

УДК 612.115.35:616—001.8

В. В. Баканская, А. А. Никонов

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА НА УСТОЙЧИВОСТЬ БЕЛЫХ КРЫС К ВОЗДЕЙСТВИЮ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Повышение устойчивости организма к кислородному голоданию является одной из актуальных проблем современной медицины. Оно может осуществляться методом «акклиматизации», а также торможением метаболических процессов и снижением потребления кислорода при применении гипотермии и фармакологических средств. В настоящее время для повышения неспецифических механизмов защиты организма применяются полисахариды микробного и немикробного происхождения. Однако широкое применение микробных липополисахаридов сдерживается тем, что они токсичны и обладают пирогенным свойством.

Большой интерес представляет изучение влияния на резистентность организма к действию гипоксии кислого мукополисахарида животного происхождения — гепарина, хорошо известного как антикоагулянт широкого профиля действия. В настоящее время выявлены и некоторые другие аспекты его действия — повышение устойчивости организма к инфекции, увеличение резистентности клеточных мембран, повышение активности фагоцитов и др. Гепарину принадлежит значительная роль в процессах неспецифической клеточной защиты.

Местом биосинтеза и депонирования гепарина являются тучные клетки Эрлиха. Выделение гепарина в кровь регулируется вегетативной нервной системой.

В литературе имеются лишь единичные сообщения, посвященные изучению влияния гепарина на резистентность организма к действию гипоксии. В экспериментах на животных [7] было показано, что в условиях гипоксии усиливается дегрануляция тучных клеток и увеличивается содержание гепарина в крови, что было рассмотрено как компенсаторно-защитный механизм, повышающий устойчивость организма к действию гипоксии. Предварительное подкожное введение гепарина увеличивало продолжительность жизни кроликов при острой гипоксии, вызванной вдыханием воздуха, содержащего 6% кислорода [4], а также при ишемии головного мозга [8].

Методика исследований

Опыты проведены на 90 белых крысах-самцах, весом 200—250 г. В I серии (40 крыс) изучали влияние гепарина на продолжительность жизни животных при острой гипоксии, вызванной «подъемом» в барометрической камере «ПБК-56» на «высоту» 10 000 и 13 000 м. Гепарин фирмы «Рихтер» вводили подкожно в дозе 200 ед/100 г за 24 ч до воздействия острой гипоксии.

Во II серии опытов (10 крыс) изучали потребление кислорода тканями крыс через 6, 24, 48, 72 и 96 ч после подкожного введения 200 ед/100 г гепарина. Определение потребления кислорода проводили в аппарате типа «Крога». Крысу помещали в стеклянную камеру, которую заполняли кислородом и соединяли с колоколом. Прикрепленный к колоколу писчик занимал нулевое положение на калибровочной прямой, фиксированной на невращающемся кимографе. По мере потребления кислорода колокол вместе с писчиком опускался. Количество поглощенного кислорода (в мл) было равно вы-

Влияние гепарина

соте спуска писчика. Прибор с 10 мл кислорода писчик опуска-

веса проводили по формуле:

15 мин на 100 г веса; U — об-

В III серии (20 крыс) ис-
200 ед/100 г гепарина на на-
мышце бедра и селезенке), на
вводили соответствующий об-
рода в тканях определяли по
на электроды подавали напря-
на чернильнопишущем электр-
ра для каждого канала уст-
изменялась на всем протяже-
ред каждым экспериментом
целью при обычном атмосфер-
определяли силу диффузионн-
ре, лишенном кислорода (к 1
фита натрия). Затем в исслед-
0,3 мм, а индифферентный хл-
поверхности (1,5—2 мм) плат-
«ВЛ-931» и помещали в инт-
по отношению к исходному у-
В IV серии опытов (20
ление кислорода и продолжи-
ванной «подъемом» в баромет-

Результат

Результаты экспери-
200 ед/100 г гепарина
должительность жизни
13 000 м. Подопытные
ние 2,5 мин. По-видим-
делом их жизнедеятел-
тивогипоксических сред

Продолжительность
200 ед/100 г гепарина

Из результатов пр-
тельное введение 200
ность жизни крыс при-

В связи с тем, что
остались живыми, дос-
тернативного варьиров-
живыми 9, а из 15 ко-
ло 12,3%, m_2 для кон-
зом, метод альтернати-
сделанного нами заклю-

Результаты экспери-
кислорода показали е-
100 г гепарина через
кислорода на 100 г ве-
через 24 ч — $14 \pm 2,6$ м

В предыдущей се-
на за 24 ч до воздей-
ность жизни крыс на
противогипоксическом

Результаты поляр-
что однократное вну-

соте спуска писчика. Прибор был откалиброван таким образом, что при употреблении 10 мл кислорода писчик опускался на 1 см. Пересчет потребления кислорода на 100 г веса проводили по формуле: $Y_1 = \frac{Y \cdot 100}{P}$, где Y_1 — объем кислорода, поглощенного за 15 мин на 100 г веса; Y — общий объем поглощенного кислорода; P — вес крысы в г.

В III серии (20 крыс) исследовали влияние однократного внутривенного введения 200 ед/100 г гепарина на напряжение кислорода (P_{O_2}) в тканях и органах (печени, мышце бедра и селезенке), на потребление кислорода тканями. Контрольным животным вводили соответствующий объем 0,9% раствора натрия хлорида. Содержание кислорода в тканях определяли полярографическим методом. С помощью блок-приставки на электроды подавали напряжение 0,6 В. Регистрацию тока и его изменений проводили на чернильнопишущем электронном приборе УСЧВ-03. После 30 мин прогрева прибора для каждого канала устанавливали определенную степень усиления, которая не изменялась на всем протяжении опыта. Для получения сопоставимых результатов перед каждым экспериментом и после него проводили калибровку электродов. С этой целью при обычном атмосферном давлении (740—760 мм рт. ст.) и температуре 30°С определяли силу диффузионного тока в 0,85% растворе хлористого натрия и в растворе, лишенном кислорода (к 100 мл физиологического раствора прибавляли 0,1 г сульфата натрия). Затем в исследуемые ткани вставляли платиновые электроды диаметром 0,3 мм, а индифферентный хлорсеребряный вводили под кожу. За исключением рабочей поверхности (1,5—2 мм) платиновые электроды покрывали изоляционным эмаль-лаком «ВЛ-931» и помещали в инъекционную иглу. Изменения P_{O_2} выражали в процентах по отношению к исходному уровню.

В IV серии опытов (20 крыс) изучали влияние 500 ед/100 г гепарина на потребление кислорода и продолжительность жизни при острой гипоксической гипоксии, вызванной «подъемом» в барометрической камере на «высоту» 10 000 м.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты экспериментов показали, что предварительное введение 200 ед/100 г гепарина за 24 ч до опыта не оказывает влияния на продолжительность жизни животных при «подъеме» их на «высоту» 13 000 м. Подопытные и контрольные крысы погибли в среднем в течение 2,5 мин. По-видимому, «высота» 13 000 м является для крыс пределом их жизнедеятельности и при ней нельзя изучать влияние противогипоксических средств.

Продолжительность жизни крыс после предварительного введения 200 ед/100 г гепарина на «высоте» 10 000 м представлена в таблице.

Из результатов проведенных экспериментов видно, что предварительное введение 200 ед/100 г гепарина увеличивает продолжительность жизни крыс при острой гипоксии ($p < 0,01$).

В связи с тем, что в подопытной и контрольной группах часть крыс остались живыми, достоверность различия определяли и методом альтернативного варьирования. Из 15 крыс подопытной группы осталось живыми 9, а из 15 контрольных — 2; m_1 для опытных крыс составляло 12,3%, m_2 для контрольных — 8,8%, $t = 3$ ($p < 0,01$). Таким образом, метод альтернативного варьирования подтверждает правильность сделанного нами заключения.

Результаты экспериментов по изучению суммарного потребления кислорода показали его снижение после подкожного введения 200 ед/100 г гепарина через 24 и 72 ч ($p < 0,05$). Количество потребленного кислорода на 100 г веса до введения гепарина составляло $23 \pm 1,1$ мл, через 24 ч — $14 \pm 2,6$ мл, через 72 ч — $18 \pm 1,6$ мл.

В предыдущей серии опытов было выявлено, что введение гепарина за 24 ч до воздействия острой гипоксии увеличивает продолжительность жизни крыс на «высоте» 10 000 м, что свидетельствует о его противогипоксическом действии.

Результаты полярографического исследования показали (III серия), что однократное внутривенное введение гепарина приводило к зако-

номерному повышению P_{O_2} во всех исследованных нами органах: в печени на $20 \pm 1,86\%$, в мышце бедра на $15 \pm 5,04\%$, в селезенке на $22 \pm 5,9\%$ по отношению к исходным данным. Однократная внутривенная инъекция 0,9% раствора натрия хлорида не вызывала изменений P_{O_2} в исследованных органах.

Продолжительность жизни белых крыс на «высоте» 10 000 м после предварительного введения 200 ед/100 г гепарина

№ крысы	Опыт		Контроль	
	Вес, в г	Продолжительность жизни, в мин	Вес, в г	Продолжительность жизни, в мин
1	200	84		
2	190	82	190	18
3	180	не погибла	180	24
4	190	не погибла	190	39
5	190	не погибла	190	34
6	200	54	180	не погибла
7	210	88	210	15
8	220	не погибла	200	12
9	200	не погибла	220	18
10	210	не погибла	210	48
11	200	96	200	не погибла
12	190	79	200	9
13	195	не погибла	210	12
14	205	не погибла	195	16
15	200	не погибла	205	15
n		6	200	17
M		81		13
$\pm m$		5,1		21
t		9,9		3,3

Для иллюстрации изменений P_{O_2} под воздействием гепарина приводим полярограммы (см. рисунок).

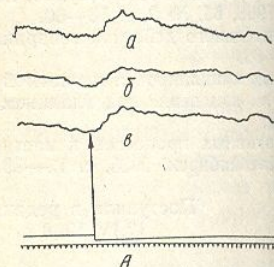
Вопрос о причинах повышения напряжения кислорода в тканях под воздействием гепарина остается открытым. Содержание кислорода в тканях зависит от скорости его доставки, а также от интенсивности утилизации. Наши данные (II серия опытов) показали, что гепарин понижает суммарное потребление кислорода тканями крыс через 24 ч после его введения.

Обнаруженное нами под влиянием гепарина при полярографическом исследовании увеличение напряжения кислорода в исследованных органах и уменьшение суммарного потребления кислорода являются факторами, повышающими устойчивость организма при острой гипоксии.

Из результатов IV серии опытов видно, что средняя продолжительность жизни контрольных крыс составляла $25 \pm 0,9$ мин, подопытных — $23 \pm 0,9$ мин. Гепарин в дозе 500 ед/100 г не увеличивал продолжительность жизни животных и не оказывал влияния на потребление кислорода. Следовательно, противогипоксическое действие гепарина зависит от дозы введенного препарата.

Вопрос о механизме противогипоксического действия гепарина пока полностью не решен. Однако, полученные данные позволяют сделать заключение о том, что гепарин принимает участие в регуляции

гомеостаза, повышая общую. Эта защитная реакция парина вызывать процесс ферментов [13], содержание кислорода в ар



Влияние однократного внутривенного введения раствора натрия хлорида
а — печень, б — мышца, в — селезенка

поступления кислорода из тканей [3], оказывать обмен [5], препятствовать мена и увеличивать в условиях [9], повышать резистентность к гипоксии, вать нарушенную проницаемость мембран.

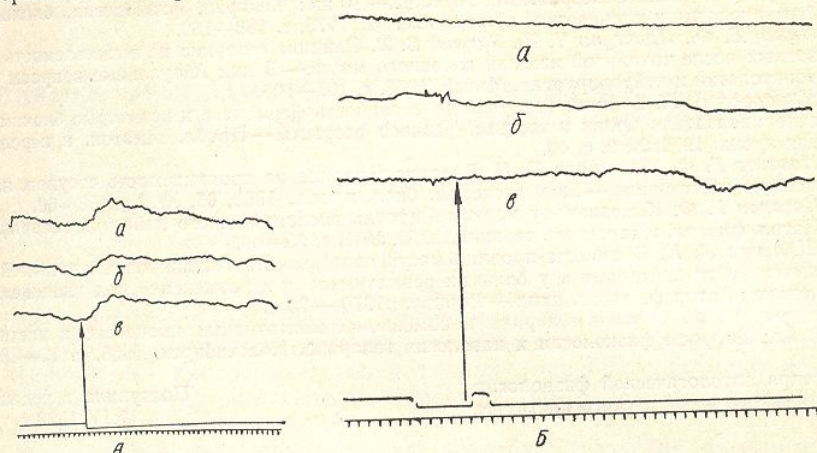
Приведенные литературные данные показывают, что под влиянием гепарина физиологических и биохимических процессов в тканях и субклеточном уровне кислорода из крови в ткани печени и селезенки сохраняется гипоксия.

Таким образом, противогипоксическое действие гепарина обусловлено его особенностями, обладающего высоким спектром действия, активизирующего

1. Афанасьева Е. Ю., Прибыльска Е. Ю. Роль натрия хлорида крови для консервирования парии». М., 1973, с. 13—14.
2. Воронцова Г. В., Верченко Л. В. Роль натрия хлорида в хронической пневмонии.
3. Дзизинский А. А., Архангельский А. А. Роль натрия хлорида в балансе и метаболизме.
4. Зеленчук А. В. Роль гепарина в регуляции свертывания крови. конф. «Система свертывания крови».

х: в пе-
на $22 \pm$
ивенная
ний P_{O_2}

гомеостаза, повышая общую неспецифическую резистентность организма. Эта защитная реакция может быть обусловлена способностью гепарина вызывать процесс обратимого блокирования тканевых дыхательных ферментов [13], увеличивать кислородную емкость крови и содержание кислорода в артериальной крови [2], увеличивать скорость



Влияние однократного внутривенного введения гепарина (А) и 0,9% раствора натрия хлорида (Б) на P_{O_2} в тканях и органах.

а — печень, б — мышца, в — селезенка. Стрелкой отмечен момент введения препарата.

поступления кислорода из крови в ткани и снижать его утилизацию в тканях [3], оказывать регулирующее влияние на транскапиллярный обмен [5], препятствовать накоплению недоокисленных продуктов обмена и увеличивать в условиях острой гипоксии снабжение тканей глюкозой [9], повышать резистентность эритроцитов [1, 6], нормализовать нарушенную проницаемость сосудов [10, 11, 12].

Приведенные литературные данные и результаты наших исследований показывают, что под влиянием гепарина происходит перестройка физиологических и биохимических процессов на органном, клеточном и субклеточном уровнях, направленных на улучшение доставки кислорода из крови в ткани и снижение потребления кислорода, обеспечивающее сохранение жизнедеятельности организма в условиях острой гипоксии.

Таким образом, противогипоксическое действие гепарина обусловлено его особенностью как полисахарида животного происхождения, обладающего высокой биологической активностью и широким спектром действия, активировать защитные реакции организма.

Литература

1. Афанасьева Е. Ю., Прибыльский В. И. Применение гепарина в качестве стабилизатора крови для консервирования ее в жидком азоте. — Тез. III. Всесоюз. конф. «Гепарин». М., 1973, с. 13—14.
2. Воронцова Г. В., Верченко Л. И. Влияние гепарина на газовый состав крови у больных хронической пневмонией. — Сов. медицина, 1972, № 4, с. 82—85.
3. Дзизинский А. А., Архангельская З. А., Стригин В. М. Действие гепарина на кислородный баланс и метаболизм тканей. — В кн.: Гепарин, физиология, биохимия, фармакология и клиническое применение. М., 1973, с. 101—102.
4. Зеленчук А. В. Роль гепарина как антигипоксического фактора. Матер. II Всесоюз. конф. «Система свертывания крови и фибринолиз». Киев, 1969, с. 55—56.

5. Казначеев В. П., Дзизинский А. А. Клиническая патология трансапиллярного обмена.— М.: Медицина, 1975.—238 с.
6. Леонтьева-Тюкина А. А., Сидоркин В. Г. Способность гепарина предотвращать повреждение ультраструктуры эритроцитов трипсином. Тез. IV Всесоюз. конф. «Система свертывания крови и фибринолиз», ч. I, Саратов, 1975, с. 158—159.
7. Ломазова Х. Д., Горшкова Т. Н., Маджуга А. В. Влияние гипоксии на активность гепарина в разные возрастные периоды.— В кн.: Гепарин, физиология, биохимия, фармакология и клиническое применение. М., 1973, с. 188—189.
8. Лунец Е. Ф., Приступа Ч. В., Руцкий В. В. Влияние гепарина на выживаемость животных после тотальной ишемии головного мозга.— В кн.: Актуальные вопросы невропатологии и нейрохирургии. Минск, 1968, с. 107—108.
9. Макарова В. Г. Влияние гепарина на активность ферментов и некоторые биохимические показатели крови животных разного возраста.— Пробл. гематол. и переливания крови. 1972, № 9, с. 40.
10. Назаров Г. Ф., Петрищев П. Н. Влияние гепарина на проницаемость сосудов, нарушенную гистамином.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1968, 65, № 2, с. 58—60.
11. Назаров Г. Ф. К механизму местного противовоспалительного действия гепарина.— Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1975, № 1, с. 66—68.
12. Шмакова Л. И. Состояние проницаемости кровеносных капилляров и кислотной резистентности эритроцитов у больных ревматизмом и их изменение под влиянием гепарина: Автореф. дис. ... канд.— Барнаул, 1970.— 20 с.
13. Шурип С. П. О роли гепарина в обменно-ферментативных процессах в клетке.— В кн.: Вопросы физиологии и патологии гепарина. Новосибирск, 1965, с. 13—39.

Кафедра патологической физиологии
Гродненского медицинского института

Поступила в редакцию
17.IV 1978 г.

V. V. Bakanskaya, A. A. Nikonov

EFFECT OF HEPARIN ON ALBINO RATS RESISTANCE TO THE EFFECT OF HYPOXIC HYPOXIA

Summary

Preliminary subcutaneous administration of 200 and 100 g of heparin decreases the oxygen consumption and increases the rat life under acute hypoxia ($p < 0.05$). Single intravenous administration of the same heparin dose rises P_{O_2} in the studied tissues and organs (the liver, spleen and femur muscle). An increase in oxygen delivery to tissues and a decrease in its uptake are the basis of the heparin antihypoxic effect. The preliminary subcutaneous administration of heparin in a dose of 500 and 100 g has no effect on lifetime and on oxygen uptake.

Department of Pathologic Physiology,
Medical Institute, Grodno

УДК 616-053.3-001.8-003.96:615.015.3

ВЛИЯНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА НА НОВОРОЖДЕННЫХ

В механизмах адаптации к гипоксии важное значение имеет белок в системе крови [4]. Снижение генетического адаптивного потребления АТФ приводит к дефициту макроэргических веществ, что использование за нуклеиновых кислот и та, цианкобаламина) способ к гипоксии [1].

В последние годы повышенных дозах повышает РНП печени [10]; под влиянием гибридирующей способности уменьшается активность к порт РНК из ядра в цитоплазму, лизирующему эффекту, фибрирования мембранной проницаемости с тем, в литературе нет фенобарбитала как средства хронической гипоксии.

Мы исследовали влияние адаптации новорожденных к гипоксии.

Me

Исследования проведены в постнатальной жизни. Всех животных с лапаротомией); II — хроническая внутриутробная гипоксия вызвана хронической внутриутробной 20 мг/кг фенобарбитала на до момента родов.

Моделирование гипоксии в дозированном сжатии основных реакций новорожденных крольчат раздражения задней лапки длительности функционального состояния центральные биологические электрические регистрировали с помощью bipolarной областей головного мозга в II стандартном отведении на разработанного нами устройств раздражения и в течение 60 мин по

В ткани мышцы бедра по определяли напряжение кислорода