

УДК: 612.127.2 : 616.127 - 005.8 : 57.085.14

Л. Б. Ким, В. Ю. Куликов, В. П. Стюхляев

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ ДИТИЗОНОВОГО ДИАБЕТА

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН
Муниципальная клиническая больница № 1, Новосибирск

В работе представлены результаты оценки кислотно-основного состояния крови (КОС) при экспериментальном инфаркте миокарда, вызванном введением гормонов у кроликов. Показано, что стресс-индуцированная модель острого инфаркта миокарда отличается от модели, полученной путем окклюзии коронарных сосудов, по характеру сдвига КОС. При введении дитизона развивается гипергликемия, которая сопровождается сдвигом КОС в сторону метаболического ацидоза. Развившийся после введения гормонов в течение 14 суток острый инфаркт миокарда характеризуется сдвигом КОС в сторону метаболического алкалоза, при котором гиперкапния и увеличение белка в крови выступают как факторы компенсации.

Ключевые слова: кислотно-основное состояние, диабет, инфаркт миокарда

В развитии и клиническом проявлении ишемической болезни сердца (ИБС) важное патогенетическое значение имеют патология капилляров и нарушение трансапиллярного обмена с формированием синдрома капилляротрофической недостаточности. Одним из главных проявлений таких нарушений является изменение кислородного баланса тканей, кислотно-основного состояния крови (КОС). Оценка КОС в клинике необходима для своевременной диагностики нарушений тканевого метаболизма и адекватной коррекции их буферными растворами, а также аппаратами искусственного дыхания, кровообращения и искусственной почки. Успех проводимых лечебных мероприятий зависит от правильной диагностики причинных и следственных изменений КОС. Полученные в эксперименте литературные данные, посвященные этой теме, малочисленны и разноречивы [2, 17].

Экспериментальные модели ишемии миокарда, как правило, создают путем окклюзии коронарных сосудов на разных участках [2, 6, 9] у предварительно анестезированных и торакотомированных животных. Для воспроизведения регулируемой ишемии и реперфузии используют технические подходы и устройства, допускающие обратимую окклюзию сосуда [18]. Эти модели позволяют вести динамические наблюдения за влиянием кардиопротективных препаратов и воздействий на исход ишемии/реперфузии. Однако при всех достоинствах окклюзионные модели наделены рядом недостатков: они травматичны для животных, требуют определенного навыка хирургического вмешательства и не сопровождаются фоновыми нарушениями, которые, как правило, имеются у

больных острым инфарктом миокарда (ОИМ). Известно, что анестезия и торакотомия влияют на центральную нервную и эндокринную системы, способствуют выбросу катехоламинов [11], активируют свободнорадикальные процессы. В связи с этим прямая экстраполяция получаемых результатов на человека не всегда правомочна, так как модель отражает процессы, часто не имеющие места у больных ОИМ. Общеизвестно, что у человека ОИМ сопровождается нарушениями липидного и углеводного обменов, дисфункцией клеток артериальной стенки и нарушением ее целостности [10]. Этим требованиям отвечают модели, созданные на базе метаболических нарушений, вызванных введением гормональных и (или) химических соединений.

Известно, что в цитозоле кардиомиоцитов рН колеблется в пределах 6,9–7,2 и равен $7,01 \pm 0,04$ [22]. Сдвиг рН уже на 0,2 в кислую сторону является сигналом значительных нарушений энергетического обмена и связанной с ним системы поддержания гомеостаза кардиомиоцита [2], а снижение рН до 6,6 сопровождается ингибированием активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16].

Целью настоящей работы является оценка КОС и кислородного обеспечения крови у животных при стресс-индуцированном инфаркте миокарда (ИМ) на фоне дитизонового диабета.

Методика. В настоящем исследовании ОИМ воспроизводился по оригинальному методу, предложенному Л.Е. Паниным [7]. Сущность метода заключается в том, что у животных некроз миокарда индуцируется гормональными сдвигами, характерными для сахарного диабета и стрессовых

состояний. Исследование проведено на 30 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 3,3–4,4 кг. Всем животным однократно вводили внутривенно дитизон в дозе 50 мг/кг. Через 5 сут, когда содержание сахара в крови колебалось в пределах 11,0–13,75 ммоль/л, для моделирования стресса вводили внутримышечно гидрокортизон (25 мг/сут) с адреналином (0,1% раствор, 0,5 мл/сут) в чередовании с питуитрином “Р” (0,4 мл/сут). Гормоны вводили в течение 14-и сут. Кровь для исследования из вен уха забирали до эксперимента (фоновое состояние – контроль) на 5-е сут после введения дитизона и на 14-е сут введения гормонов. Доказательством развития ОИМ служили изменения ЭКГ, которые снимались в 7 ответвлениях.

Оценка КОС крови проводилась на микроанализаторе (“Radiometer”, Дания). Оксигенация крови (SO_2) определялась с помощью оксиметра OSM-1 (“Radiometer”, Дания). Гематокритный показатель (Ht) измеряли с помощью гематокритной микроцентрифуги (“Radiometer”, Дания). Содержание гидроперекисей определяли по методу Placer [21]. Устойчивость эритроцитов оценивали по изменению интенсивности светорассеяния суспензии эритроцитов, помещенных в изотонический цитратфосфатный буфер с $pH=7,0$. Активность каталазы (КФ 1.11.1.6) оценивали по Пушкиной [8].

Статистическая обработка результатов осуществлялась путем подсчета средней арифметической и ошибки средней, критерия Стьюдента.

Результаты. Данные представлены в табл. 1 и на рис. 1, 2. Фоновое состояние у животных характеризуется признаками метаболического и дыхательного ацидоза. Введение дитизона усилило сдвиг pH в кислую сторону с развитием резко выраженного метаболического ацидоза (усиление сдвига буферных оснований (BE/BD – до 15,9 ммоль/л), уменьшение стандартных бикарбонатов (SB – до $11,7 \pm 1,1$ ммоль/л) и буферных оснований (BB – до $29,1 \pm 1,4$ ммоль/л)) и ослаблением дыхательного ацидотического компонента (достоверное снижение pCO_2 – до $44,6 \pm 2,9$ мм рт.ст.). На 14-е сут введения гормонов к моменту развития стресс-индуцированного ИМ отмечался сдвиг pH в щелочную сторону (BE/BD – до 4,1 с достоверным увеличением SB ($24,2 \pm 1,7$ ммоль/л) и BB ($46,9 \pm 2,8$ ммоль/л), тканевой гипоксией. В эти сроки изменения в венозной крови могут быть классифицированы как сдвиг кислотно-основного состояния в сторону метаболического алкалоза. Увеличение pCO_2 при метаболическом алкалозе является фактором компенсации: CO_2 задерживается, чтобы нейтрализовать избыток нелетучих оснований, находящихся в крови. Уместно напомнить, что метаболический алкалоз развивается в случае потери нелетучих кислот или потери

ионов K^+ , что приводит к избыточному выведению H^+ почками. При гормональном стрессе отмечался достоверный сдвиг pH в щелочную сторону с развитием выраженного дыхательного алкалоза.

Увеличение белка (Pr) на фоне низкого Ht и оксигенации крови при ОИМ относительно контроля (табл. 1), по-видимому, является отражением амфолитных свойств белка. Известно, что альбумины и глобулины сыворотки крови имеют изоэлектрическую точку в пределах 4,6–6,4; в связи с этим при сдвиге КОС в сторону метаболического алкалоза они будут диссоциировать по типу кислот с высвобождением ионов H^+ . Эти рассуждения правомочны, поскольку BB, отражающие уровень ионов бикарбоната и анионов белка, и SB, свидетельствующие о концентрации анионов угольной кислоты $[HCO_3^-]$, при ОИМ увеличены. Таким образом, увеличение общего белка в условиях стресс-индуцированного ОИМ можно рассматривать в качестве фактора компенсации сдвига КОС.

Эффектом гормонов, в частности адреналина, является расширение коронарных сосудов, сосудов скелетных мышц, дилатация бронхов и изменение углеводного и липидного обменов [11]. Введение адреналина сопровождается активацией фосфорилазы, приводящее к усиленному расщеплению гликогена в печени и в мышцах до глюкозо-6-фосфата. Присутствие в печени фермента глюкозо-6-фосфатазы обеспечивает превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу, которая использу-

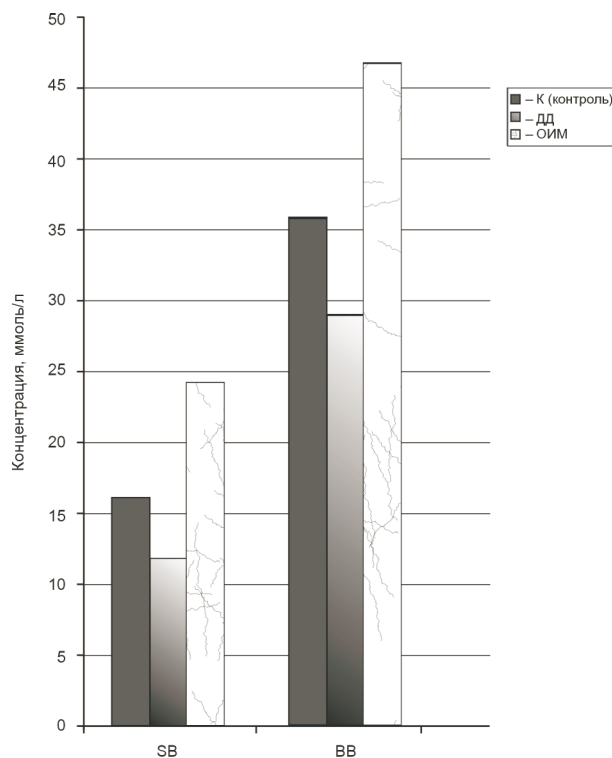


Рис. 1. Содержание стандартных бикарбонатов и буферных оснований при экспериментальном инфаркте миокарда на фоне дитизинового диабета у кроликов

ются клетками в качестве энергетического материала. В мышечной ткани в условиях повышенного содержания катехоламинов также активируется гликогенолиз, однако из-за отсутствия глюкозо-6-фосфатазы образовавшийся глюкозо-6-фосфат превращается в молочную кислоту, которая в результате активации цикла Кори быстро превращается в гликоген. Вероятно, можно полагать, что от активности этого цикла будет зависеть выраженность и характер сдвига метаболического компонента КОС. Активация липолиза под влиянием адреналина сопровождается увеличением уровня свободных жирных кислот, увеличением потребления O_2 тканями. Как представлено в табл. 1 и на рис. 2, SO_2 и Ht при ИМ достоверно снижены по сравнению с контролем и отражают повышенную утилизацию O_2 тканями, развитие тканевой гипоксии. Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что при стресс-индуцированном ОИМ одновременное расширение коронарных сосудов, вызываемое адреналином, оказывается недостаточным для удовлетворения повышенной потребности в O_2 .

В нормальных условиях основным источником кислых эквивалентов служат образование углекислоты и протонов, образующихся в процессе аэробного метаболизма [13]. Определенный вклад в поддержании pH вносит лактат, экстрагируемый миокардом [15]. На 5-е сут после введения дитизона зарегистрирована гипергликемия, которая колебалась в пределах 11,0–13,7 ммоль/л, свидетельствующая о развитии диабета. Повреждающее воздействие гипергликемии на микроциркуляторное русло связывают с активацией ряда биохимических процессов, таких, как неферментное гликозилирование белков с образованием продуктов гликозилирования (продукты Амадори, Шиффовы основания и др.), полиоловый путь метаболизма глюкозы (превращение глюкозы в сорбитол с участием фермента альдозредуктазы с высвобождением ионов водорода H^+ и прямая глюкоотоксичность, связанная с активацией фермента

протеинкиназы C, что сопровождается повышением проницаемости сосудов, ускорением процесса склерозирования и нарушением микрогемодинамики [19].

Повышение активности протеинкиназы C в условиях гипергликемии активирует также процессы ПОЛ. Как представлено в табл. 2, уровень гидроперекисей возрастает в 2 раза на 5-е сут введения дитизона и достигает максимума на 14-е сут с момента введения гормонов. Однако характерные для стресс-индуцированного ОИМ изменения ЭКГ (подъем сегмента ST на 2–3 мм от изолинии, широкий патологический зубец Q в 1 и 2 стандартных отведениях и AVL, снижение амплитуды зубца R) отмечаются с 1-х суток введения гормонов. Высокая скорость гемолиза эритроцитов при кислых значениях pH отражает выраженную дестабилизацию мембран эритроцитов при дитизиновом диабете (ДД), и особенно при ОИМ. Содержание гидроперекисей увеличивается настолько, что добавление в систему прооксидантов приводит к развитию обратного эффекта – снижению гидроперекисей, в то время как в начальный период происходит активация реакций ПОЛ. Эти изменения имеют место в острый период развития инфаркта.

Увеличение активности КФ1.11.1.6 при ДД и ИМ свидетельствует о мобилизации антиперекисного механизма, который, однако, не обеспечивает нормализации процессов ПОЛ.

Более выраженная активация реакций ПОЛ при ДД может быть опосредована высвобождением

Таблица 1
Концентрация ионов водорода и сдвиг буферных оснований при экспериментальном инфаркте миокарда на фоне дитизинового диабета ($M \pm m$)

Группы	Показатели		
	pH	BE/BD, ммоль/л	Pг, г/л
Контроль n=7	7,08±0,1	-10,1±2,1	72,2±0,7
Дитизиновый диабет n=13	7,09±0,07	15,9±1,1*	76,3±3,9
Инфаркт миокарда n=5	7,27±0,06	-4,1±1,2*	80,2±1,2**

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ относительно контроля.

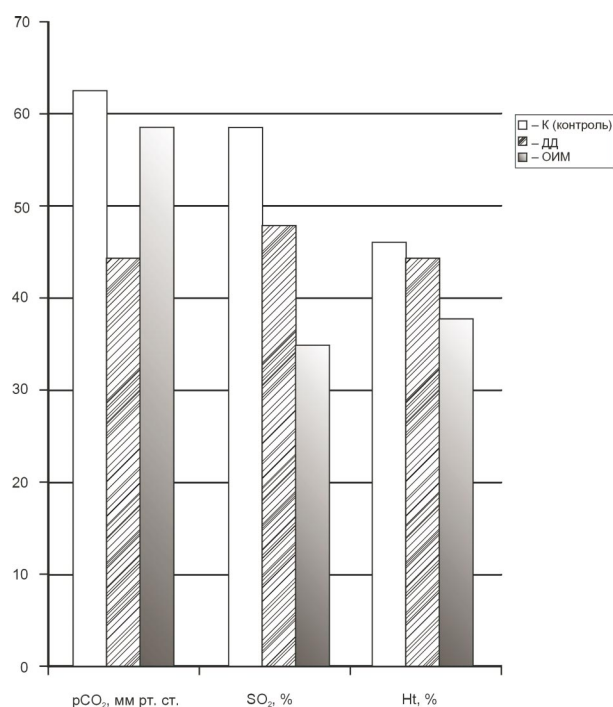


Рис. 2. Парциальное давление углекислого газа, оксигенация крови и гематокритный показатель при экспериментальном инфаркте миокарда на фоне дитизинового диабета

Таблица 2

Уровень гидроперекисей и каталазный показатель при экспериментальном инфаркте миокарда на фоне дитизинового диабета ($M \pm m$)

Показатели	Группы		
	Контроль	Дитизоновый диабет	Инфаркт миокарда
n	10	10	10
Гидроперекиси, E233	0,054±0,007	0,106±0,03	0,166±0,01***
Каталазный показатель, отн. ЕД	1,13±0,1	1,46±0,06**	1,45±0,05**
Устойчивость эритроцитов, рН=3,0	5,95±0,04	5,1±0,2***	3,1±0,5***

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ относительно контроля.

нием железа из железосодержащих белков и гликопротеидов вследствие сдвига рН в сторону ацидоза [12] по сравнению с ИМ (табл. 1).

Результаты. Исследования биохимических показателей лимфы при острой ишемии [5], приведенные в работе З.Д. Исмаиловой, выявили, что 15-минутная окклюзия коронарных сосудов сопровождалась накоплением ионов водорода ($pH = 6,63 \pm 0,03$), достоверным снижением pO_2 ($37,0 \pm 1,8$ мм рт. ст.), гиперкапнией ($68,0 \pm 2,2$ мм рт. ст.) против исходных контрольных данных ($7,45 \pm 0,01$; $55,5 \pm 2,6$ мм рт. ст. и $58,8 \pm 1,1$ мм рт. ст.). При этом автор не обнаружила существенных сдвигов в содержании К, Na, Са и активности таких ферментов, как лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, аспартат-аланинтрансферазы в острый период ишемии.

Стресс-индуцированный ОИМ по динамике существенно отличается от ишемии миокарда кроликов, вызванной окклюзией коронарных сосудов. Так, по данным S.Cobbe с соавт. [17], на 5–7 мин окклюзии сдвиг рН миокарда кроликов составил 0,15; на 15 мин – 0,66, на 30 мин – 1,04; на 60 мин – 1,41. Сдвиг рН крови, оттекающей из зоны ишемии, при окклюзии у собак был менее выраженным и равнялся на 15 мин окклюзии 0,14; на 30 мин – 0,16; на 60 мин – 0,20 [2]. Отмеченный сдвиг в сторону ацидоза связан с метаболическим компонентом. В исследованиях В.В. Гацура с соавт. [3] после окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии при изучении экстракции глюкозы и лактата на основании данных о содержании метаболитов в венозной крови, оттекающей из зоны ишемии, и артериальной крови был зарегистрирован прирост лактата (на 15 мин – на 104%, 30 мин – 123%, 45 мин – 136% и 60 мин – 139%). Экстракция глюкозы повысилась на

15 мин – на 15%, 30 мин – 16,4%, 45 мин – 18%, 60 мин – 21%. Эти данные сопоставимы с результатами по оценке скорости гликолиза при различных сдвигах КОС. Показано, что ацидоз вызывает торможение гликолиза и снижение концентрации аденилтрифосфата (АТФ) и 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) в эритроцитах, а алкалоз и гипоксемия – увеличение скорости гликолиза и содержания 2,3-ДФГ [1].

В клинических исследованиях показано, что сдвиг кислотно-основного состояния в сторону алкалоза – явление нередкое. Так, некомпенсированный алкалоз наблюдается при различных формах анемии независимо от этиологии и степени выраженности [20]. В период обострения у больных ОИМ в венозной крови рН равняется $7,32 \pm 0,01$; ВЕ/ВД – $1,7 \pm 0,7$; ВВ – $42,3 \pm 0,8$; СВ – $20,1 \pm 0,4$, что несколько выше относительно здоровых людей ($pH = 7,30 \pm 0,06$, ВЕ/ВД – $5,3 \pm 0,5$; ВВ – $41,0 \pm 0,7$; СВ – $19,7 \pm 0,4$ [4], а выраженность тканевой гипоксии зависит от степени левожелудочковой недостаточности.

Известно, что сократительная активность сердечной мышцы изолированного и перфузируемого сердца при ацидозе снижается, а затем частично восстанавливается по мере увеличения рН [14]. По мнению авторов, частичное восстановление давления, вызываемое левым желудочком при ацидозе, обусловлено медленным восстановлением рН. При этом замечено, что рост pCO_2 и снижение рН не изменяли концентрацию неорганического фосфата, фосфокреатина и АТФ. Нарушение сократительной способности миокарда при ОИМ в условиях метаболического алкалоза может быть связано с развитием гипокалиемии.

Закключение. Стресс-индуцированная модель ОИМ отличается от модели, полученной путем окклюзии коронарных сосудов по характеру сдвига кислотно-основного состояния крови. При введении дитизона развивается гипергликемия, которая сопровождается сдвигом КОС в сторону метаболического ацидоза. Развившийся после введения гормонов в течение 14 сут ОИМ характеризуется сдвигом КОС в сторону метаболического алкалоза, при котором гиперкапния и увеличение белков крови выступают как факторы компенсации.

BLOOD ACID-BASE BALANCE AT THE EXPERIMENTAL INFARCTION AT THE BACKGROUND OF DITHIZONE DIABETES

L.B. Kim, V.Yu. Kulikov, V.P. Stuchlayew

The work deals with the assessment of blood acid-base balance (ABB) at the experimental infarction in rabbits caused by the introduction of hormones. It has been shown that nature of the shift of blood ABB in a stress-induced pattern of acute myocardial infarction (AMI) differs the pattern, produced by the occlusion of coronary vessels. Introduction of dithizone causes the development of hyperglycemia, accom-

panying with the shift of ABB to metabolic acidosis. AMI, developed within 14 days after the introduction of hormones, is characterized by the shift to metabolic alkalosis at which hypercapnia and protein increase in blood is considered as the compensatory factors

ЛИТЕРАТУРА

1. *Богацкая Л.Н., Писарук А.В.* // Укр. биохим. журн. 1989. Т. 61. № 4. С. 110–112.
2. *Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В.* Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда. М., 2000. 384 с.
3. *Гацура В.В., Пичугин В.В., Сернов Л.Н. и др.* // Кардиология. 1996. Т. 36. № 11. С. 59–62.
4. *Дзизинский А.А., Егунова М.М., Стригин В.М., Архангельская З.А.* // Кардиология. 1973. № 5. С. 29–38.
5. *Исмаилова З.Д.* Фармакологическая коррекция лимфообращения при острой ишемии и инфаркте миокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 39 с.
6. *Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М.* Ишемия миокарда и ревааскуляризация сердца. Новосибирск, 1980. 296 с.
7. *Панин Л.Е.* Роль гормонов гипофизо-адреналовой системы и поджелудочной железы в нарушении холестерина обмена при некоторых экстремальных состояниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1975.
8. *Пушкина Н.Н.* Биохимические методы исследования. М., 1963.
9. *Цырлин В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. и др.* // Кардиология. 2002. № 1. С. 91–95.
10. *Шляхто Е.В., Баженов Е.А., Беркович О.А. и др.* // Терапевт. архив. 2001. № 9. С. 46–50.
11. *Шрейбер В.* Патопфизиология желез внутренней секреции. Прага, 1987. 494 с.
12. *Aisen P., Leibman A., Zweier J.* // J. Biol. Chem. 1978. Vol. 253. P. 1930–1937.
13. *Alberti K., Cuthbert C.* The hydrogen ion in normal metabolism // Metabolic acidosis. London, 1982. P. 1–19.
14. *Allen D.G., Elliott A.C., Orchard C.P.* // J. Physiol. (Gr. Brit.). 1987. Vol. 394. P. 40.
15. *Drake A.J., Haines J.R., Nobble M.M.* // Cardiovasc. Res. 1980. Vol. 14. № 2. P. 65–72.
16. *Ferrandes A.C., Filipe P.M., Manso C.F.* // Redox Port. 1995. Vol. 1. P. 139–144.
17. *Cobbe S., Parker D., Poole-Wilson P.* // Clin. Cardiol. 1982. Vol. 5. № 1. P. 153–156.
18. *Himory N., Matsuura A.* // Am. J. Physiol. 1989. Vol. 256. P. 17–25.
19. *King G., Ischii H., Koya D.* // Kid. Int. 1997. Vol. 52 (Suppl. 60). P. 77–85.
20. *Pensri P., Pornpan Ya., Acharawan Th., Clement F.* // Amer. J. Med. Sci. 1987. Vol. 294. № 6. P. 408–411.
21. *Placer Z.* // Nahrung. 1968. Vol. 12. № 6. P. 306–307.
22. *Poole-Wilson P.* // Miocardial ischemia and protection. New York, 1983. P. 123–130.