

УДК 616-001.8:616.152.21

ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ И ПРООКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПЕРКАПНИ-ГИПОКСИЧЕСКОЙ ИНГАЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Бухрис С., Мармыш Г.Г., Зинчук В.В.

Кафедры нормальной физиологии и общей хирургии
Гродненского государственного медицинского университета

Целью данной работы было изучение кислородтранспортной функции и прооксидантно-антиоксидантного состояния крови при применении интервальной гиперкапни-гипоксической ингаляции в лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Включение в стандартную терапию больных данной патологии длительного интервального гиперкапни-гипоксического режима ингаляции улучшает снабжение периферических тканей кислородом и энергетическими субстратами, что обеспечивает улучшение результатов консервативного лечения. Механизм действия предлагаемого метода реализуется через вклад кислородтранспортной функции крови и факторов, определяющих прооксидантно-антиоксидантное состояние организма.

Ключевые слова: гипоксия, перекисное окисление липидов, антиоксидант, кислородтранспортная функция крови, гиперкапни-гипоксическая ингаляция.

We aimed at studying blood oxygen transport and prooxidant-antioxidant state during the intermittent hypercapnic-hypoxic inhalation for the treatment of the patients with obliterating arterial atherosclerosis of lower extremities. The inclusion of long-lasting intermittent hypercapnic-hypoxic inhalation into standard therapy for the patients with this disorder improves oxygen and energy substrate supply of peripheral tissues and leads to good results of conservative treatment. The mechanism of such improvement is realized due to blood oxygen transport and the determinants of body prooxidant-antioxidant state.

Key words: hypoxia, antioxidant, blood oxygen transport, hypercapnic-hypoxic inhalation.

Гипоксия вызывает разнообразные адаптивные реакции на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. Механизмы формирования физиологического ответа на гипоксию предполагают существование сенсора к кислороду, на роль которых могут претендовать гемопротеиды; ионные каналы, изменяющие свою проводимость в зависимости от pO_2 , НАДФЧН-оксидазы, а также и непосредственно митохондрии, изменяющие выработку радикалов при гипоксии. Известно, что газовые среды с пониженным содержанием кислорода оказывают антиоксидантное влияние на периферическую кровь организма у лиц пожилого возраста [Ястребов А.П. и др., 2000]. В настоящее время достаточно широко используются различные виды интервального

гипоксического воздействия для терапии различных заболеваний. В России создана научно-клиническая лаборатория «Нуроксия Medical Academy», издается соответствующий журнал.

Гипоксия при краткоинтервальном воздействии может быть эффективна при лечении ряда заболеваний. Гипоксикарбоотерапия широко используется в клинической медицине, но конкретные механизмы стимулирующего и позитивного ее действия не известны. Предполагается, что ее эффект связан с активацией антиоксидантной системы, механизмов энергообеспечения тканей и др. Избыточная генерация прооксидантов в стационарных условиях тканей уравнивается образованием фер-

ментативных и неферментативных внутри- и внеклеточных антиоксидантов, формируя определенный оптимальный уровень прооксидантно-антиоксидантного равновесия [Zinchuk V.V. et al., 2002]. Система транспорта кислорода, средство гемоглобина к кислороду (СГК), также участвует в поддержании оптимального уровня этого баланса организма. Целью данной работы было изучение кислородтранспортной функции (КТФ) и прооксидантно-антиоксидантного состояния крови при применении интервальной гиперкапни-гипоксической ингаляции (ИГГИ) в лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК).

Материалы и методы

Обследовано 14 больных ОААНК. Кровь брали из антекубитальной вены до и на 6-ой и 11-ый день курса ингаляции. Исследуемые давали согласие на процедуру забора крови в соответствии с правилами этической комиссии Гродненского медицинского университета. Консервативное лечение облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей в стационарах включало стандартную схему. Курс интервальной ступеньчатой гиперкапни-гипоксической ингаляции осуществлялся ежедневно 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Продолжительность однократной ингаляции составляла 50-55 минут. В первый день производилась ингаляция газовой смесью, содержащей 18% O_2 , 1% CO_2 и 81% N_2 , с последующим уменьшением доли O_2 и увеличением доли CO_2 . На 5-10 день выполнялась ингаляция газовой смесью, содержащей 10% O_2 , 5% CO_2 и 85% N_2 .

Оценку показателей КТФ производили на микрогазоанализаторе ABL-330 «Radiometer». СГК определяли по показателю $p50$ (pO_2 крови, соответствующее 50% насыщению ее кислородом) методом «смешивания» в модификации [Scheid P., Meyer M., 1978]. $p50$ станд измеряли при стандартных условиях ($pH = 7,4$; $pCO_2 = 40$ мм рт. ст. и $T = 37$ °C), а $p50$ реальн - рассчитывали для реальных значений этих факторов. На основании полученных значений $p50$ по уравнению Хилла рассчитывали положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО).

Содержание диеновых конъюгатов определяли по интенсивности характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов УФ-поглощения в области 232-234 нм [Rice-Evans C. A. et al., 1991]. Уровень оснований Шиффа определяли по интенсивности флуоресценции хлоро-

формного экстракта при длине волны возбуждения 344 нм и длине волны эмиссии 440 нм [Rice-Evans C. A. et al., 1991] на спектрофлуориметре «F-4010» (Hitachi). Содержание а-токоферола определяли по интенсивности флуоресценции гептанового экстракта при длине волны возбуждения 292 нм и длине волны флуоресценции (эмиссии) 325 нм [Aguoma O.I., Cuppett S.L., 1997] на спектрофлуориметре «F-4010» фирмы «Hitachi». В качестве стандарта использовался а-токоферол фирмы «Sigma». Активность каталазы оценивали по количеству израсходованной перекиси водорода, способной образовывать с солями молибдена стойко окрашенный комплекс, на спектрофотометре «СФ-46» при длине волны 410 нм [Aguoma O.I., Cuppett S.L., 1997]. Обработку полученных данных проводили по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием программ EXSEL и STATISTIC.

Результаты и их обсуждение

Данные изменения КТФ крови у больных ОААНК при ИГГИ на фоне стандартного лечения приведены в таблице 1. Так, к концу курса ингаляции имеет место существенное увеличение $p50$ как стандартного (исходная величина – $25,45 \pm 0,42$; на 10 день $26,86 \pm 0,30$, $P < 0,01$), так и реального (исходная величина $27,88 \pm 0,38$; на 10 день $29,66 \pm 0,40$, $P < 0,01$), что свидетельствует о снижении СГК и улучшении условий оксигенации крови, сдвиге КДО вправо (Рис. 1).

У больных ОААНК, подвергавшихся ИГГИ, изменения активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты были существенны (таблица 2). Так, содержание диеновых конъю-

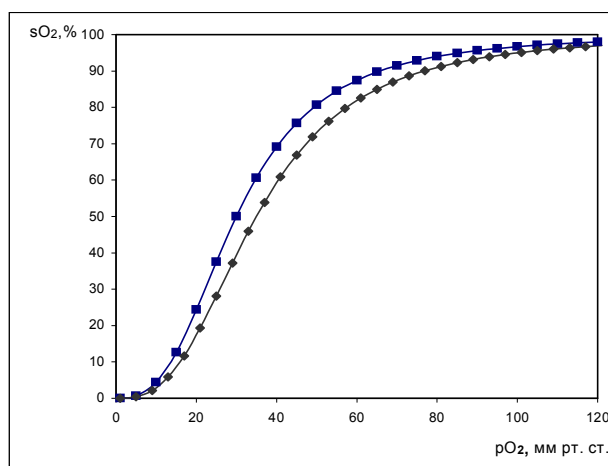


Рис 1. Реальные кривые диссоциации оксигемоглобина у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до (■) и после (◆) курса интервальной гиперкапни-гипоксической ингаляции.

Таблица 1.

Показатели кислородтранспортной функции крови у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и в течение после курса интервальной гиперкапнии-гипоксической ингаляции (M±m, n=14).

Показатель	исходный	к 6-ой день ингаляции	к 11-ый день ингаляции
pO ₂ , мм рт.ст.	22,09±1,42	21,87±1,42	21,54±2,4
pCO ₂ , мм рт.ст.	56,29±1,84	57,96±2,52	57,84±2,45
pH, ед	7,297±0,013	7,298±0,012	7,320±0,012
Гемоглобин, г/л	13,32±0	13,21±0,18	13,39±0,23*
p50реальн, мм.рт.ст.	27,88±0,38	29,30±0,67	29,66±0,49*
p50станд, мм рт.ст.	25,45±0,43	26,43±0,39	26,86±0,30*
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	27,20±0,69	27,37±0,57	28,5±0,75
TCO ₂ , ммоль/л	28,90±0,75	28,93±0,65	30,04±0,76
ABE, ммоль/л	-0,32±0,71	0,20±0,46	1,23±0,61
SBE, ммоль/л	0,64±0,72	1,09±0,51	1,69±0,61
SBC, ммоль/л	23,29±0,71	23,75±0,36	24,92±0,62
Метгемоглобин, %	0,45±0,11	0,40±0,11	0,25±0,067

Примечание: * - изменения достоверны по отношению к исходному показателю (p<0,05).

Таблица 2.

Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантного состояния крови у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и в течение курса интервальной гиперкапнии-гипоксической ингаляции (M±m, n=14).

Показатель	исходный	к 6-ой день ингаляции	к 11-ый день ингаляции
Диеновые конъюгаты в плазме, ΔA ₂₃₃ /мл	4,32±0,11	3,95±0,12*	3,73±0,08*
Диеновые конъюгаты в эритроцитах, ΔA ₂₃₃ /мл	1,55±0,15	1,48±0,23	1,13±0,07*
Основания Шиффа в плазме, ЕД/мл	247,23±14,59	193,99±17,06*	185,26±3,54*
Основания Шиффа в эритроцитах, ЕД/мл	35,43±2,24	39,57±4,75	29,48±0,15*
каталаза в плазме, ед/мг белка	208,96±3,32	222,81±3,21*	219,03±3,67*
каталаза в эритроцитах, ед/мг белка	12,04±0,91	11,92±1,16	10,31±0,62
α-токоферол в плазме, мкмоль/мл	15,35±0,64	17,17±0,62*	17,17±0,43*
α-токоферол в эритроцитах, мкмоль/мл	1,57±0,11	1,73±0,16	1,75±0,15

Примечание: * - изменения достоверны по отношению к исходному показателю (p<0,05).

гатов в плазме крови на протяжении курса лечения прогрессивно снижалось: исходный уровень 4,32±0,10; на 5 день – 3,94±0,12, (P<0,02); на 10 день – 3,73±0,08, (P<0,001) DA₂₃₃/мл. Уровень оснований Шиффа в плазме также закономерно снижался: исходный – 247,22±14,59; на 5 день – 193,99±7,06 (P<0,01); на 10 день – 185,25±3,54 ЕД/мл (P<0,001). Содержание в плазме б-токоферола существенно возрастало: исходный уровень - 15,35±0,63; 5 день лечения – 17,17±0,62, (P<0,05); 10 день – 17,97±0,43 мкмоль/мл, (P<0,01).

Исследования этих же показателей в эритроци-

тах данных больных свидетельствует о том, что продукты перекисного окисления липидов к концу курса лечения также существенно снижаются. Так, исходное содержание диеновых конъюгатов в эритроцитах больных ОААНК было 1,55±0,14; на 5 день адаптации к гипоксии - 1,48±0,22, (P<0,5); на 10 день – 1,12±0,06 DA₂₃₃/мл (P<0,01). Исходный уровень основания Шиффа в эритроцитах больных ОААНК составлял 29,48±1,51; на 5 день – 29,57±4,75 (P>0,5); на 10 день – 25,42±1,23 ЕД/мл (P<0,01). Содержание б-токоферола в эритроцитах больных ОААНА, подвергавшихся ИГГИ, несколько возрастает: исходный уровень -1,57±0,11; на 5 день – 1,73±0,15 (P>0,5); на 10 день – 1,75±0,14 мкмоль/мл, однако выявленные изменения не носят достоверный характер.

Таким образом, в процессе лечения больных ОААНК, которое включает ингаляцию ИГГИ, достоверно снижалась активность перекисного окисления липидов и повышался уровень антиоксидантной защиты. При анализе механизмов формирования регионарного кислородного режима, развития гипоксических состояний и выработке лечебных и профилактических мероприятий необходимо учитывать не только состояние местного кровотока, но и оценивать возможность изменения КТФ [Борисюк М.В., 1984]. Гемоглобин, изменяя свое сродство к кислороду, может выполнять буферную функцию, корректируя поток

кислорода в ткани в соответствии с их потребностью в нем, и тем самым предупреждая избыточное его поступление и дальнейшее перераспределение с оксидантного пути на оксигенатный, т.е. SGK не только является важным механизмом формирования адекватного потока кислорода в ткани и обеспечения их потребности в нем, но и определяющим эффективность функционирования антиоксидантной системы и, в конечном итоге, всей организации поддержания прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме [Зинчук В.В., Борисюк М.В., 1999].

Включение в стандартную терапию больных ОААНК длительной ступенчатой ИГГИ улучшает снабжение периферических тканей кислородом и энергетическими субстратами, что обеспечивает улучшение результатов консервативного лечения. Механизм действия предлагаемого метода реализуется через вклад КТФ крови и факторов, определяющих прооксидантно-антиоксидантное состояние организма.

Литература

1. Борисюк М.В. Особенности регуляции кислородсвязывающих свойств крови в процессе ее циркуляции // Усп. физиол. наук. - 1984. - Т. 15, № 2. - С. 3-26.
2. Зинчук, В.В., Борисюк М.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма//Успехи физиологических наук. - 1999. - Т.30,№3. - С.38-48.
3. Ястребов А.П., Сандлер Е.А., Мещанинов В.Н., Сырнев В.А., Гаврилов И.В. Механизмы влияния различных свободнорадикальное окисление липидов крови и процессы возрастной инволюции организма // «Патофизиология органов и систем. Типовые физиологические процессы»: Тез. докл. II Российского конгресса по патофизиологии. - М., 2000. - С.204.
4. Aruoma O.I., Cuppett S.L. Antioxidant Methodology: in vivo and in vitro Concepts. -New York, 1997.
5. Rice-Evans C.A., Diplock A.T., Symons M.C.R. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. - London, 1991.
6. Scheid P., Meyer M. Mixing technique for study of oxygen-hemoglobin equilibrium: a critical evaluation // J. Appl. Physiol. - 1978. - Vol. 45, № 5. - P. 616-622.
7. Zinchuk V.V., Dorokhina L.V., Maltsev A.N. Prooxidant-antioxidant balance in rats under hypothermia combined with modified hemoglobin-oxygen affinity//Journal of Thermal Biology. - 2002. - Vol. 27, № 5. - P. 345-352.

Resume

CHANGES IN BLOOD OXYGEN TRANSPORT AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT STATE WITH USE OF INTERMITTENT HYPERCAPNIC-HYPOXIC INHALATION FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH OBLITERATING ARTERIAL ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES

Buhris S., Marmysh G.G., Zinchuk V.V.

Depts. of Normal Physiology and General Surgery, Grodno Medical University

The application of intermittent hypercapnic-hypoxic inhalation in the treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities arteries shifts the oxyhemoglobin dissociation curve, decreases the lipid peroxidation activity and enhances the level of antioxidant defense.

Прием таурина устраняет эндотелиальную дисфункцию у курильщиков

Дополнительный прием аминокислоты таурина в значительной мере устраняет эндотелиальную дисфункцию у молодых курильщиков, сообщается в предварительном online выпуске *Circulation*. Вероятный механизм такого благоприятного эффекта в модификация взаимодействия моноцитов и эндотелия.

Ранее уже было продемонстрировано, что таурин оказывает протективное действие на структуру и функцию эндотелия. Тем не менее, оставалось неизвестным, приводит ли дополнительный прием таурина к устранению эндотелиальной дисфункции, характерной для курильщиков.

Д-р D.J. Bouchier-Hayes и его коллеги (Клиника Beaumont Hospital, Дублин, Ирландия) с помощью дуплексной ультрасонографии оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию у 15 молодых курильщиков и 15 некурящих людей того же возраста.

Оказалось, что среди курильщиков, по сравнению с некурящими, поток-зависимая дилатация существенно нарушается. Прием витамина С ее значительно улучшает, однако не нормализует полностью. Напротив, таурин восстанавливает показатели поток-зависимой дилатации до уровня, характерного для некурящих.

В отличие от моноцитов некурящих, моноциты, взятые у курильщиков, ингибируют продукцию эндотелием оксида азота (NO), а также увеличивают эндотелиальную продукцию эндотелина-1. Однако подобные негативные эффекты нивелировались при назначении таурина, предшествующем забору моноцитов. Предполагается, что это связано с усилением экспрессии NO-синтазы.

“Полученные данные говорят о том, что таурин положительно влияет на эндотелиальную функцию крупных сосудов, что обусловлено, по крайней мере, частично, восстановлением экспрессии NO-синтазы”, - считают ирландские ученые. “С учетом недавно выявленного снижения экспрессии NO-синтазы в атероматозно поврежденных сосудах, оценка влияния таурина на состояние эндотелиальной функции при дислипидемии представляется крайне интересной”, - добавляют они.

solvay-pharma.ru