

К.В. Розова<sup>1</sup>, Н.Г. Сидоряк<sup>2</sup>

## Механізми змін мікроциркуляції у щурів при гострій метгемоглобінемії

<sup>1</sup>Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ; <sup>2</sup>Мелітон. пед. ун-т ім. Богдана Хмельницького; E-mail: erozova@ukr.net

*У роботі було досліджено особливості мікроциркуляції та механізмів, що їх зумовлюють, при гострому введенні щурам нітриту натрію в дозі 5 мг сухої речовини на 100 г маси тіла. Показано, що гостре введення нітриту натрію призводить до розвитку метгемоглобінемії, артеріальної та венозної гіпоксемії, вираженої тканинної гіпоксії. Зростання шляху дифузії для O<sub>2</sub> при метгемоглобінемії, зумовлюється значною гіпергідратацією аерогематичного бар'єру легень та окремих його шарів і супроводжується зниженням обох складових дифузійної здатності легень для кисню: її мембранного та кров'яного компонентів. Виявлено, що введення нітриту натрію чинить подвійний ефект, призводячи до інактивації гемоглобіну, а також до порушення мікроциркуляції, пов'язаного переважно зі змінами в регуляції судинного тонуусу. При цьому вихідний рівень перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу, притаманний організму, визначає набір механізмів, котрі при метгемоглобінемії відповідають за зміни тканинного кровотоку.*

*Ключові слова: нітрит натрію, метгемоглобінемія, тканинна гіпоксія, аерогематичний бар'єр легень, дифузійна здатність легень для кисню, мікроциркуляція.*

### ВСТУП

Нітрити є розповсюдженими в природі речовинами, котрі містяться в ґрунті, воді, продуктах харчування, лікарських засобах тощо. Доведено, що підвищення допустимого ступеня навантаження організму цими речовинами може негативно впливати на здоров'я [1–4]. Найбільше від впливу нітритів страждають серцево-судинна та система крові [5–8]. В крові відбуваються суттєві зміни з боку еритроцитів та гемоглобіну. Внаслідок інактивації гемоглобіну та переходу його у неактивну форму – метгемоглобін – порушується киснетранспортна функція крові [7, 9]. Однією з провідних ланок у забезпеченні транспорту O<sub>2</sub> є периферичний кровообіг і мікроциркуляція, які забезпечують трофіку тканин. Швидкість кровотоку у мікросудинах не є абсолютно стабільним параметром, а піддається часовим просторовим варіаціям, котрі відображають процес життєдіяльності

© К.В. Розова, Н.Г. Сидоряк

тканин і дають змогу отримати інформацію про співвідношення різних механізмів, що визначають стан мікроциркуляції [10–12].

Серед механізмів, що впливають на периферичний кровообіг, особливу роль відіграють зміни ультраструктури біологічних бар'єрів, через які відбувається дифузія кисню, та судинної стінки [5–7]. Створюється «хибне коло», коли при погіршенні доставки кисню в тканини розвивається тканинна гіпоксія, яка, в свою чергу, призводить до порушення функції судин завдяки активації процесів перекисного окиснення ліпід (ПОЛ) з пошкодженням структурно-функціональної цілісності клітинних мембран, що є передумовою негативних змін мікроциркуляції [7, 9]. При цьому до теперішнього часу не сформовано чітких уявлень про взаємозв'язок зростання шляху дифузії для O<sub>2</sub> через аерогематичний бар'єр легень (АГБ) – першу перешкоду на шляху кисню з навколишнього повітря, і

формуванням тканинної гіпоксії та станом мікроциркуляції при метгемоглобінемії.

Метою нашої роботи було дослідження особливостей мікроциркуляції та механізмів, що їх зумовлюють, при гострому введенні щурам нітриту натрію.

## МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 30 статевозрілих щурах-самцях масою 160–220 г відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей (Страсбург, 1986), та за принципами Гельсінської Декларації (2000). Експериментальною моделлю було обрано метгемоглобінемію, яка розвивалася при підшкірному введенні водного розчину нітриту натрію ( $\text{NaNO}_2$ ) в дозі 5 мг сухої речовини на 100 г маси тіла [13]. Усі показники визначалися до (контроль) та через 60 хв після введення  $\text{NaNO}_2$ . Наркотизованим тваринам (5 мг хлоралози та 50 мг уретану на 100 г маси тіла) в устя порожнистих вен та сонну артерію вводили поліетиленові катетери для відбору проб змішаної венозної та артеріальної крові. Загальний вміст гемоглобіну ( $C_{\text{Hb}}$ ) та метгемоглобіну ( $C_{\text{MetHb}}$ ) у крові визначали ціанідним методом в модифікації Кушаковського [14]. Напруження кисню в артеріальній ( $P_a\text{O}_2$ ) та змішаній венозній крові ( $P_v\text{O}_2$ ) досліджували за допомогою газоаналізатора «Coring» (Угорщина, Великобританія). Оцінку дифузійної здатності легень для  $\text{O}_2$  її мембранного та кров'яного компонентів виконували згідно з запропонованою нами математичною моделлю [7].

Оцінку стану мікроциркуляції крові у щурів проводили згідно з методом лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) за допомогою лазерного аналізатора капілярного кровотоку ЛАКК-01 (Росія). Для реєстрації ЛДФ-грами датчик аналізатора ЛАКК-01 нерухомо фіксували біля основи хвоста тварини. Аналіз ЛДФ-грами виконували згідно з Інструкцією до приладу [10, 11]. Вираховували такі показ-

ники: – середнє значення перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу – параметр мікроциркуляції (ПМ); амплітуду коливань кровотоку відносно середнього значення перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу – флаксу; коефіцієнт варіації ( $K_v = \delta / \text{ПМ} \times 100 \%$ ), котрий характеризує співвідношення мінливості перфузії (флакс) і середньої перфузії в ділянці тканини.

При аналізі амплітудно-частотного спектра визначали внесок (у відсотках) фізіологічно найбільш значущих коливань швидкості кровотоку у потужність усього спектра ЛДФ-грами: низькочастотних коливань ( $A_{\text{LF}}$ ), зумовлених активністю гладеньком'язових клітин в артеріолах (вазомоцій); високочастотних коливань ( $A_{\text{HF}}$ ), зумовлених періодичними змінами тиску у венозному відділі кров'яного русла при диханні; пульсових коливань ( $A_{\text{CF}}$ ), синхронізованих з кардіоритмом [12].

Оцінювали активний механізм модуляції, спричинений двома факторами: біогенною та нейрогенною активністю прекапілярних вазомоторів, що визначається як  $A_{\text{LF}}/\text{ПМ}$ ; власне судинним тонусом, котрий визначається як  $\delta/A_{\text{LF}}$ . Також оцінювали і пасивний механізм модуляції кровотоку, що включає два інших фактори: флуктуації кровотоку, синхронізовані з кардіоритмом, пов'язані зі співвідношенням  $A_{\text{CF}}/\delta$ , де  $A_{\text{CF}}$  – максимальна амплітуда коливань у діапазоні  $50\text{--}60 \text{ хв}^{-1}$  ( $0,8\text{--}1,5 \text{ Гц}$ ); флуктуації кровотоку, синхронізовані з дихальним ритмом (респіраторний ритм флуктуацій), які зумовлюються співвідношенням  $A_{\text{HF}}/\delta$ , де  $A_{\text{HF}}$  – максимальна амплітуда коливань кровотоку у діапазоні  $12\text{--}24 \text{ хв}^{-1}$  ( $0,2\text{--}0,4 \text{ Гц}$ ). Співвідношення активних і пасивних модуляцій кровотоку вираховували як індекс флаксомоцій (ІФМ), що дорівнює  $A_{\text{LF}} / (A_{\text{HF}} + A_{\text{CF}})$  [15, 16].

Зразки тканин для електронно-мікроскопічних досліджень відбирали у декапітованих тварин з ідентичних ділянок нижніх часток обох легень. Фіксацію біологічного матеріалу проводили миттєво, вносячи зразки

в забуферений 2,5%-й розчин глютарового альдегіду. Дофіксацію матеріалу проводили за допомогою реактиву Колфілда (на основі 2 %  $\text{OsO}_4$ , рН 7,4; «Sigma», США); зневоднення матеріалу виконували в спиртах зростаючої концентрації, абсолютному спирті та ацетоні. Наступну заливку в епон-аралдит («Fluka», Швейцарія) робили згідно з загальноприйнятою методикою [17]. Ультратонкі зрізи товщиною 40–60 нм контрастували 1%-м розчином уранілу ацетату та цитрату свинцю за методикою Рейнольдса («Sigma», США) [18]. Препарати досліджували за допомогою електронного мікроскопа JEM 100CX (Японія). На електронних мікрофотографіях проводили морфометричну оцінку середньої арифметичної товщини біологічних бар'єрів ( $\tau$ ) та їх окремих шарів, за котрими оцінюють масу тканини між одиницями площі зовнішньої та внутрішньої поверхонь бар'єрів, та середньої гармонічної товщини ( $\tau_h$ ), котра являє собою загальну ефективну товщину досліджуваної структури з урахуванням опору дифузії, за принципом випадкового відбору зразків (по 80 при кожному впливі) [19].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали із застосуванням критерію t Стьюдента. Різницю між середніми значеннями вважали статистично значущою при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через годину після введення  $\text{NaNO}_2$  концентрація метгемоглобіну зростала у 16 разів порівняно з вихідним рівнем (з  $2,1 \pm 0,25$  до  $33,65 \pm 2,6$  %). Це призводило до суттєвого зниження концентрації активного гемоглобіну (на 38 %), в результаті чого спостерігалось відповідне зменшення кисневої ємності крові з  $18,1 \pm 0,4$  до введення нітриту натрію до  $11,2 \pm 0,6$  об% через годину після початку розвитку метгемоглобінемії. Подібні зміни слід розглядати як негативні, такі, що погіршують доставку кисню кров'ю за рахунок зменшення вмісту гемоглобіну, здатного його переносити.

Слід відмітити зниження  $P_aO_2$  з  $96,8 \pm 2,1$  до  $75,9 \pm 5,2$  мм рт.ст. (на 21,6 %), а також  $P_vO_2$  – з  $39,7 \pm 2,6$  до  $17,6 \pm 2,2$  мм рт.ст. (на 56 %) відносно вихідного рівня. Тобто проведені нами дослідження виявили, що при розвитку гострої метгемоглобінемії спостерігається розвиток не тільки артеріальної, але й венозної гіпоксемії. Така динаміка напруження кисню в крові щурів вказує на розвиток тканинної гіпоксії, свідченням чого є зниження більш ніж удвічі співвідношення його доставки до споживання до значень менших ніж 2 [7] (рис. 1).

Про погіршення умов транспорту  $O_2$  в організмі щурів при розвитку метгемоглобінемії свідчать також зміни, які спостерігаються у морфофункціональному стані АГБ.

При метгемоглобінемії збільшується шлях дифузії для кисню завдяки розвитку гіпергідратації АГБ і окремих його шарів, свідченням чого є зростання середніх арифметичної та гармонічної його товщин – інтегральних показників вмісту рідини в бар'єрі (табл. 1).

Зростання товщини АГБ супроводжувалося вираженими порушеннями його ультраструктури (рис. 2). Окрім тотального набряку АГБ, спостерігалися ділянки підендотеліального набряку, який може бути ознакою певної токсичної дії нітриту натрію на тканину легень [20], а відтак, можливо й інших тканин організму. Оскільки АГБ, а саме його ендотеліальний шар, безпосеред-

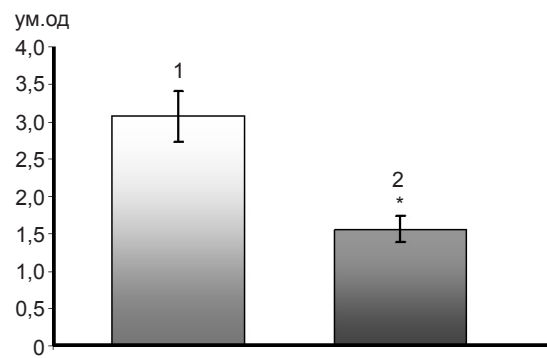


Рис. 1. Зміни співвідношення доставки кисню до його споживання через годину після введення нітриту натрію. 1 – контроль, 2 – метгемоглобінемія. \* $P < 0,05$  відмінності достовірні відносно контрольних значень

**Таблиця 1. Середні арифметична ( $\tau$ ) і гармонічна ( $\tau_h$ ) товщини (нм) аерогематичного бар'єра легень та окремих його шарів при гострій метгемоглобінемії (M $\pm$ m)**

Умови експерименту	Аерогематичний бар'єр		Епітелій		Інтерстицій		Ендотелій	
	T	$\tau_h$	$\tau$	$\tau_h$	$\tau$	$\tau_h$	$\tau$	$\tau_h$
Контроль	163 $\pm$ 8	155 $\pm$ 9	71 $\pm$ 5	65 $\pm$ 7	49 $\pm$ 3	46 $\pm$ 3	63 $\pm$ 7	50 $\pm$ 8
Метгемоглобінемія	482 $\pm$ 65*	430 $\pm$ 60*	224 $\pm$ 25*	206 $\pm$ 42*	109 $\pm$ 11*	98 $\pm$ 16*	197 $\pm$ 34*	188 $\pm$ 30*

Примітка. Тут і в табл. 2 і 3 \* різниця достовірна відносно контрольних значень (P<0,05).

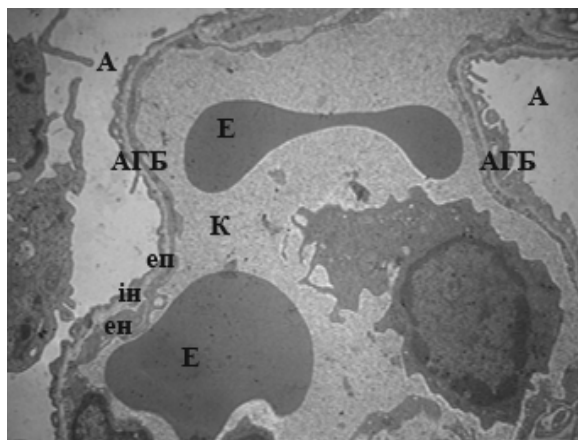
ньо утворює стінку капілярів, можна припустити наявність при метгемоглобінемії змін функціонування останніх, зумовлених саме функцією ендотелію і, відповідно, порушень мікроциркуляції.

Результатом погіршення умов дифузії в легенях при введенні NaNO<sub>2</sub> було значне зниження їх дифузійної здатності для кисню (табл. 2). При цьому достовірно знижувалося значення мембранного компоненту дифузійної здатності легень, що безпосередньо зумовлюється морфологічним станом АГБ [21, 22]. Як було встановлено, при розвитку метгемоглобінемії відбувалося і значне зниження кров'яного компоненту дифузійної здатності легень. Причиною цього процесу, окрім зменшення кисневої ємності крові, виявилось і виражене зменшення об'ємної швидкості кровотоку (на

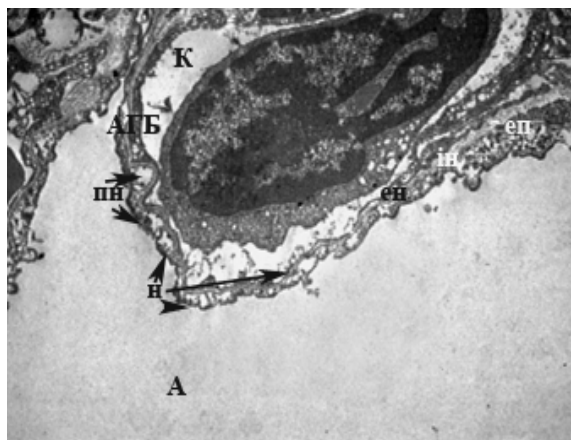
80,6 % – з 34,5 $\pm$ 1,05 у контролі до 19,1 $\pm$ 1,3 мл · хв<sup>-1</sup>/100 г при метгемоглобінемії).

Слід зазначити, що значні зміни швидкості кровотоку через годину після введення NaNO<sub>2</sub> супроводжувалися порушенням мікроциркуляції. Однак вони не були односпрямованими, а залежали від вихідних значень показників, що її характеризують.

Аналіз ЛДФ-грами щурів у стані спокою виявив, що за середнім показником перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу тварини можуть бути розподілені на дві підгрупи: в I – цей показник коливався в межах 6–12 відносних перфузійних одиниць (ПО), а в II – 15–23 ПО (табл. 3). Після введення NaNO<sub>2</sub> середній показник перфузії у тварин I підгрупи зростав на 13 %, а у щурів II підгрупи достовірно не змінювався. При цьому



а



б

Рис. 2. Ультраструктура аерогематичного бар'єра легень (АГБ) при метгемоглобінемії: А – альвеола, К – капіляр, Е – еритроцит, еп – епітелій, ін – інтерстицій, ен – ендотелій, н – набряк, пн – підендотеліальний набряк. х 6400

Таблиця 2. Зміни дифузійної здатності (мл хв<sup>-1</sup> мм рт.ст.<sup>-1</sup>) легень та її складових при гострій метгемоглобінемії (M±m)

Показники	Контроль	Метгемоглобінемія
Дифузійна здатність легень для O <sub>2</sub>	0,35±0,01	0,26±0,01*
Мембранний компонент дифузійної здатності легень	0,52±0,02	0,43±0,04*
Кров'яний компонент дифузійної здатності легень	1,10±0,08	0,64±0,02*

амплітуда коливань  $\delta$  в I підгрупі збільшувалася на 52 %, а в II – зменшувалася на 26 %. Оскільки вказаний показник характеризує перфузію тканин кров'ю і відображає сукупні процеси, що одночасно відбуваються в усіх мікросудинах, отримані дані вказують на краще функціонування механізмів регуляції мікроциркуляції у тварин I підгрупи при розвитку метгемоглобінемії [23, 24].

Ще одним важливим показником стану мікроциркуляції, який зазнавав суттєвих змін

під дією NaNO<sub>2</sub>, був коефіцієнт варіації. Так, його значення через годину після початку експерименту у щурів I підгрупи збільшувалося майже на 71 %, тоді як у II навпаки зменшувалося на 25 % (див. табл. 3). Зростання цього показника в I підгрупі тварин найімовірніше свідчить про суттєвий внесок вазомоторного компоненту в модуляцію тканинного кровотоку, тобто чим більшим є значення K<sub>v</sub>, тим вищою є вазомоторна активність судин [5, 15, 25].

Таблиця 3. Зміни показників лазерної доплерівської флоуметрії при гострій метгемоглобінемії (M±m)

Показники	I підгрупа		II підгрупа	
	Контроль	Метгемоглобінемія	Контроль	Метгемоглобінемія
Значення перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу, ПО	8,41±0,47	9,53±0,45*	19,18±0,56	19,85±0,27
Індекс ефективності мікроциркуляції, ум. од.	1,05 ±0,11	1,02 ±0,10	1,60 ±0,11	0,99 ±0,05*
Флакс, ПО	0,67 ±0,19	1,02 ±0,21*	1,10 ±0,18	0,82 ±0,08
Коефіцієнт варіації, %	7,53 ±1,96	12,83 ±3,30*	5,64 ±0,75	4,19 ±0,41
Коливання кровотоку, хв <sup>-1</sup>				
низькочастотні	1,21 ±0,31	1,72 ±0,34	1,62 ±0,16	1,13 ±0,09*
високочастотні	0,60±0,095	1,30 ±0,07*	0,72±0,08	0,77±0,06
пульсові	0,31±0,06	0,73 ±0,20*	0,31±0,02	0,39 ±0,03
Біогенна та нейрогенна активність прекапілярних вазомоторів, ум. од.	0,14±0,088	0,18 ±0,075*	0,08±0,036	0,06 ±0,003*
Судинний тонус, ум. од.	0,55 ±0,23	0,59 ±0,23	0,68±0,170	0,73 ±0,08
Флуктуації кровотоку, синхронізовані, Гц				
з кардіоритмом	0,46 ±0,11	0,72 ±0,21*	0,28±0,101	0,48 ±0,12*
з дихальним ритмом	1,81 ±0,25	1,67 ±0,19	1,47 ±0,17	1,38 ±0,19



У системі кровообігу мікроциркуляторне русло є зв'язуючим компонентом між артеріальними та венозними судинами. Тому ритми флуктуацій зміщення еритроцитів у системі мікроциркуляції піддається впливам як з боку шляхів притоку – артеріальні або активні модуляції флуктуацій тканинного кровотоку, так і відтоку – пасивні модуляції флуктуацій. Також у капілярах відбуваються обмінні процеси, котрі характеризуються власними ритмами [10, 15]. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про те, що такі флаксомоції, з одного боку, відображають періодичні або аперіодичні процеси функціонування серцево-судинної, дихальної та інших систем організму, з іншого – є показниками пристосувальної реакції мікроциркуляторного русла до зміни умов гемодинаміки та потреби тканин у перфузії їх кров'ю [15, 24]. Тому вивчення цих процесів може розкрити механізми, котрі впливають на мікроциркуляцію при введенні  $\text{NaNO}_2$ .

Нами було встановлено, що при метгемоглобінемії відмічалися зміни з боку повільних хвиль флаксомоцій. У I підгрупі щурів спостерігалася виражена тенденція ( $0,1 < P < 0,2$ ) зростання  $A_{LF}$ , у II – зниження на 40 % ( $P < 0,05$ ), тобто був суттєвий модулювальний LF-компонент у мікроциркуляцію (див. табл. 3). Така динаміка вказує на те, що для тварин I підгрупи характерною є дещо більша робота вазомоторів гладеньком'язових клітин у прекапілярній ланці резистивних судин, ніж для щупів II підгрупи [26, 27].

Слід зазначити, що високочастотні дихальні хвилі коливань кровотоку у його змінах при метгемоглобінемії відігравали значну роль у щурів I підгрупи, свідченням чого було зростання  $A_{HF}$  у 2,2 рази, тоді як у тварин II підгрупи цей показник достовірно не змінювався (див. табл. 3). Отримані результати дають змогу висунути припущення про те, що у щурів I підгрупи, у котрих середній рівень перфузії є нижчим, ніж у тварин II підгрупи, мікроциркуляція зумовлюється переважно відтоком крові та перепадами тиску у веноз-

ній частині кровоносного русла, які пов'язані з дихальними екскурсіями грудної клітки.

Аналізуючи пульсові флаксомоції, що спричинюються відмінностями швидкості еритроцитів у мікросудинах, які викликаються перепадами систолічного та діастолічного тиску, можна відмітити, що більш суттєві зміни цього показника через годину після введення  $\text{NaNO}_2$  виявлені в I підгрупі ( $A_{CF}$  збільшувався у 2,35 рази; див. табл. 3).

Важливе значення у характеристиці мікроциркуляції має аналіз співвідношень механізмів активної і пасивної модуляції тканинного кровотоку. Характеризуючи активний механізм модуляції мікроциркуляції, котрий включає міогенну та нейрогенну активність ( $A_{LF}/\text{ПМ}$ ) і мікросудинний тонус ( $\delta/A_{LF}$ ), можна констатувати, що його внесок при метгемоглобінемії у щурів I підгрупи був значною мірою зумовлений міогенною та нейрогенною активністю: значення показника  $A_{LF}/\text{ПМ}$  зростало в середньому на 29 %. Водночас для II підгрупи тварин було притаманним зниження впливу міогенної та нейрогенної активності на тканинний кровотік: спостерігалася зниження  $A_{LF}/\text{ПМ}$  середньому на 25 %. Мікросудинний тонус у щурів обох підгруп достовірно не впливав на стан мікроциркуляції при метгемоглобінемії (див. табл. 3).

При аналізі пасивного механізму модуляції мікроциркуляції, який визначається серцевим ( $A_{CF}/\delta$ ) і респіраторним ( $A_{HF}/\delta$ ) ритмами флуктуацій встановлено, що через годину після введення нітриту натрію він більшою мірою пов'язаний зі змінами серцевого ритму флуктуацій: у щурів I і II підгруп відбувалося зростання цього показника – на 56 і 71 % відповідно. Величина респіраторного ритму флуктуацій в обох підгрупах достовірно не змінювалася (див. табл. 3).

При метгемоглобінемії реальний вплив на тканинний кровотік чинять одна зі складових: для активного компоненту – міогенна та нейрогенна активність, а для пасивного компоненту – серцевий ритм флуктуації. Ін-

тегральна оцінка співвідношень механізмів активної і пасивної модуляції кровотоку за індексом ефективності мікроциркуляції виявила, що у щурів I підгрупи цей показник достовірно не змінювався при розвитку метгемоглобінемії, тоді як у тварин II підгрупи – знижувався на 39 %. Це є свідченням пригнічення вазомоторного механізму регуляції мікрокровотоку [11].

Отже, отримані результати вказують на значний вплив нітриту натрію на мікроциркуляцію. У щурів з відносно меншим вихідним середнім значенням перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу зміни мікроциркуляції зумовлювалися пасивними механізмами регуляції, а саме високочастотними та пульсовими коливаннями тканинного кровотоку; зміни активних механізмів модуляції були значно меншими. У тварин з відносно підвищеним рівнем перфузії одиниці об'єму тканини спостерігалось різке зниження потужності активних механізмів модуляції. Найбільше зниження виявлялося з боку міогенної та нейрогенної активності прекапілярних вазомоторів, що, ймовірно, спричинено токсичним впливом  $\text{NaNO}_2$  на серцево-судинний центр, а також зниженням доставки  $\text{O}_2$  до тканин організму, що погіршує трофічні процеси в них [28]. Водночас потужність пасивних механізмів модуляції зростала внаслідок збільшення показників серцевого ритму флуктуацій. Таким чином, можна дійти висновку, що рівень перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу, притаманний організму, визначає набір механізмів, котрі при метгемоглобінемії відповідають за зміни тканинного кровотоку.

## ВИСНОВКИ

Гостре введення нітриту натрію призводить до розвитку метгемоглобінемії, яка супроводжується артеріальною та венозною гіпоксемією, вираженою тканинною гіпоксією зі зниженням співвідношення доставки  $\text{O}_2$  до його споживання до значень менших ніж 2.

Зростання шляху дифузії для  $\text{O}_2$  при метгемоглобінемії, зумовлене значною гіпергідратацією АГБ та окремих його шарів супроводжується зниженням обох складових дифузійної здатності легень для кисню: її мембранного та кров'яного компонентів. Зміни першого безпосередньо спричинюються морфологічним станом АГБ, а другого – зменшенням кисневої ємності крові та об'ємної швидкості кровотоку.

Введення нітриту натрію чинить подвійний ефект, призводячи, з одного боку, до інактивації гемоглобіну, що порушує постачання кисню до тканин, з іншого – супроводжується змінами мікроциркуляції, пов'язаними переважно зі змінами в регуляції судинного тонусу. При цьому, вихідний рівень перфузії одиниці об'єму тканини за одиницю часу, притаманний організму, визначає набір механізмів, котрі при метгемоглобінемії відповідають за зміни тканинного кровотоку.

**Е.В. Розова, Н.Г. Сидорьяк**

## МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У КРЫС ПРИ ОСТРОЙ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ

В работе были исследованы особенности микроциркуляции и механизмов, ее обуславливающих, при остром введении нитрита натрия в дозе 5 мг сухого вещества на 100 г массы тела. Показано, что острое введение нитрита натрия приводит к развитию метгемоглобинемии, артериальной и венозной гипоксемии, выраженной тканевой гипоксии. Увеличение пути диффузии  $\text{O}_2$  при метгемоглобинемии обуславливается значительной гипергидратацией аэрогематического барьера легких и отдельных его слоев, и сопровождается снижением обеих составляющих диффузионной способности легких для кислорода: ее мембранного и кровяного компонентов. Выявлено, что введение нитрита натрия оказывает двойное воздействие, приводя к инактивации гемоглобина, а также к нарушению микроциркуляции, связанному преимущественно с изменениями в регуляции сосудистого тонуса. При этом исходный уровень перфузии единицы объема ткани в единицу времени, присущий организму, определяет набор механизмов, которые при метгемоглобинемии ответственны за изменения тканевого кровотока.

Ключевые слова: нитрит натрия, метгемоглобинемия, тканевая гипоксия, аэрогематический барьер легких, диффузионная способность легких для кислорода, микроциркуляция.

K.V. Rozova<sup>1</sup>, N.G. Sydoryak<sup>2</sup>

## MECHANISMS OF CHANGES OF MICROCIRCULATION IN RATS UNDER ACUTE METHEMOGLOBINEMIA

It was investigated the features of microcirculation and mechanisms it's conditioned, under acute administration of sodium nitrite in 5 mg of dry substance per 100 g of body weight. It was shown that acute administration of sodium nitrite leads to the development of methemoglobinemia, arterial and venous hypoxemia, and severe tissue hypoxia. Increase in the diffusion path O<sub>2</sub> at methemoglobinemia is caused due to significant hyperhydration of lung air-blood barrier and its individual layers, and is accompanied by a decrease in both components of the diffusion capacity of the lungs for oxygen: its membrane and blood components. It was revealed that the administration of sodium nitrite has a double effect, leading to inactivation of hemoglobin, as well as to microcirculatory disturbances associated primarily with changes in the regulation of vascular tone. In this initial perfusion per unit volume of tissue per time unit intrinsic for the organism defines a set of mechanisms which are responsible for changes in tissue blood flow under methemoglobinemia.

Key words: sodium nitrite, methemoglobinemia, tissue hypoxia, the air-blood barrier of lung, diffusion capacity of the lungs for oxygen, microcirculation.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv;*

*Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University*

### REFERENCES

1. Zhuravlea IA, Melentyeva IA, Vinogradov IA. Role of nitric oxide in cardiology and gastroenterology. *Clin Med.* 1997; (4): 18-21.
2. Panichev KV, Serednyak VG, Korzhan MV. Poisoning in children by methemoglobin forming agents. *Anesthesiol and Reanimatol.* 2000; (1): 56-59.
3. Dunn Robert J. Massive sulfalazine and paracetamol ingestion causing acidosis, hyperglycemia, coagulopathy and methemoglobinemia. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36 (3): 239-242.
4. Azhipa JI, Reutov VP, Kayushin LP. Ecological and biomedical aspects of environmental pollution by nitrates and nitrites. *Reports USSR Acad of Sci.* 1990; 16 (3): 131-148.
5. Volgina GV, Perepechenykh YV, Bykov BT. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with chronic renal failure. *Nephrol and Dialysis.* 2000; (4): 252-258.
6. Lanovenko II, Kotsyuruba AV, Gaschuk AP. Interaction of oxide O<sub>2</sub> and blood oxygen transport during hemic hypoxia of hemic type. *Reports of NAS of Ukraine.* 2009; (8): 189 - 193.
7. Mechanisms of development and compensation of hemic hypoxia / [ed. M.M.Seredenko]. Kiev: Naukova Dumka; 1987. 200 p.
8. Rynn KO, Jahns BE. Acute myocardial infarction secondary to benzocaine induced methemoglobinemia. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33 (5): 166-170.
9. Sydoryak NG. Features of blood oxygenation in rats during the development of acute methemoglobinemia of low severity. *Bul LNU.* 2009; (2): 109-117.
10. Kozlov VI, Mag ES, Litvin FB, Sidorov VV. Method of laser Doppler flowmetry. Moscow: Medicina; 2001. 22 p.
11. Krupatkin AI, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry of microcirculation. Moscow: Medicina; 2005. 254 p.
12. Bollinger A, Hoffman UU, Franzeck UK. Evaluation of flux motion in man by the laser Doppler technique. *Blood Vessels.* 1997; 241 (5): 349-362.
13. Ivanitskaya NF. Method of obtaining the various stages of hemic hypoxia in rats by administration of sodium nitrite. *Pathophysiol and Experi Therapy.* 1976; (3): 69-71.
14. Kuszakowski MS. Clinical forms of hemoglobin damage. - Moscow: Medicina, 1968. 326 p.
15. Kozlov VI, Sidorov VV. Investigation of blood flow oscillations in the microcirculation system : Proceedings of the II All-Russian Symposium «Application of laser Doppler flowmetry in medical practice.» - Moscow: W. p.; 1998: 8-14.
16. Mayrovitz H, Groseclose E, Markov M, Pilla A. Effect of permanent magnet sonresting skin blood perfusion in healthy persons assessed by laser Doppler flowmetry and imaging. *Bioelectromagnetics.* 2001; (22): 494-502.
17. Karupu VY. Electron microscopy. - Kiev: Vishcha Shkola; 1984. 208 p.
18. Weekly B. Electron microscopy for beginners. Moscow: Mir; 1975. 326 p.
19. Weibel ER. Human lung morphometry. Moscow: Medicina; 1970. 170.
20. Seredenko MM, Rozova EV, Velikanov EB, Trizno NN. Morphofunctional characteristic of lung air-blood barrier in the rat during breathing by gas mixtures with a high content of hydrogen sulfide. *Morphology.* 1992; (5): 120-129.
21. Seredenko MM, Pozharov VP, Rozova EV. About the correspondence of blood oxygenation in the lungs and mass transfer O<sub>2</sub> through the air-blood barrier for the oxygen demand of the organism. *Actual problems of modern physiology.* Kiev: Naukova Dumka; 1986. P. 224-226.
22. Seredenko MM, Rozova EV About the physiological role of structural and functional changes in the lung air-blood barrier in providing the organism with oxygen under the influence of extreme factors. *IM Sechenov J Physiol.* 1994; 80 (4): 52-59.
23. Gurova OA, Litvin FB. Microcirculation in adolescents according to Doppler flowmetry. *Bul of RUDN, series Medicine.* 2000; (2): 100-103.
24. Maynugin SV, Fomin AA, Krasavin VA. First experience in the use of the LDI technology when choosing the level of amputation in patients with critical ischemia. 2012: Mode of access to electronic resources: [rhttp://www.aimago.ru/purulent\\_surgery.htm](http://www.aimago.ru/purulent_surgery.htm)
25. Abdullaeva SS, Yakusevych VV, Petrochenko AS, Tikhomirov IA, Oslyakova AA. Features of rheological and microcirculatory parameters in patients with severe



- chronic heart failure. Yaroslavl Ped J. 2012 (3), Volume III (Natural Sciences): 162-168.
26. Folkow B. Description of myogemis hypothesis. Circ. Res. 1964; 14-15, Suppl 1: 1270 -1279.
27. Zweifach B.W. Microcirculatory homeostasis (1930-1990): Insight into microcirculatory adjustments provided by studies on the Peripheral Circulatory Insufficiency of the Shock Syndrome. Microcirculation. 1995; 2 (1): 1-7.
28. Reutov VP. Research of regulatory and toxic mechanisms of the influence of nitrite and NO-generating substances in biological systems: Abstr. dis. for scientific degree of doctor of biol. Sciences. Moscow; 2004. 79 p.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ;  
Мелітон. пед. ун-т ім. Богдана Хмельницького  
E-mail: erozova@ukr.net*

*Матеріал надійшов до  
редакції 24.03.2014*