

УДК 616.152.21:615.23

К. И. БЕНДЕР, С. Л. ФРЕЙДМАН, А. Н. ХЛЕБНИКОВ

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ДЕЙСТВИЯ СОЛЕЙ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ
И ЭТИРОНА ПРИ ЦИРКУЛЯТОРНО-ДЫХАТЕЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

Изучалось действие веществ, могущих восстанавливать непрерывность биохимических процессов в тканях организма, а также веществ, улучшающих обеспеченность их кислородом за счет повышения функции дыхания и сердечно-сосудистой системы. Установлено, что при циркуляторно-дыхательной гипоксии, вызванной действием перегрузок на организм, калиевая и натриевая соли янтарной кислоты в дозах 20 и 100 мг/кг оказывают защитное действие как возможный субстрат окисления. Антигипоксическое действие соли калия выражено в большей мере, чем натрия.

Изучение возможностей приспособления организма к условиям гипоксии с помощью лекарственных веществ является одной из центральных проблем медицины, в частности фармакологии [2]. Особого внимания заслуживают вещества, способные восстанавливать непрерывность нарушенных биохимических процессов, — лекарственные препараты, которые могут быть использованы организмом в качестве субстратов окисления. Также интересны вещества, которые могут улучшать обеспеченность тканей организма кислородом за счет повышения доставки его тканям. Это вещества, стимулирующие функции сердечно-сосудистой системы и дыхания.

Целью исследования явилось изучение защитного действия при циркуляторно-дыхательной гипоксии янтарной кислоты как возможного субстрата окисления и этирона (этилизотиуроний), стимулирующего функцию сердечно-сосудистой системы и дыхания.

Методика

Опыты проведены на белых крысах. Для характеристики метаболических процессов изучались показатели кислотно-щелочного равновесия крови микрометодом Аструпа [9] с расчетом по номограмме Зигаард-Андерсена [16], с определением истинного pH, напряжения кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), содержания буферных оснований (BB), стандартных бикарбонатов (SB), истинных бикарбонатов (AB), сдвига буферных оснований (BE), общей углекислоты (tCO_2). В крови исследовалось содержание глюкозы по Халтман [12], Хиваринен и Никкила [13], молочной по Баркер и Саммерсон [10] и пировиноградной по Фридеман и Хауген [11] кислот, а также аммиака по Келлер с соавт. [14]. В плазме и эритроцитах определялось содержание

ионов калия и натрия методом пламенной фотометрии. Исследовалось содержание тиоловых групп в крови и тканях сердца методом амперометрического титрования по Кольтхоф и Харрис [15]. О состоянии оксиредукционных систем ферментов судили по активности каталазы [1], пероксидазы [7], содержанию гаптоглобина [5], глутатиона [8]. В аналитической серии опытов изучалось влияние солей янтарной кислоты на активность дыхания тканей сердца, печени, почек, головного мозга методом Варбурга.

Калиевая и натриевая соли янтарной кислоты изучались в дозах 20 и 100 мг/кг, а этирон в дозах 1 и 20 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Избранные показатели определялись у интактных животных и у животных после введения им солей янтарной кислоты или этирона в условиях гипоксии, а также у животных после введения им солей янтарной кислоты или этирона за 30 минут до возникновения гипоксии. Результаты опытов обработаны статистическим методом, выводы строятся на основании статистически достоверных различий.

Результаты опытов и обсуждение

Результаты проведенных экспериментов представлены в таблице. Исследованиями установлено, что соли янтарной кислоты (калиевая и натриевая) существенно не изменяют напряжения кислорода и углекислого газа в крови. Сукцинат калия несколько снижает потребление кислорода и выделение углекислого газа тканями сердечной мышцы и не изменяет активности дыхания тканей печени, почек и головного мозга. В отличие от калиевой натриевая соль янтарной кислоты снижает активность дыхания тканей сердца и головного мозга. Сукцинат калия и в меньшей степени его натриевая соль увеличивают содержание восстановленного и снижают содержание окисленного глутатиона в крови, повышают количество тиоловых групп в крови и тканях сердца. Калиевая и натриевая соли янтарной кислоты способствуют возникновению компенсированного метаболического алкалоза за счет возрастания в крови буферных оснований и снижения содержания молочной и пировиноградной кислот. Калиевая и натриевая соли янтарной кислоты способствуют перераспределению электролитов в крови: сукцинат калия увеличивает количество ионов калия в эритроцитах, натриевая же соль увеличивает концентрацию ионов натрия в плазме. Исследованные соли янтарной кислоты в обеих дозах в крови повышают активность каталазы и пероксидазы, более под влиянием большей дозы, и снижают содержание аммиака.

Таким образом, калиевая и натриевая соли янтарной кислоты оказывают разностороннее влияние на метаболические процессы, повышая активность оксиредукционных ферментов, процессов тканевого дыхания, и приводят к развитию в организме компенсированного метаболического алкалоза. Более активна калиевая соль янтарной кислоты.

Таблица

Влияние калиевой и натриевой солей янтарной кислоты и этирона на метаболические процессы при гипоксии

Изучаемые показатели	Интактные животные (n=10)	Сукцинат К 100 мг/кг при гипоксии (n=5)	Сукцинат На 100 мг/кг при гипоксии (n=5)	Этирон 1 мг/кг при гипоксии (n=5)	Гипоксия (n=10)
рО ₂ в мм рт. ст.	95,9±0,4	82,2±1,7*	79,0±2,0*	51,4±0,8*	59,6±1,0*
рСО ₂ в мм рт. ст.	36,4±0,9	37,4±0,8	39,0±1,3*	25,9±1,6*	33,6±0,9*
рН	7,396±0,007	7,352±0,008*	7,330±0,02*	7,300±0,01*	7,256±0,003*
ВЕ в мэкв/л	-1,6±0,4	-4,3±0,4*	-5,0±1,0*	-12,6±1,2*	-11,2±0,4*
SB в мэкв/л	22,6±0,4	20,8±0,5*	20,0±0,9*	14,3±0,9*	15,5±0,3*
BB в мэкв/л	42,3±1,2	43,0±2,0	39,2±1,2*	36,2±2,4*	34,7±0,9*
AB в мэкв/л	22,3±0,6	20,3±0,4*	20,0±1,0*	12,9±1,0*	14,6±0,4*
Калий плазмы в мэкв/л	4,92±0,2	6,66±0,4*	6,9±0,2*	7,6±0,8*	7,99±0,3*
Калий эритроцитов в мэкв/л	85,2±1,5	80,0±1,3*	68,2±2,8*	70,3±3,7*	65,8±1,2*
Na плазмы в мэкв/л	140,8±1,4	122,3±1,7*	127,6±2,7*	131,9±2,6*	118,4±1,0*
Na эритроцитов в мэкв/л	29,6±1,7	30,8±1,6*	38,1±1,7*	32,2±1,7*	43,6±1,4*
Аммиак в мкг %	116,2±3,0	126,6±3,6*	134,0±4,5*	183,8±5,7*	176,0±9,6*
Молочная кислота в мг %	11,5±0,4	12,3±0,4	13,4±0,5*	16,1±0,9*	18,5±0,9*
Пировиноградная кислота в мэкв/л	2,76±0,04	3,0±0,1*	3,4±0,3	3,76±0,07*	4,0±0,08*
Глюкоза в мг %	112,6±2,0	135,0±5,0*	141,0±3,0*	165,4±3,2*	182,0±5,0*
Каталазное число	4,98±0,08	6,5±0,12*	7,34±0,2*	7,22±0,11*	6,98±0,1*
Активность пероксидазы в сек	40,0±2,5	26,4±1,3*	32,4±0,4*	28,6±0,7*	34,0±0,8*
Глютатион общий в мг %	38,0±0,6	40,6±0,9	39,4±1,0	40,6±1,3	37,5±0,7*
Глютатион восстановленный в мг %	29,0±0,4	30,0±0,8	28,0±0,5	32,8±1,0*	22,8±1,1*
Глютатион окисленный в мг %	9,0±0,6	10,6±0,5*	11,4±0,6*	7,8±0,5	14,6±1,0*
SH-группы крови в рКМ/100 мл	1880,0±16,7	1810,0±33,0	1750,0±50,0*	1850,0±25*	1668±26,8*
SH-группы сердца в рКМ/100 мг	0,498±0,01	0,500±0,02	0,528±0,03*	0,500±0,03	0,414±0,01*

* Достоверность различий между опытной и контрольной группой (P<0,05).

Циркуляторно-дыхательная гипоксия, вызываемая вращением животных на стационарной центрифуге с радиусом 2 м, сопровождается напряжением всех функциональных систем организма и характеризуется отчетливыми нарушениями процессов метаболизма. В крови снижается рН, возникает дефицит буферных оснований, увеличивается содержание молочной и пировиноградной кислот, аммиака, глюкозы, происходит перераспределение электролитов. Концентрация ионов натрия падает в плазме и увеличивается в эритроцитах, содержание ионов калия снижается в эритроцитах и возрастает в плазме. В крови значительно снижается напряжение кислорода, уменьшается активность процессов дыхания тканей печени и головного мозга, падает содержание свободных сульфгидрильных групп в крови и в тканях сердца. В крови снижается содержание восстановленного глютамина и нарастает ко-

личество окисленного. Возрастает активность каталазы и пероксидазы. Содержание гаптоглобина в крови существенно не изменяется.

Таким образом, избранная модель гипоксии характеризуется отчетливым снижением процессов внешнего дыхания, высоким уровнем активности оксиредукционных систем и ацидотическими сдвигами в крови, типичными для гипоксии.

Предшествующее развитию гипоксии введение солей янтарной кислоты (как калиевой, так и натриевой) оказывало отчетливое защитное действие: рН крови возрастало по сравнению с состоянием гипоксии за счет увеличения резерва бикарбонатов буферной системы. При этом напряжение кислорода и углекислого газа устанавливалось на уровне, близком для интактных животных. Активность дыхания тканей сердца, печени и головного мозга повышалась. Содержание тиоловых групп в крови и в тканях сердца, а также количество глутатиона в крови возрастало до уровня интактных животных. Отмечалась тенденция к нормализации содержания ионов калия и натрия в плазме и эритроцитах. В крови возрастала активность каталазы и пероксидазы, содержание гаптоглобина существенно не менялось. Количество глюкозы, молочной и пировиноградной кислот снижалось в сравнении с состоянием гипоксии, но не достигало показателей, характерных для интактных животных.

Проведенные исследования позволяют заключить, что калиевая и натриевая соли янтарной кислоты обладают защитным действием при гипоксии, которое, возможно, связано с использованием сукцината как субстрата окисления в тканях. Последнее, вероятно, связано с превращениями янтарной кислоты, ведущими к детоксикации свободного аммиака, или активацией процесса захвата клетками глюкозы, реутилизации лактата и пирувата.

Интенсивность действия солей янтарной кислоты зависит от их дозы (большие дозы оказывают выраженное защитное действие при гипоксии), а также от особенностей катиона: калиевая соль янтарной кислоты обладает более выраженным защитным действием при гипоксии, чем натриевая.

Изучение защитного действия этирона при гипоксии показало, что при предварительном введении в дозе 1 мг/кг он ослабляет течение циркуляторно-дыхательной гипоксии у крыс. При этом наблюдается тенденция к нормализации рН крови, меньшее снижение стандартных и актуальных бикарбонатов, уменьшение напряжения углекислого газа в крови. Содержание глутатиона (общего и восстановленного), свободных сульфгидрильных групп в крови и в тканях сердца возрастает и достигает показателей, характерных для интактных животных, в то время как содержание окисленного глутатиона снижается. В плазме возрастает количество ионов калия, а содержание ионов натрия устанавливается на уровне, близком для интактных животных; в эритроцитах содержание ионов натрия возрастает, а ионов калия остается сниженным.

Этирон в большой дозе (20 мг/кг) в крови повышает содержание аммиака. В то же время количество глюкозы, молочной и пировиноградной кислот несколько снижается по сравнению с гипоксией, но не достигает уровня интактных животных. Активность каталазы и пероксидазы в крови возрастает, превышая уровень интактных животных, содержание же гемоглобина существенно не изменяется.

Таким образом, антигипоксическое действие этирона — вещества, оказывающего непосредственное влияние на функциональную активность миокарда и сосудистый тонус [4, 3], сопряжено с изменениями в процессах метаболизма, сдвигами во внешнем и тканевом дыхании, развитием компенсированного метаболического ацидоза, изменением активности ферментов гликолиза, перераспределением электролитов крови, увеличением содержания тиоловых групп в крови и в тканях сердца, глюкозы, молочной и пировиноградной кислот и аммиака в крови, что, вероятно, способствует адаптации организма к последующему действию циркуляторно-дыхательной гипоксии. Антигипоксическое действие этирона зависит от дозы препарата: малые дозы оказывают благоприятное воздействие, с увеличением дозы защитное действие препарата на течение гипоксии исчезает.

Наши исследования позволяют заключить, что профилактика гипоксии может проводиться применением веществ, восстанавливающих непрерывность нарушенных биохимических процессов, — субстратов окисления или веществ, улучшающих обеспечение тканей организма кислородом за счет повышения функций дыхания и сердечно-сосудистой системы.

В ы в о д ы

1. Соли янтарной кислоты оказывают защитное действие при циркуляторно-дыхательной гипоксии как возможные субстраты окисления. Антигипоксическое действие соли калия выражено в большей мере, чем соли натрия.

2. Этирон только в малой дозе (1 мг/кг) оказывает защитное действие при гипоксии за счет мобилизации функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, что улучшает обеспечение потребностей тканей в кислороде. С увеличением дозы этирона потребности тканей в кислороде возрастают в большей мере, чем возможности их обеспечения, что усугубляет явления гипоксии.

Кафедра фармакологии Саратовского
медицинского института

Поступила 14/III 1977 г.

Կ. Ի. ԲԵՆԴԵՐ, Ս. Լ. ՓՐԵՅԴՄԱՆ, Ա. Ն. ԽԼԵՆԻԿՈՎ

**ՑԻՐԿՈՒԼՅԱՏՈՐԱՅԻՆ-ՇՆՋԱՌԱԿԱՆ ՀԻՊՈՔՍԻՄԱՅԻ ԴԵՊՈԶԻՏ
ՑԱՆՏԱՐԱՅԻՆ ԹԹՎԻ ԵՎ ԷՏԻՐՈՆԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ
ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ**

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Սպիտակ առնետների վրա կատարված փորձերով հաստատված է, որ ցիրկուլյատորային-շնչառական հիպոքսիայի դեպքում, որը առաջացել է օրանիզմի վրա ծանրաբեռնվածության ազդեցությունից, կալիումային և նատրիումային աղերի թթվության մ 20 մգ/կգ և 100 մգ/կգ դոզաներում ցուցաբերում են բարեհաջող ազդեցություն, որպես օքսիդացման հնարավոր սուբստրատներ, նպաստելով ամիակի դետոկսիկացիային, ակտիվացնելով գլյուկոզային հյուսվածքների բռնագրավումը և լակտատի ու պիրավատի ռեուտալիզացիան: Ցանտարային թթվի կալիումային աղը ունի բավականին պաշտպանական ազդեցություն, քան նատրիումի աղը: Էտիրոնի (էտիլիզոտիրոնի) անտիհիպոքսիկ ազդեցության մ 1 մգ/կգ դոզայում պարամանավորված է շնչառական և սիրտ-անոթային սխտեմի ֆունկցիաների մոբիլիզացիայով, որը բարելավում է հյուսվածքների պահանջի ապահովվածությունը թթվածնի մեջ: Էտիրոնի դոզայի ավելացմամբ մինչև 20 մգ/կգ հյուսվածքների պահանջարկը թթվածնի մեջ աճում է մեծ քանակությամբ, քան հնարավոր է երանց ապահովումը, որը կրկնապատկում է հիպոքսիայի ընթացքը:

Այսպիսով, հիպոքսիայի պրոֆիլակտիկ ուղիները կարող են ուղղված լինել դեղային նյութերի օգտագործման, բիոքիմիական պրոցեսների անընդհատվածության խանգարումների վերականգնման, սուբստրատների օքսիդացմամբ կամ նյութերի,— շնչառական ֆունկցիայի բարձրացման և սիրտ-անոթային սխտեմի հաշվին օրգանիզմին թթվածնով բավարար ապահովմամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бах А. Н., Зубкова С. Р. Сборник избранных трудов академика А. Н. Баха. Л., 1937, стр. 412.
2. Виноградов В. М. В кн.: Оксидобиотические и аноксидобиотические процессы при экспериментальной и клинической патологии. Киев, 1975, стр. 49.
3. Ковалев Г. В., Спасов А. А. Фармакология и токсикология, 1976, 5, стр. 574.
4. Мухин Е. А., Парий Б. И., Гикавый В. И. Фармакология гипертензивных средств. Кишинев, 1974.
5. Прохуровская З. Я., Мовшович Б. Л. Лабораторное дело, 1972, 6, стр. 333.
6. Савич К. В., Яковлева В. А. Вопросы медицинской химии, 1957, 3, 2, стр. 121.
7. Симаков К. К. Биохимия, 1945, 10, 4, стр. 360.
8. Травина О. В. Руководство по биохимическим исследованиям. М., 1955, стр. 254.
9. Astrup P. The Scandinavian J. of Clinical Laboratory Investigation, 1956, 138, 33.
10. Barker S. B., Sanderson W. H. J. Biological Chemistry, 1961, 138, 535.
11. Friedemann T. E., Haugen J. E. J. Biological Chemistry, 1943, 147, 415.
12. Hultman E. Nature, 1959, 183, 108.
13. Hyvarinen A. N., Mikkila E. A. Clinica Chimica Acta, 1962, 7, 1, 140.
14. Keller H., Muller-Belssenhirtz, Neumann E. Цитировано по Йордан Тодоров: Клинические и лабораторные исследования в педиатрии. София, 1968, стр. 746.
15. Kolthoff J. M., Harris W. E. Indian Engineer Chemistry, 1946, 18, 3, 161.
16. Ziggaard-Andersen O., Engel K. The Scandinavian J. of Clinical Laboratory Investigation, 1960, 12, 177.