

УДК 612.2:612.13

И. Н. Маньковская, М. М. Филиппов

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА И ЕГО УТИЛИЗАЦИИ В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ ПРИ ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Механизмы развития и компенсации гемической формы гипоксии исследованы с достаточной полнотой лишь при ее анемических вариантах. В то же время в литературе отсутствует стройная схема патогенеза гипоксических состояний, возникающих вследствие инактивации («блокады») части гемоглобина, появления его не способных к оксигенации дериватов. В частности, при метгемоглобинемии, нередко встречающейся в клинике, а в эксперименте служащей моделью гемической гипоксии, изучены, в основном, изменения соотношения между восстановленной и окисленной формами гемоглобина, кислородной емкости крови, формы кривой диссоциации оксигемоглобина [4, 17 и др.]. Совершенно недостаточно исследованы при гемической гипоксии механизмы развития и компенсации тканевой гипоксии, транспорта кислорода в организме и его утилизации в различных тканях.

Все это определило задачи настоящей работы — охарактеризовать при острой гемической гипоксии общий газообмен, кислородные параметры и кислотно-основное состояние (КОС) артериальной и венозной крови, кислородные режимы мышечной ткани с целью изучения условий развития гипоксии скелетной мышцы.

Методика исследований

Исследования проведены на 45 белых крысах-самцах линии Вистар массой 200—250 г. В качестве экспериментальной модели острой гемической гипоксии была избрана метгемоглобинемия, возникающая у крыс при подкожном введении водного раствора нитрита натрия в дозе 5 мг на 100 г массы. Применение подобной дозы обосновано литературными и собственными данными, свидетельствующими о развитии при этом у животных гипоксического состояния средней тяжести [1, 3, 4, 12, 18]. Все изучаемые показатели исследовали до введения (контроль) и через 40—50 мин после введения препарата. Газообмен изучали открытым способом в нашей модификации [13]. Под местной новокаиновой анестезией отбирали пробы артериальной крови из бедренной артерии, венозной — из вены, дренирующей икроножную мышцу. Напряжение кислорода и pH артериальной и венозной крови определяли на аппарате фирмы «Corning — Radelkis». Параметры КОС рассчитывали по номограммам [16]. Насыщение артериальной и венозной крови кислородом (SaO_2 и SvO_2) устанавливали, исходя из величин PaO_2 и PvO_2 , по кривой диссоциации оксигемоглобина для крови белых крыс [14], вводя поправку на сдвиг pH. Общее содержание гемоглобина (C_{Hb}) и содержание метгемоглобина ($C_{met\ Hb}$) в крови определяли цианидным методом в модификации [7]. Разность этих величин принимали за содержание «активного» гемоглобина ($C_{Hb\ «акт»}$), с помощью которого рассчитывали кислородную емкость крови ($C_{махо_2}$). Содержание кислорода в артериальной и венозной крови (CaO_2 и CvO_2) рассчитывали, исходя из $C_{махо_2}$ и процента насыщения крови кислородом. Скорость мышечного кровотока (Q_m) регистрировали методом клиренса водорода на игльчатом платиновом электроде с помощью полярографа LP-60, расчет полярографических кривых производили по [2]. Потребление кислорода икроножной мышцей (V_{mO_2}) вычисляли по формуле Фика, исходя из величин Q_m и артерио-венозного различия по кислороду ($C(a-v)O_2$). Материал обработан статистически с применением критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Введение крысам указанной дозы нитрита натрия вызывало выраженное побледнение не покрытых шерстью кожных покровов, учащение дыхания, снижение интенсивности газообмена (табл. 1). Потребле-

ние кислорода крысами снизилось по сравнению с контрольной величиной на 28 %. Дыхательный коэффициент, несмотря на недостоверность различий, также снизился на 8 %, поскольку выведение углекислого газа уменьшилось еще в большей степени, чем потребление кислорода (на 33,5 %). При этом значительно ухудшилась эффективность внешнего дыхания — за каждый дыхательный цикл кислорода потреблялось на 41,3 % меньше, чем в контроле.

Общее содержание гемоглобина достоверно не изменялось, а метгемоглобинемия была выражена значительно (табл. 2). Относительное содержание метгемоглобина в крови (в процентах к общему количеству Нв) увеличилось до 29 %, что несколько ниже цифры, приводимой [4] для крыс при введении такой же дозы нитрита натрия (36 %). Количество «активного» гемоглобина, способного к оксигенации, снижалось на 28 %. Аналогично снизилась кислородная емкость крови (в абсолютных цифрах на 5 об. %).

Исследования кислородных параметров крови (табл. 2) показали, что в контроле и опыте практически отсутствуют различия в напряже-

Таблица 1
Показатели газообмена у крыс при острой метгемоглобинемии

Показатели	n	Контроль	n	Опыт	p
$\dot{V}_{O_2}$, мл/мин · 100 г	14	3,14 ± 0,16	10	2,26 ± 0,21	<0,05
RQ	10	0,74 ± 0,03	10	0,68 ± 0,04	>0,05
$\dot{V}_{CO_2}$, мл/мин · 100 г	10	2,32	10	1,54	<0,05
f, дых/мин	10	76,0 ± 1,7	11	96,1 ± 2,8	<0,01
$\dot{V}_{O_2RC}$, мл · 1 дых. ц.	10	0,041	10	0,024	<0,05

Обозначения. $\dot{V}_{O_2}$ — интенсивность потребления кислорода, RQ — дыхательный коэффициент, $\dot{V}_{CO_2}$ — интенсивность выведения углекислого газа, f — частота дыханий, $\dot{V}_{O_2RC}$ — кислородный эффект дыхательного цикла.

Таблица 2
Показатели кислородтранспортной функции притекающей и оттекающей от икроножной мышцы крови крыс при острой метгемоглобинемии

Показатели	n	Контроль	n	Опыт	p
C_{Hb} , г %	10	13,5 ± 0,17	7	13,9 ± 0,76	>0,05
C_{MetHb} , г %	10	0,31 ± 0,03	7	4,4 ± 0,17	<0,001
C_{MetHb} , %	10	2,38 ± 0,48	7	29,1 ± 1,41	<0,001
$C_{Hb\text{экт}}$, г %	10	13,2 ± 0,35	7	9,55 ± 0,58	<0,05
C_{maxO_2} , об. %	10	18,0 ± 1,22	7	13,0 ± 0,07	<0,05
P_{aO_2} , гПа	14	123,0 ± 4,3	8	111,6 ± 3,54	>0,05
мм рт. ст.		92,5 ± 3,25		83,9 ± 2,66	
Ca_{O_2} , об. %	14	15,5 ± 0,625	8	10,85 ± 0,92	<0,05
P_{vO_2} , гПа	10	53,9 ± 1,37	8	34,5 ± 5,6	<0,05
мм рт. ст.		40,5 ± 1,03		26,0 ± 4,2	
Cv_{O_2} , об. %	10	10,26 ± 0,3	7	5,2 ± 1,22	<0,01
$C(a-v)_{O_2}$, об. %	10	5,22 ± 0,48	7	5,65 ± 0,55	>0,05
Sa_{O_2} , %	14	86,0 ± 0,83	8	83,5 ± 2,15	>0,05
Sv_{O_2} , %	10	57,1 ± 0,94	7	40,0 ± 1,84	<0,01
$\dot{Q}m$, мл/100 г · мин	12	24,4 ± 2,1	12	13,8 ± 1,69	<0,05
$\dot{V}m_{O_2}$, мл/100 г · мин	10	1,27 ± 0,1	7	0,78 ± 0,69	<0,05

нии кислорода в родом, т. е. при в пределах нормарода в артериальном кислородном В крови, оттекаюти на 15 мм рт. дении насыщения при определении кривой диссоциаци

поправка на сдвиже учитывается триа натрия, надви или растворе с диссоциации оксидного взаимодейст дальнейших экспе

Артерио-венозоставалось в сред в отдельных случ PO_2 повышался.

Объемная скостат натрия снижал делением кровотока (мозг, сердце) и у и согласуются с т оксии третьей и значение замедлен артерио-венозного период контакта ценное использова лизации кислорода самым в какой-то риальной крови. (рода к скелетной да и скорости об явно недостаточно тока и повышения резерв: PO_2 и нас содержание падае более значительно кислорода в мышце должно снижаться кислорода (на 38, P_{tO_2} в данном слу лагаем получить к ня PO_2 для мышц помощью математ ботах [8, 9].

На развивающ скорости потребле сдвиг pH в крови, проводится изм дефицита основани ний (ВВ), возраст бикарбоната. В ар ных колебаний.

нии кислорода в артериальной крови, степени насыщения ее кислородом, т. е. при острой метгемоглобинемии эти величины находятся в пределах нормальных колебаний. Уменьшение же содержания кислорода в артериальной крови (на 36,1 %) целиком обусловлено снижением кислородной емкости крови вследствие метгемоглобинемии. В крови, оттекающей от икроножной мышцы, уровень P_{O_2} снизился почти на 15 мм рт. ст. (19,4 гПа), при одновременном достоверном падении насыщения и содержания кислорода. Следует отметить, что при определении насыщения крови кислородом у контрольных крыс по кривой диссоциации оксигемоглобина, полученной при рН 7,4 [14], поправка на сдвиг рН вводится обычным способом ($0,45 \times \lg \frac{\Delta P_{O_2}}{\Delta pH}$). Если

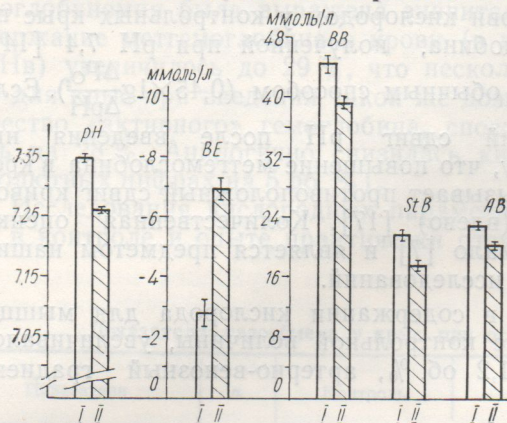
же учитывается ацидотический сдвиг рН после введения нитрита натрия, надо иметь в виду, что повышение метгемоглобина в крови или растворе само по себе вызывает противоположный сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина (влево) [17]. Количественная оценка этого взаимодействия изучена мало [7] и является предметом наших дальнейших экспериментальных исследований.

Артерио-венозное различие в содержании кислорода для мышцы оставалось в среднем на уровне контрольной величины, увеличиваясь в отдельных случаях на 0,5—1,2 об. %, артерио-венозный градиент P_{O_2} повышался.

Объемная скорость мышечного кровотока после введения нитрита натрия снижалась на 43,5 %. Эти данные объясняются перераспределением кровотока с увеличением его в жизненно важных органах (мозг, сердце) и уменьшением в коже и опорно-двигательных тканях и согласуются с тем, что наблюдается при острой гипоксической гипоксии третьей и последующих степеней [9, 15]. Приспособительное значение замедления мышечного кровотока проявляется в сохранении артерио-венозного различия по кислороду для мышцы, что удлиняет период контакта крови с мышечной тканью и объясняет более полноценное использование кислорода из притекающей крови (степень утилизации кислорода в контроле составила 35,4 %, в опыте — 52 %). Тем самым в какой-то мере компенсируется недостаток кислорода в артериальной крови. Однако на фоне снижения скорости доставки кислорода к скелетной мышце вследствие уменьшения содержания кислорода и скорости объемного кровотока, такая компенсация оказывается явно недостаточной. При этом, за счет замедления мышечного кровотока и повышения отдачи кислорода ткани, уменьшается его венозный резерв: P_{O_2} и насыщение венозной, крови кислородом снижаются, его содержание падает почти вдвое. При венозной гипоксемии отмечается более значительное снижение P_{O_2} вдоль оси капилляра при диффузии кислорода в мышечную ткань [6], в результате чего P_{O_2} в ней также должно снижаться. Значительное уменьшение скорости потребления кислорода (на 38,6 %) скелетной мышцей свидетельствует о том, что P_{tO_2} в данном случае стало ниже «критического» уровня. Мы предполагаем получить конкретные сведения о величине «критического» уровня P_{O_2} для мышцы при острой метгемоглобинемии данной степени с помощью математической модели, как это делалось в предыдущих работах [8, 9].

На развивающуюся гипоксию мышечной ткани, кроме снижения скорости потребления ею кислорода, указывает также ацидотический сдвиг рН в крови, оттекающей от мышцы (см. рисунок), который сопровождается изменениями других параметров КОС — увеличением дефицита оснований (ВЕ), уменьшением содержания буферных оснований (ВВ), возрастанием трат стандартного (StB) и истинного (AB) бикарбоната. В артериальной крови рН находится в пределах нормальных колебаний.

На основании проведенных исследований можно считать, что при острой метгемоглобемии изучаемой степени в ткани скелетной мышцы (по крайней мере, в определенных ее участках) развивается гипоксия, проявляющаяся в снижении потребления кислорода мышечной тканью, сдвиге pH в оттекающей от мышцы крови в сторону ацидоза, перераспределении буферных оснований крови. Это подтверждается литературными данными, указывающими на то, что определенные степени метгемоглобемии сопровождаются отчетливыми проявлениями



Показатели КОС крови, оттекающей от икроножной мышцы крыс, при острой метгемоглобемии.
I — контроль, II — опыт.

гипоксии тканей: снижением интенсивности потребления кислорода [11], уменьшением среднетканевого P_{O_2} [1], резким замедлением образования макроэргических соединений и истощением основных энергетических ресурсов, падением активности окислительных ферментов, значительным лактацидозом [3, 4, 12], снижением pH крови [5]. Патогенез тканевой гипоксии в этом случае носит смешанный характер. С одной стороны, нельзя отрицать прямое угнетающее воздействие метгемоглобинообразователя (нитрита натрия) на активность окислительных ферментов, в частности, цитохром *c*-оксидазы [10], что является основанием для предположения о развитии первичной тканевой гипоксии. С другой стороны, тканевая гипоксия может развиваться вторично, как результат снижения скорости доставки кислорода в мышечные клетки и предполагаемого падения тканевого P_{O_2} ниже «критического» уровня, т. е. нарушения кислородных режимов ткани. Анализ кислородных параметров крови показал наличие при острой метгемоглобемии по крайней мере двух патогенетических типов развития вторичной тканевой гипоксии. Как и считалось ранее, важную роль играют гемические факторы: инактивация почти трети всего гемоглобина, снижение вследствие этого кислородной емкости и содержания кислорода в артериальной крови. Не менее важное значение, особенно в развитии гипоксии мышц, имеет циркуляторный фактор замедления мышечного кровотока, сопровождаемый венозной гипоксемией. Некоторые авторы считают, что при повышении метгемоглобина до 20 % наиболее часто наблюдается гемическая форма гипоксии, а при увеличении его содержания выше 20 % и особенно 30 % доминирует циркуляторный компонент смешанной гипоксии [18]. Первичная инактивация окислительных ферментов может выступать в качестве ведущего фактора патогенеза при длительном введении больших доз метгемоглобинообразователей [18].

Таким образом, острую метгемоглобинемию нельзя считать моделью гемической гипоксии в чистом виде. При экспериментально полученной метгемоглобемии у крыс развивается комбинированная гемическо-циркуляторная гипоксия, приводящая на определенных стадиях ее развития к нарушению утилизации кислорода в мышечных клетках.

CERTAIN M
IN THE
Total gas ex
venous blood, vol
sumption ($\dot{V}m_{O_2}$)
was reproduced by
The respiration ra
NaNO₂ administra
globin content (H
oxygen tension an
its content fell. In
derable acidotic sh

1. Баканская В. некоторые вит
тентности орга
2. Дадзани Л. Н
гового кровото
с. 91—93.
3. Ещенко Н. Д.,
активность изо
действия гипои
1975, с. 55—58.
4. Иванецкая Н.
введением нит
с. 69—71.
5. Израильская Н.
острой интокс
сикология, 194
6. Колчинская А.
жимы организм
7. Кушаковский
1968.—270 с.
8. Маньковская И.
определяющих
зиол. журн., 19
9. Маньковская И.
скелетных мыш
№ 5, с. 548—5
10. Маркосян К. А.
ксидазу. — Био
11. Прохорова М.
и глюкозы в г
мед. химии, 19
12. Прохорова М.
тического обме
фосфорилирова
АН АрмССР, 1
13. Филиппов М. М.
газообмена у
с. 240—242.
14. Шмидт-Нильс
1982, кн. 1.—41
15. Adachi H., Str
gional distribut
16. Astrup P., Sigg
and new approa
17. Darling R. C.,
between oxyge
18. Gerginova M.,
pathohistologica
1979, 21, N 2, p

Отдел по изучению
Института физиол
АН УССР, Киев

I. N. Mankovskaya, M. M. Filippov

CERTAIN MECHANISMS OF OXYGEN TRANSPORT AND UTILIZATION
IN THE SKELETAL MUSCLE UNDER ACUTE HEMIC HYPOXIA

Summary

Total gas exchange oxygen parameters and acid-base state (ABS) of arterial and venous blood, volumetric blood flow through the muscle and intensity of oxygen consumption ($\dot{V}mO_2$) by it were studied in experiments with rats. The acute hemic hypoxia was reproduced by subcutaneous administration of 5 mg/100 g $NaNO_2$ water solution. The respiration rate reliably increased and gas exchange decreased 45-50 min after the $NaNO_2$ administration. The methemoglobin content amounted to 1/3 of the total hemoglobin content (Hb), the oxygen capacity of blood decreased. In the arterial blood the oxygen tension and saturation was practically unchanged as compared with the control, its content fell. In blood flowing off the gastrocnemius muscle P_{O_2} decreased. A considerable acidotic shift of pH and disturbances in ABS were observed. The $\dot{V}mO_2$ lowered.

Список литературы

1. Баканская В. В. Влияние острой гипоксии на систему гемокоагуляции, значение некоторых витаминов в предупреждении тромбообразования и повышении резистентности организма к гипоксии: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — Киев, 1980.
2. Дадияни Л. Н., Андреева Л. С. Исследование методом водородного клиренса мозгового кровотока у кроликов. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1972, № 3, с. 91—93.
3. Ещенко Н. Д., Голубев А. Г., Осадчая Л. М. Содержание пиридиннуклеотидов и активность изоцитрат- и малатдегидрогеназ в головном мозге и печени после воздействия гипоксии. — В кн.: Биохимия гипоксии. Горький: Волго-Вятское изд-во, 1975, с. 55—58.
4. Иваницкая Н. Ф. Методика получения разных стадий гемической гипоксии у крыс введением нитрита натрия. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1976, № 3, с. 69—71.
5. Израильская Н. М., Розенберг П. А. Изменения щелочного резерва и pH крови при острой интоксикации амидо- и нитросоединениями бензола. — Фармакология и токсикология, 1945, 8, № 4, с. 53—54.
6. Колчинская А. З., Маньковская И. Н., Мисюра А. Г. Дыхание и кислородные режимы организма дельфинов. — Киев: Наук. думка, 1980. — 332 с.
7. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина. — Л.: Наука, 1968. — 270 с.
8. Маньковская И. Н., Лябах Е. Г., Филиппов М. М., Курбаков Л. А. О факторах, определяющих напряжение кислорода в скелетных мышцах при старении. — Физиол. журн., 1980, 26, № 1, с. 88—95.
9. Маньковская И. Н., Филиппов М. М. Возрастные особенности развития гипоксии скелетных мышц при острой гипоксической гипоксии. — Физиол. журн., 1982, 28, № 5, с. 548—555.
10. Маркосян К. А., Пайтян Н. А., Налбандян Р. М. Влияние нитрита на цитохром-оксидазу. — Биохимия, 1981, 46, № 9, с. 1615—1621.
11. Прохорова М. И., Бродская Н. И., Соколова Г. Г. Интенсивность обмена гликогена и глюкозы в головном мозгу и печени при кислородной недостаточности. — Вopr. мед. химии, 1957, 3, вып. 4, с. 279—285.
12. Прохорова М. И., Ещенко Н. Д., Путилина Ф. Е. Некоторые особенности энергетического обмена в головном мозгу при гипоксии и разобщении окислительного фосфорилирования и дыхания. — В кн.: Вопросы биохимии мозга. Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1967, т. 3, с. 149—162.
13. Филиппов М. М., Маньковская И. Н., Курбаков Л. А. Открытый метод определения газообмена у мелких лабораторных животных. — Физиол. журн., 1981, 27, № 2, с. 240—242.
14. Шмидт-Нильсен К. Физиология животных. Приспособление и среда. — М.: Мир, 1982, кн. 1. — 414 с.
15. Adachi H., Strauss W. H., Ochi H., Wagner H. N. The effect of hypoxia on the regional distribution of cardiac output in the dog. — Circul. Res., 1976, 39, N 3, p. 314.
16. Astrup P., Siggaard-Andersen O., Jorgensen K., Engel K. The acid-base metabolism and new approach. — Lancet, 1960, 1, N 7133, p. 1035—1039.
17. Darling R. C., Roughton F. J. W. The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. — Amer. J. Physiol., 1942, 137, N 1, p. 56—68.
18. Gerginova M., Ilchev D., Ovanessian M., Hristeva K. Blood gas, erythropoietic and pathohistological changes in rat chronic methemoglobinemia models. — Folia Med., 1979, 21, N 2, p. 39—43.

Отдел по изучению гипоксических состояний
Института физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
23.04.82