

19. Францевич Л. И. Обработка результатов биологических экспериментов на микро-ЭВМ «Электроника БЗ-21». — Киев: Наук. думка, 1979. — 91 с.
20. Benson E. S., Evans S. T., Holloway B. E. et al. Myocardial creatine phosphate and nucleotides in anoxic cardiac arrest and recovery. — Amer. J. Physiol., 1961, 201, N 4, p. 687—693.
21. Bereiter D., Jeanrenaud B. Altered neuroanatomical organization in the central nervous system of the genetically obese (ob/ob) mouse. — Brain Res., 1979, 165, N 2, p. 249—260.
22. Hahn P., Skala J. P. The effect of starvation on obese mice. — Canad. J. Physiol. and Pharmacol., 1981, 59, N 4, p. 355—357.
23. Kwarecki K., Debiec H., Wroblewski S. Diurnal rhythm of secretory activity of certain endocrine glands in rats exposed to high-altitude hypoxia. — Acta physiol. pol., 1979, 30, N 19, (5/6), p. 233—241.
24. Meijer A., Van Dam K. The metabolic significance of anion transport in mitochondria. — Biochim. et biophys. acta, 1974, 376, N 3/4, p. 214—245.
25. Szutomicz A., Sterien M., Lysiak W., Angielski S. The activity of ATP-citrate lyase in rat brain and liver under various physiological conditions. — Acta biochim. pol., 1974, 21, N 3, p. 331—338.
26. Ullrich A., Dull T., Gray A. Genetic variation in the human insulin gene. — Science, 1980, 209, N 4456, p. 612—615.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 13.02.84

УДК 612.111.16+612.127.2/3+612.22

М. М. Середенко, В. П. Пожаров, Н. Г. Сидорьяк

ВНЕШНЕЕ ДЫХАНИЕ, ГАЗООБМЕН И КИСЛОРОДНЫЕ ПАРАМЕТРЫ КРОВИ ПРИ ОСТРОЙ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ

Из различных видов гипоксических состояний наименее изучена гемическая гипоксия, а из различных форм гемической гипоксии — та ее форма, которая обусловлена инактивацией части активно функционирующего гемоглобина [13, 14]. Вместе с тем в настоящее время четко установлено образование повышенных уровней метгемоглобина, не участвующего в транспорте респираторных газов, в крови человека при употреблении различных продуктов растительного и животного происхождения [3, 5, 10, 17, 18], содержащих повышенные количества нитритов и нитратов, при применении ряда лекарственных препаратов (фенацетин, аспирин и др.) и в некоторых видах современного химического производства [1, 8]. Отмечено, что в таких случаях нередко развивается бессимптомная форма метгемоглобинемии, уровень метгемоглобина при которой не превышает, как правило, 5—15 % от общего количества гемоглобина крови [5]. Тем не менее в литературе встречаются сведения о том, что такая степень метгемоглобинемии не является абсолютно безразличной для организма. Имеются данные, свидетельствующие об изменении количества эритроцитов и концентрации гемоглобина крови, абсолютная величина которых уменьшается, при одновременном увеличении содержания телец Гейнца в эритроцитах [1, 9, 16]. Кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается влево, приближаясь к гиперболическому типу, что указывает на повышение сродства гемоглобина к кислороду и, соответственно, на ухудшение утилизации кислорода тканями [14]. Отмечалось увеличение частоты дыхания при метгемоглобинемии небольшой степени (концентрация метгемоглобина не превышает 15 % от общего количества гемоглобина), а при большей концентрации метгемоглобина в крови наблюдалось уменьшение глубины дыхания [5]. Однако в литературе нет сведений о функциональной характеристике внешнего дыхания и газового обмена организма при метгемоглобинемии, нет данных, указывающих на наличие или отсутствие при этом гипоксического состояния организма.

Мы изучали основные функциональные показатели внешнего дыхания, газообмена и напряжения кислорода в крови при острой метгемоглобинемии.

Методика. Исследования проведены на белых крысах-самцах массой 160—220 г. В качестве экспериментальной модели была выбрана метгемоглобинемия, развивающаяся при подкожном введении водного раствора метгемоглобинообразователя — нитрита натрия — в дозах 3 и 5 мг сухого вещества на 100 г массы тела. Применение подобных доз основано на литературных данных, свидетельствующих о развитии при этом у животных метгемоглобинемии слабой и средней тяжести [2, 7, 11]. Все изучаемые параметры исследовали до введения нитрита натрия (контроль) и через определенные промежутки времени после введения метгемоглобинообразователя. Наркотизированных животных (5 мг хлоралозы и 50 мг уретана на 100 г массы) трахеотомизировали, в устье полых вен и в сонную артерию вводили полиэтиленовые катетеры для забора проб смешанной венозной и артериальной крови. В воздушный поток из трахеотомической трубки вводили небольшое сопротивление, создающее перепад давлений в несколько мм вод. ст., который измерялся малоинерционным манометрическим датчиком с емкостным преобразователем (изготовлены В. А. Заболуевым). На выходе датчика через интегратор подключался быстродействующий самописец. Амплитуда интегрированной кривой была пропорциональна дыхательному объему (V_T) животного (калибровка проводилась с помощью аппарата искусственного дыхания типа АИД с уменьшенным дыхательным объемом). Параллельно производили регистрацию P_{O_2} и P_{CO_2} на протяжении дыхательного цикла с помощью масс-спектрометра MX 6202. Парциальное давление респираторных газов в конце выдоха принимали за альвеолярное, P_{O_2} и P_{CO_2} в выдыхаемом воздухе рассчитывали посредством интегрирования исходной кривой. На основании полученных данных рассчитывали минутный объем дыхания ($\dot{V}_E$), объем альвеолярной вентиляции ($\dot{V}_A$), потребление кислорода ($\dot{V}_{O_2}$). P_{O_2} артериальной и смешанной венозной крови определяли на газоанализаторе типа «Корнинг» (Венгрия, Великобритания). Концентрацию гемоглобина (Hb) и метгемоглобина (MtHb) определяли цианидным методом в модификации [8].

Результаты и их обсуждение. Полученные данные приведены в табл. 1 (для дозы нитрита натрия 3 мг на 100 г) и табл. 2 (5 мг нитрита натрия на 100 г массы тела), из которых видно, что при введении обеих доз нитрита натрия в крови животных развивается выраженная метгемоглобинемия, причем при введении 3 мг нитрита натрия количество MtHb колеблется в пределах 15—22 % от общего содержания Hb крови, а при 5 мг нитрита натрия — в пределах — 25—35 % на протяжении изучаемого двухчасового периода. Такие величины MtHb позволяют классифицировать изучаемые степени метгемоглобинемии как слабой и средней тяжести [7].

Развитие острой метгемоглобинемии в обоих случаях сопровождалось снижением величин напряжения кислорода в крови. Как явствует из табл. 1 и 2, P_{O_2} в артериальной крови достоверно уменьшалось уже на 30 мин метгемоглобинемии и в дальнейшем устанавливалось на стабильном уровне около 78—79 мм рт. ст. (104—105 гПа) при метгемоглобинемии слабой степени и около 76 мм рт. ст. (101 гПа) при средней тяжести метгемоглобинемии. Если учесть, что при этом уменьшается кислородная емкость крови (в связи с переходом части активно функционирующего Hb в его неактивную в отношении транспорта респираторных газов мет-форму), то явно сниженным будет и содержание O_2 в артериальной крови. Последний факт был получен ранее в нашей лаборатории [11]. Все эти данные несомненно указывают на развитие артериальной гипоксемии при обеих степенях метгемоглобинемии. Это позволяет считать, что при острой метгемоглобинемии в данных экспериментальных моделях развивается острая гипоксия гемического типа с выраженными гипоксическими изменениями в крови, транспортирующей кислород к тканям организма.

Анализ полученных данных показал, что при метгемоглобинемии слабой степени не отмечается сколько-нибудь заметных изменений со

стороны основных показателей внешнего дыхания (табл. 1), за исключением выраженного возрастания P_{O_2} в альвеолярном воздухе (P_{AO_2}). Увеличение дозы метгемоглобинообразователя при однократном введении приводило к выраженному угнетению дыхания (табл. 2). Наблюдаемый рост P_{AO_2} при отсутствии заметного усиления функции внешнего дыхания (при гемической гипоксии меньшей степени тяжести) или даже уменьшение частотных и объемных характеристик внешнего дыхания (при более тяжелой гипоксии) может быть в значительной степени связано с выраженным снижением потребления кислорода. И, хотя отношение $\dot{V}_A/\dot{V}_E$ — показатель эффективности обеспечения кислородного режима организма в звене внешнего дыхания, практически не изменялся при острой гемической гипоксии обеих степеней тяжести, все же значительное увеличение альвеоло-артериального градиента P_{O_2} указывает на ухудшение условий оксигенации крови в легких.

Таблица 1. Показатели внешнего дыхания, газообмена и кислородные параметры крови у крыс при метгемоглобинемии слабой степени тяжести

Показатели	Контроль	Минуты после введения нитрита натрия		
		30	60	120
Hb, % от общ. Hb	2,1±0,3	14,7±1,3	22,0±1,3	18,6±2,4
<i>p</i>		<0,001	<0,001	<0,001
f, мин ⁻¹	85,5±4,1	77,5±4,6	81,6±6,8	84,1±7,8
<i>p</i>		>0,2	>0,5	>0,5
V_T , мл·100 г ⁻¹	0,87±0,05	0,98±0,07	0,96±0,07	0,97±0,07
<i>p</i>		>0,2	>0,2	>0,2
$\dot{V}_E$, мл·мин·100 г ⁻¹	74,4±4,5	76,0±5,2	78,3±4,6	81,6±5,3
<i>p</i>		>0,5	>0,5	>0,5
$\dot{V}_A/\dot{V}_E$, %	57,3±2,6	54,3±1,6	62,9±2,0	56,6±2,7
<i>p</i>		>0,2	<0,05	>0,5
$\dot{V}_{O_2}$, мл·мин·100 г ⁻¹	1,90±0,19	1,47±0,21	1,44±0,31	1,87±0,45
<i>p</i>		<0,2	<0,2	>0,5
P_{AO_2} , мм рт. ст. (гПа)	114,6±2,2 (152,4±2,9)	129,0±1,0 (171,6±1,3)	129,0±3,1 (171,6±4,1)	127,0±2,1 (168,9±2,8)
<i>p</i>		<0,001	<0,001	<0,001
P_{aO_2} , мм рт. ст. (гПа)	96,8±2,1 (128,7±2,8)	86,5±2,7 (115,0±3,6)	78,5±1,0 (104,4±1,3)	78,2±4,1 (104,0±5,4)
<i>p</i>		<0,01	<0,001	<0,001
$P_{\bar{v}O_2}$, мм рт. ст. (гПа)	39,7±2,6 (52,8±3,5)	28,8±1,5 (38,3±2,0)	26,9±2,3 (35,8±2,9)	—
<i>p</i>		<0,01	<0,01	

Возрастание альвеоло-артериального различия по кислороду на фоне увеличения парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе может быть вызвано увеличением неравномерности распределения вентиляционно-перфузионных соотношений и диффузионных свойств в легких, ростом сброса смешанной венозной крови в артериальное русло по вне- и внутрилегочным шунтам, снижением диффузионной способности легких [15], т. е. увеличением общего шунтирования легких [6]. На величину P_{O_2} артериальной крови также может оказывать влияние напряжение и содержание кислорода в смешанной венозной крови, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина и изменение кислородной емкости крови. Проведенный нами расчет показал, что наблюдаемое снижение концентрации активного гемоглобина не могло приводить к сколько-нибудь существенным изменениям P_{O_2} артериальной крови при обеих степенях метгемоглобинемии. Сдвиги кривой диссоциации оксигемоглобина, наблюдаемые обычно при таких концентрациях метгемоглобина [14], могли вызвать уменьшение напряжения кислорода в артериальной крови лишь на 1—5 мм рт. ст. (1—7 гПа). Наблюдаемое снижение P_{O_2} в смешанной венозной крови при

неизменном ее сбросе в артериальное русло вызывало бы уменьшение напряжения кислорода в артериальной крови не более чем на 5 мм рт. ст. (7 гПа) даже при метгемоглобинемии средней степени тяжести. Таким образом, по-видимому, основной причиной, приводящей к ухудшению условий оксигенации крови в легких, является увеличение сброса смешанной венозной крови в артериальное русло за счет перечисленных выше факторов. Расчет показывает, что его величина должна возрасти с 4—5 % от общего кровотока у интактных животных не менее чем в 2—2,5 раза при обеих степенях воздействия. Детальный анализ механизмов, приводящих к его увеличению, выходит за рамки настоящего исследования и заслуживает отдельного изучения. Здесь можно лишь отметить, что диффузионная способность легких, очевидно, снижалась при введении нитрита натрия в обеих дозах. Об этом свидетельствует уменьшение количества кислорода, переходящего из альвеол в кровь капилляров (потребляемое организмом) за одно дыхание. Последнее, как известно [12], пропорционально диффузионной способности легких. Однако увеличение среднего альвеолярного P_{O_2} и альвеоло-капиллярного градиента по кислороду, по-видимому, компенсирует уменьшение диффузионной способности легких. Таким образом, можно предположить, что ухудшение условий оксигенации крови в легких, выраженное при острой метгемоглобинемии, связано с ростом неомогенности и шунтирования легких.

Таблица 2. Показатели внешнего дыхания, газообмена и кислородные параметры крови у крыс при метгемоглобинемии средней степени тяжести

Показатели	Контроль	Минуты после введения нитрита натрия		
		30	60	120
Met Hb, % от общ. Hb	2,1±0,3	25,2±1,2	33,6±2,6	26,9±1,3
<i>p</i>		<0,001	<0,001	<0,001
<i>f</i> , мин ⁻¹	85,5±4,1	86,4±12,5	78,3±6,5	88,8±8,2
<i>p</i>		>0,5	>0,2	>0,5
V_T , мл·100 г ⁻¹	0,87±0,05	0,64±0,05	0,58±0,05	0,56±0,05
<i>p</i>		<0,01	<0,001	<0,001
$\dot{V}_E$, мл·мин·100 г ⁻¹	74,4±4,5	55,3±6,4	45,4±3,7	49,7±4,0
<i>p</i>		<0,001	<0,001	<0,001
$\dot{V}_A/\dot{V}_E$, %	57,3±2,6	60,1±3,3	59,9±2,1	58,6±3,1
<i>p</i>		>0,5	>0,5	>0,5
$\dot{V}_{O_2}$, мл·мин·100 г ⁻¹	1,90±0,19	1,29±0,09	1,20±0,13	1,30±0,17
<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,01
P_{AO_2} , мм рт. ст. (гПа)	114,6±2,2 (152,4±2,9)	122,4±1,8 (162,8±2,4)	122,5±2,2 (162,9±2,9)	122,7±2,1 (163,2±2,8)
<i>p</i>		<0,01	<0,02	<0,02
P_{aO_2} , мм рт. ст. (гПа)	96,8±2,1 (128,7±2,8)	81,2±2,3 (108,0±3,1)	75,9±5,2 (100,9±6,6)	76,4±4,2 (101,6±5,5)
<i>p</i>		<0,001	<0,001	<0,001
$P_{\dot{V}O_2}$, мм рт. ст. (гПа)	39,7±2,6 (52,8±3,5)	26,1±1,4 (34,7±1,8)	17,6±2,2 (23,4±2,9)	—
<i>p</i>		<0,001	<0,001	

Остается неясным, как понимать выраженное уменьшение потребления кислорода тканями организма. Как токсическое влияние нитрита натрия на окислительный метаболизм или как результат развития вторичной тканевой гипоксии, обусловленной снижением доставки кислорода к тканям? При этом ткани все же сохраняют в определенной степени способность утилизировать кислород, в пользу чего свидетельствует уменьшение напряжения кислорода в смешанной венозной крови в обоих случаях острой гемической гипоксии.

Таким образом, в результате проведенных исследований можно сделать вывод о том, что острое введение нитрата натрия в дозах 3 и 5 мг на 100 г массы тела приводит к развитию выраженной гипоксии

гемического типа, сопровождающейся угнетением функции внешнего дыхания, снижением потребления кислорода и развитием артериальной гипоксемии.

M. M. Seredenko, V. P. Pozharov, N. G. Sidoryak

EXTERNAL RESPIRATION, GAS EXCHANGE AND OXYGEN
PARAMETERS OF BLOOD IN THE CASE OF ACUTE METHEMOGLOBINEMIA

The main parameters of respiration, gas exchange and blood oxygen transport were studied in experiments on rats during acute methemoglobinemia caused by subcutaneous injections of sodium nitrite (3 and 5 mg per 100 g of body mass). It is shown that the acute methemoglobinemia leads to the development of hemic hypoxia accompanied by pronounced respiratory inhibition, decrease of oxygen consumption and by the development of arterial hypoxemia.

A. A. Bogomolets Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. Артюнина Г. П., Мусланова Т. В. Содержание гемоглобина, метгемоглобина и активность метгемоглобинредуктазы в крови рабочих капронового производства.— В кн.: Изучение воздействия некоторых производственных факторов на организм человека. Саратов, 1976, с. 178—181.
2. Баканская В. В. Влияние острой гипоксии на систему гемокоагуляции, значение некоторых витаминов в предупреждении тромбообразования и повышении резистивности организма к гипоксии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1980.— 43 с.
3. Бодиев Р. Д., Чиркина Г. Ф. Обнаружение противотканевых антител в сыворотке крови крыс при введении нитритов.— *Вопр. мед. химии*, 1978, 24, № 6, с. 733—736.
4. Буянова А. М. Интенсивная терапия отравлений метгемоглобинообразующими веществами.— В кн.: II съезд анестезиологов и реаниматологов УССР. Киев, 1974, с. 160—162.
5. Гарбуз А. М. Изменение функционального состояния организма при бессимптомной метгемоглобинемии.— В кн.: Метгемоглобинемия различных этиологий и меры ее профилактики: Тез. докл. I науч. конф. по метгемоглобинемии. Л., 1971, с. 18—21.
6. Дуков Л. Г. Легочный шунт и его регуляция.— *Успехи физиол. наук*, 1981, 12, № 4, с. 112—128.
7. Иваницкая И. Ф. Методика получения разных стадий гемической гипоксии у крыс введением нитрита натрия.— *Патол. физиология и эксперим. терапия*, 1976, № 3, с. 69—71.
8. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина.— Л.: Наука, 1968.— 270 с.
9. Лобода Ю. И., Войтенко Г. И. Влияние цистамина на некоторые показатели морфологического состава крови собак при нитритной метгемоглобинемии.— В кн.: Современные проблемы фармакологии: Материалы III съезда фармакологов СССР, Киев, 1971, с. 158.
10. Лутсоя Х. И., Роома М. Я. О содержании нитратов и нитритов в овощах при их хранении и обработке.— *Вопр. питания*, 1971, 30, № 4, с. 80—83.
11. Маньковская И. Н., Филиппов М. М. Некоторые механизмы транспорта кислорода и его утилизации в скелетной мышце при острой гемической гипоксии.— *Физиол. журн.*, 1983, 29, № 3, с. 327—331.
12. Пожаров В. П. Особенности оксигенации крови в легких в условиях измененного парциального давления кислорода во вдыхаемом газе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Киев, 1983.— 24 с.
13. Стикней К., Ван Лир Э. Гипоксия: Пер с англ.— М.: Медицина, 1967.— 367 с.
14. Чарный А. М. Патопфизиология гипоксических состояний.— М.: Медгиз, 1961.— 343 с.
15. Шик Л. Л. Вентиляция легких.— В кн.: Физиология дыхания.— Л.: Наука, 1973, с. 44—68.
16. Gerginova M., Huchov D., Ovanesian M., Hristova K. Blood gas, erythropoietic and pathohistological changes in rat chronic methemoglobinemia models.— *Folia Med.*, 1979, 21, N 2, p. 39—43.
17. Golba J., Klecha I., Kurowski M., Waluszkiewicz U. Zatrucie pokarmowe azotynem sodu.— *Pol. Tyg. Lek.*, 1977, 32, N 33, p. 1275—1276.
18. Swiatkowska A., Gockowska L. Cztery przypadki methemoglobinemii niemowlęcej.— *Ibid.*, 1981, 36, N 33, p. 1273—1274.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 06.03.84