	P_2		< 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,001
	P_3		–	< 0,001	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
SBC	P_1	$22,72 \pm 0,24$	$32,47 \pm 1,94$	$22,27 \pm 0,38$	$22,22 \pm 0,50$	$24,03 \pm 1,07$	$28,45 \pm 0,81$	$29,45 \pm 0,53$
	P_2		> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,01
	P_3		–	< 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,05	< 0,05
SvO ₂	P_1	$77,67 \pm 1,15$	$66,75 \pm 5,33$	$77,87 \pm 3,21$	$59,97 \pm 3,20$	$76,27 \pm 6,33$	$53,77 \pm 1,70$	$69,73 \pm 3,29$
	P_2		< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,05
	P_3		–	–	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
BE	P_1	$3,65 \pm 1,17$	$-4,25 \pm 1,12$	$-6,52 \pm 0,63$	$-1,73 \pm 0,68$	$-3,90 \pm 0,31$	$-2,38 \pm 0,72$	$-4,47 \pm 0,64$
	P_2		> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P_3		–	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечания: P_1 — достоверно в сравнении с интактной группой; P_2 — достоверно в сравнении с контрольной группой; P_3 — достоверно в сравнении с референтной группой.

в норме и в раннем периоде реоксигенации после перенесенной гипоксической гипоксии на фоне гиперкапнии в условиях фармакопрофилактики оригинальным координационным соединением германия Витагерм-3 весьма убедительно свидетельствуют о способности этого соединения стабилизировать процессы усвоения кислорода тканями за счет активизации главных буферных систем плазмы крови, а также оптимизации уровня метаболических процессов снижением скорости экстракции O_2 из крови клетками.

Список литературы

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В. Биленко. — М.: Медицина, 1985. — 368 с.
2. Гаврилов І.І. Газовий склад крові на моделі синдрому ендогенної інтоксикації при застоюванні корвітину / В.Д. Лук'ячук, І.І. Гаврилов, Н.В. Рисухіна // Сучасні проблеми токсикології. — 2012. — № 1 (56). — С. 35-40.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С.: Пер с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
4. Горн М. Мима. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс / Мима М. Горн, Хейтц И. Урсула, Сверинген Л. Памела: Пер с англ. В.И. Лезезы. — СПб.: Невский проспект, 1999. — 320 с.

5. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. чл.-корр. АМН Украины А.В. Стефанова. — К., 2002. — 567 с.

6. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — Минск: Беларусь, 2002. — С. 325-342.

7. Патологическая физиология / Под ред. Новицкого В.В., Гольдберга Е.Д. — Томск, 2001. — С. 349-360.

8. Патологическая физиология комплексной цитопroteкции при ишемии мозга / Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. // Журнал невропатологии и психиатрии. — 2009. — № 109 (3). — С. 64-68.

9. Порівняльні скринінгові дослідження в ряду координаційних сполук германію на моделі гіпоксії замкнутого простору / В.Д. Лук'ячук, І.І. Сейфулліна, К.О. Шебалдова [и др.] // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можая. — 2013. — № 1. — С. 81-84.

10. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А. Рябов. — М., 1988. — 288 с.

11. Цитофлавін в корекції гомеостазу у пацієнтів в гострому періоді політравми / Ніконов В.В., Павленко А.Ю., Белецький А.В. [и др.] // Медицина неотложных состояний. — 2012. — № 1 (40). — С. 42-48.

12. Шебалдова Е.А. Использование математического моделирования для разработки оптимального дозового режима потенциального антигипоксанта / Е.А. Шебалдова // III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов «Молодая фармация — потенциал будущего», 25–26 апреля 2013, г. Санкт-Петербург. — С. 11-12.

Получено 24.12.13 □

Лук'ячук В.Д.¹, Сейфулліна І.І.³, Постернак Г.І.², Шебалдова Є.А.¹, Рисухіна Н.В.¹, Марцинко Є.Е.³

¹Кафедра фармакології

²Кафедра анестезіології, реаніматології й невідкладних станів ФПО ДУ «Луганський державний медичний університет»

³Кафедра загальної хімії й полімерів Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова

КИСЛОТНО-ЛУЖНИЙ СТАН У ТВАРИН ІЗ ГІПОКСІЄЮ ЗАМКНУТОГО ПРОСТОРУ НА ТЛІ ФАРМАКОПРОФІЛАКТИКИ НОВОЮ КООРДИНАЦІЙНОЮ СПЛУКОЮ ГЕРМАНІЮ

Резюме. Відомо, що реперфузія і реоксигенація пошкоджених тканин у процесі лікування термінальних станів супроводжуються прогресуванням ішемічного ураження клітин. Тому питання лікарської профілактики та фармакотерапії гострих видів гіпоксії є важливою медико-біологічною проблемою.

Перспективним напрямком у вирішенні даної задачі є пошук нових антигіпоксантив серед оригінальних елементоорганічних, у т.ч. координаційних сполук. До числа такого роду потенційних фармакологічних речовин відносяться комплексні сполуки германію, і зокрема координаційна сполука германію з діетилентріамінпентаауксусною кислотою та калієм (Вітагерм-3).

З урахуванням того, що кислотно-лужний стан є найважливішим інтегральним показником життєдіяльності будь-якого організму, метою дослідження було наступне: оцінити в динаміці протекторну здатність Вітагерм-3 регулювати порушення кислотно-лужної рівноваги у тварин в умовах гіпоксії замкнутого простору.

Установлено, що в ранньому періоді реоксигенації після перенесеної гіпоксичної гіпоксії на тлі гіперкапнії оригінальна координаційна сполука германію Вітагерм-3 при її введенні з профілактичною метою здатна стабілізувати процеси засвоєння кисню тканинами за рахунок активізації головних буферних систем плазми крові, а також оптимізувати рівень метаболічних процесів зниженням швидкості екстракції O_2 з крові клітинами.

Ключові слова: координаційні сполуки германію, гіпоксія замкнутого простору, кислотно-лужний стан.

Lukyanchuk V.D.¹, Seifullina I.I.³, Posternak G.I.², Shebaldova Ye.A.¹, Risukhina N.V.¹, Martsinko Ye.E.³

¹Department of Pharmacology

²Department of Anesthesiology, Critical Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of State Institution «Lugansk State Medical University»

³Department of General Chemistry and Polymers of Odessa National University named after I.I. Mechnikov, Odessa, Ukraine

ACID-BASE BALANCE IN ANIMALS WITH CONFINED SPACE HYPOXIA AGAINST PHARMACOLOGICAL PREVENTION BY NEW GERMANIUM COORDINATION COMPOUND

Summary. It is known that reperfusion and reoxygenation of damaged tissue in the treatment of terminal states are accompanied by progression of ischemic cell damage. Therefore, the issues of drug prevention and drug therapy of acute hypoxia types are an important biomedical problem.

Promising direction in solving this problem is to find new antihypoxants among original elementoorganic ones, including coordination compounds. Among such potential pharmacological substances are germanium complex compounds, in particular a coordination compound of germanium with diethylenetriaminepentaacetic acid and potassium (Vitagerm-3).

Given that the acid-base balance is an essential integral indicator of vital activity of any organism, the aim of the study was the following: to evaluate in the dynamics the protective ability of Vitagerm-3 to regulate acid-base imbalance in animals under confined space hypoxia.

It is found that in the early reoxygenation period after hypoxic hypoxia against hypercapnia, an original germanium coordination compound Vitagerm-3 when administered prophylactically can stabilize processes of absorption of oxygen by tissues due to activation of the main buffer systems of blood plasma, as well as to optimize the level of metabolic processes by reducing the rate of O_2 extraction from the blood by cells.

Key words: germanium coordination compounds, confined space hypoxia, acid-base balance.