

**Характеристика показателей кислородтранспортной функции крови и кислотно-основного состояния у крыс в условиях эндотоксинемии и введения таурина**

*УО «ГрГМУ1», УЗ «ГЦГП2», ЖК № 5, Гродно, Беларусь*

В экспериментах на 55 беременных крысах с внутримышечным введением липополисахарида *E. Coli* «Sigma» в период плацентации установлены корректирующие свойства таурина в отношении нарушения кислородтранспортной функции крови и кислотно-основного состояния.

Ключевые слова: беременность, липополисахарид, кислородтранспортная функция крови, кислотно-основное состояние, таурин.

Среди причин, способствующих нарушению внутриутробного развития и роста в перинатальном периоде, большую роль играет инфекция. Проблема перинатальной патологии является актуальной в современном акушерстве, так как уровень мертворождаемости и ранней неонатальной смертности при данной патологии высокий, большая встречаемость инфекционно-воспалительных заболеваний беременных и родильниц. Если учесть статистические данные о том, что частота клинически выраженных форм внутриутробных инфекций составляет 0,5-1% при своевременных родах и увеличивается до 3,5-16% при преждевременных родах, то становится ясно, что данная проблема имеет большое социальное, медицинское и экономическое значение [12]. По статистическим данным показатель перинатальной смертности в Беларуси за 11 месяцев 2008 года составил 5,0‰ (мертворождаемость – 3,5‰), младенческой смертности – 4,4‰ (БЕЛпГА, 2009). Доля инфекции среди перинатальных потерь занимает 2-3-е место [3, 9].

Исходом внутриутробной инфекции (ВУп) являются инфекционные заболевания плода и новорожденного, пороки развития, хроническая гипоксия, синдром задержки роста плода, его анте- или интранатальная гибель, невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, многоводие, нарушение адаптации новорожденных. Часто инфекционная патология является основным фоном, на котором возникают асфиксии, внутричерепная травма, неврологические нарушения [9].

Несмотря на целый ряд лечебно-профилактических мероприятий, показатель инфекционно-воспалительной заболеваемости среди новорожденных республики Беларусь за 10-летний период увеличился в 2 раза (с 15,3‰ до 31‰) [2].

К настоящему времени установлены многие механизмы этих нарушений, среди которых - токсические эффекты, участие иммунной системы [6], цитокинового каскада [3], простагландинов [5], биологических аминов, фактора некроза опухолей и др. [14], активных форм кислорода, оксида азота, дисфункции эндотелия сосудов с нарушением вазоактивных свойств [7, 8].

Учитывая, что при внутриутробном инфицировании плода в состоянии асфиксии рождается 54,8-59,6% детей [1], а при введении ЛПС небеременным животным отмечены значительные нарушения КТФК [2], предполагается, что важную роль в генезе перинатальной патологии может иметь нарушение кислородтранспортной функции крови (КТФК) и кислотно-основного состояния (КОС).

Однако, изменение КТФК и КОС, как возможных факторов патогенеза перинатальной патологии, к настоящему времени изучено недостаточно, коррекция возникающих нарушений не разработана.

Предполагается, что введение в организм беременных самок крыс аминокислоты таурин может оказать корректирующее действие в отношении возникающих при действии ЛПС нарушений КТФК.

Целью исследований явилось изучение КТФК и КОС у беременных самок крыс, получавших в период плацентации эндотоксин грамотрицательных бактерий и таурин.

Оригинальная  
статья

1/4/td>

Материалы и методы. Исследования выполнены на 55 белых беспородных беременных крысах массой 200-250 г, разделенных на 3 группы (контрольная и две опытных). Крысы контрольной группы (n=17) внутримышечно получали 0,25 мл изотонического раствора NaCl на 11-14-е сутки беременности (период плацентации). Животным первой опытной группы (n=22) внутримышечно вводили липополисахарид (ЛПС) E. Coli «Sigma» в дозе 0,4 мг/кг в аналогичный срок беременности, крысам второй опытной группы (n=16) с 11-х суток беременности наряду с ЛПС в течение 7 суток внутримышечно вводили таурин в дозе 10 мг/кг. Взятие крови для исследований осуществляли в условиях наркоза (внутримышечно тиопентал натрия, 40-60 мг/кг) из нижней полой вены с добавлением гепарина (20 ЕД/мл).

На микрогазоанализаторе «Synthesis-15» (Instrumentation Laboratory Company) определяли следующие показатели кислородтранспортной функции венозной крови: содержание гемоглобина (Hb), кислородную ёмкость крови (КЕ), количество оксигемоглобина (HbO<sub>2</sub>), парциальное давление кислорода (pO<sub>2</sub>), степень насыщения крови кислородом (SO<sub>2</sub>), содержание кислорода (CO<sub>2</sub>), карбоксигемоглобина (COHb), метгемоглобина (MetHb) и показатели КОС: pH, парциальное давление CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>), концентрацию бикарбоната (SBC) и сдвиг буферных оснований (SBE) при стандартных условиях.

Результаты исследований обработаны общепринятыми непараметрическими методами статистической обработки и использованием критерия Манна-Уитни, и представлены в виде средней и среднеквадратичного отклонения [11].

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований у крыс с введением ЛПС отмечено снижение pO<sub>2</sub> (p<0,05), содержания HbO<sub>2</sub> (p<0,001), уровня SO<sub>2</sub> (p<0,001), концентрации CO<sub>2</sub> (p<0,05), возрастание p50 до 44,4±6,44 мм.рт.ст (p<0,001), что указывает на сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и уменьшение сродства гемоглобина к кислороду (см. табл.).

Выявленные изменения показателей КТФК свидетельствуют об ухудшении кислородного снабжения организма беременных с экспериментально моделированной эндотоксинемией, что является возможным фактором патогенеза перинатальной патологии при беременности, осложненной инфекцией.

Наряду с изменением КТФК у крыс с введением ЛПС отмечено изменение показателей КОС: уменьшение pH от 7,32±0,044 ед., до 7,24±0,084 ед., p<0,05, что свидетельствует об ацидозе, увеличение pCO<sub>2</sub> p<0,001. Отсутствие изменений SBC свидетельствует о метаболическом характере возникающих сдвигов КОС. Причиной увеличения pCO<sub>2</sub>, по-видимому, явилось ухудшение тканевого метаболизма и несостоятельность CO<sub>2</sub> – адекватного выведения путём увеличения вентиляционной активности легких, направленной на компенсацию метаболических изменений.

Установлено снижение показателя [SBE] (p<0,001), а выявленное нарастание избытка [BE] с отрицательным знаком или его дефицит подтверждает метаболический генез ацидоза, причиной которого является гипоксия вследствие нарушения КТФК и увеличение анаэробного гликолиза.

Введение таурина оказало корригирующее действие в отношении КТФК: увеличение Hb ( $p < 0,05$ ), повышение HbO<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ), уровня SO<sub>2</sub> ( $p < 0,001$ ), концентрации CO<sub>2</sub> ( $p < 0,001$ ), pO<sub>2</sub> (на 11,2 мм. рт. ст.  $p < 0,05$ ), в сравнении с группой крыс, получавших ЛПС, снижение p50 до 35,3±3,48 мм. рт. ст. ( $p < 0,05$ ). изменений содержания СОHb и MetHb не отмечено ( $p > 0,05$ ).

Наряду с корригирующим эффектом таурина в отношении показателей КТФК отмечена нормализация показателей КОС: увеличение рН от 7,24±0,084 ед., в 1-й опытной группе до 7,32±0,044 ед., ( $p < 0,05$ ) ед., во 2-й опытной группе, снижение pCO<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о меньшей степени напряжения респираторных нарушений. изменений [SBC] и [SBE] не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Предполагается, что корригирующие свойства таурина обусловлены тем, что он обладает рядом цитопротекторных свойств: осморегуляцией, антиоксидантными [13], детоксикационными, противовоспалительными, антиапоптотическими свойствами [15, 16], повышает элиминацию ЛПС из организма [17], уменьшает образование оксида азота [18].

#### Вывод

Введение таурина беременным крысам, получавшим ЛПС, оказывает корригирующий эффект в отношении показателей КТФК и КОС, что указывает на возможность использование данной аминокислоты в схемах патогенетической терапии перинатальных нарушений при эндотоксинемии с целью нормализации кислородтранспортной функции, профилактики сдвигов КОС.

Таблица 1. Показатели кислородтранспортной функции венозной крови в плазме крови беременных крыс после введения введения липополисахарида (ЛПС) и таурина в период плацентации (M±STD)

Группы животных		Hb (г/л)	KE (мл)	SO <sub>2</sub> (%)	CO <sub>2</sub> (об. %)	pO <sub>2</sub> (мм. рт.ст.)	p50 (мм рт.ст.)
Конт- роль	a	121,7± 15,75 (n=14)	16,5± 1,39 (n=11)	101,8± 2,84 (n=16)	18,2± 0,79 (n=8)	-	100 4,62 (n=14)
	b	-	-	55,4± 5,65 (n=11)	13,6± 1,24 (n=9)	32,5± 2,83 (n=12)	42,3 4,38 (n=11)
ЛПС	a	110,1± 11,78 (n=22)	11,5± 3,96** (n=19)	56,4± 16,02** (n=10)	14,4± 3,07* (n=14)	-	44,6 15,57** (n=22)
	b	110,1± 11,78 (n=22)	11,5± 3,96** (n=19)	36,8± 3,92** (n=13)	7,6± 1,87** (n=22)	44,4± 6,44** (n=10)	34,6 5,82* (n=13)
ЛПС+ тау- рин	a	122,6± 9,43# (n=16)	15,7± 1,92## (n=15)	100,0± 4,60## (n=15)	15,6± 1,53** (n=11)	-	93,2 19,24## (n=16)

				61,6±	11,2±	35,3±	45,8
	В	-	-	10,96## (n=10)	1,73*## (n=7)	3,48*# (n=9)	6,42# (n=7)

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,001 - различия статистически значимы между показателями опытной и контрольной групп; # - p<0,05, ## - p<0,001 - различия статистически значимы между показателями опытных групп; Hb - содержание гемоглобина, KE - кислородная емкость крови, HbO2 – содержание оксигемоглобина, р50 - показатель сродства гемоглобина к кислороду, рO2 - парциальное давление кислорода, SO2 – степень насыщения крови кислородом, CO2 - содержание кислорода в крови в объемных %, COHb - содержание карбоксигемоглобина, MetHb – содержание метгемоглобина.

Таблица 2. Показатели кислотно-основного состояния в плазме в артериальной (а) и венозной (в) крови беременных крыс после введения липополисахарида (ЛПС), а также совместно ЛПС и таурина в период плацентации (M±STD)

Группы животных		рН (ед)	рCO2 мм. рт. ст.	[HCO3-] ] mM	SBC, mM	ABE, mM	SBE mM	
Конт- роль	а	7,42±	40,9±	23,8±	1,33	25,9±	1,3±	0,3±
		0,047 (n=9)	5,70 (n=10)	3,69 (n=9)		1,49 (n=9)	2,04 (n=9)	
	в	7,32±	44,7±	21,6±	2,24	22,4±	1,0±	-0,5
		0,044 (n=8)	3,48 (n=10)	2,15 (n=7)		2,16 (n=10)	2,09 (n=8)	
ЛПС	а	7,29±	34,7±	21,7±	2,18	21,0±	-2,8±	-2,7
		0,063** (n=13)	6,12* (n=14)	3,98 (n=17)		2,36** (n=18)	2,90 (n=13)	
	в	7,24±	60,7±	18,6±	2,83	21,2±	-6,3±	-6,1
		0,084* (n=8)	9,30** (n=7)	1,30* (n=9)		1,77** (n=13)	3,26 (n=8)	
ЛПС+ тау-рин	а	7,45±	37,1±	23,0±	0,76	24,5±	0,3±	-1,0
		0,189## (n=14)	3,67 (n=11)	3,47 (n=14)		1,66 (n=13)	1,34## (n=14)	2,45 (n=14)
	в	7,32±	50,0±	24,4±	1,25*## (n=8)	22,7±	-1,5±	-2,2
		0,028# (n=7)	2,04*# (n=8)	0,93*## (n=10)		1,19# (n=8)		

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,001 - различия статистически значимы между показателями опытной и контрольной групп; # - p<0,05, ## - p<0,001 - различия статистически значимы между показателями опытных групп; рН, (рCO2) - парциальное давление CO2, [HCO3-] - концентрация бикарбоната при реальных условиях и (SBC) - при

стандартных условиях, (ABE) - сдвиг буферных оснований при реальных условиях и (SBE) - стандартных условиях.

Таблица 3. Показатели кислородтранспортной функции и кислотно-основного состояния в плазме венозной крови беременных крыс после введения введения липополисахарида (ЛПС) и таурина в период плацентации (M±STD)

Показатели	Группы животных		
	Контроль	ЛПС	ЛПС + таурин
Нб (г/л)	121,7±15,75 (n=14)	110,1±11,78 (n=22)	122,6±9,43# (n=16)
НбО2 (%)	51,3±5,87 (n=8)	37,1±8,56* (n=8)	50,4±4,68# (n=8)
SO2 (%)	55,4±5,65 (n=11)	36,8±3,92** (n=13)	61,6±10,96## (n=10)
CO2 (об.%)	13,6±1,24 (n=9)	7,6±1,87** (n=22)	11,2±1,73*## (n=7)
pO2 (мм.рт.ст.)	42,3±4,38 (n=9)	34,6±5,82* (n=11)	45,8±6,42# (n=7)
p50 (мм.рт.ст.)	32,5±2,83 (n=12)	44,4±6,44** (n=10)	35,3±3,48*# (n=9)
COHb (%)	1,4±0,98 (n=8)	0,7±0,72 (n=13)	1,7±1,19# (n=9)
MetHb (%)	0,3±0,10 (n=9)	0,5±0,40 (n=18)	0,5±0,13 (n=9)
pH (ед.)	7,32±0,044 (n=8)	7,24±0,084* (n=8)	7,32±0,028# (n=7)
pCO2 (мм.рт.ст.)	44,7±3,48 (n=10)	60,7±9,30** (n=7)	50,0±2,04*# (n=8)
SBC (mM)	22,4±2,24 (n=7)	21,2±2,83 (n=8)	22,7±0,76 (n=8)
SBE (mM)	-0,5±2,09 (n=8)	-6,1±3,26** (n=15)	-2,2±1,19# (n=8)

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,001 - различия статистически значимы между показателями опытной и контрольной групп; # - p<0,05, ## - p<0,001 - различия статистически значимы между показателями опытных групп; Нб - содержание гемоглобина, НбО2 - содержание оксигемоглобина, SO2 - степень насыщения крови кислородом, CO2 - содержание кислорода в крови в объемных %, pO2 - парциальное давление кислорода, p50 - показатель сродства гемоглобина к кислороду, COHb – содержание карбоксигемоглобина, MetHb - содержание метгемоглобина, pH - активная реакция среды, (pCO2) – парциальное давление CO2, (SBC) - концентрация бикарбоната при стандартных условиях, (SBE) - сдвиг буферных оснований при стандартных условиях.

### Литература

1. Василенко, Л. В. Влияние внутриутробного инфицирования на состояние здоровья детей раннего возраста / Л. В. Василенко [и др.] // Российский педиатрический журнал. 2008. № 4. С. 26–29.

2. Гнедько, Т. В. Инфекционная заболеваемость новорожденных в родовспомогательных учреждениях Республики Беларусь / Т. В. Гнедько, Н. Г. Капура, О. Н. Гриценко // Безопасное материнство в XXI веке: сб. материалов VIII съезда акушеров-генекологов и неонатологов республики Беларусь. 2007. С. 481–483.
3. Жарко, В. п. Организационное обеспечение безопасного материнства в Республике Беларусь / В. п. Жарко [и др.] // Безопасное материнство в XXI веке: сб. материалов VIII съезда акушеров-генекологов и неонатологов республики Беларусь. 2007. С. 3–13.
4. Зинчук, В. В. Эффект оксида азота на кислородтранспортную функцию крови и показатели прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма при введении липополисахарида / В. В. Зинчук, М. В. Борисюк // Достижения мед. науки Беларуси. Минск, 1998. Вып. 3. С. 149–150.
5. Макаров, О. В. Диагностическое значение исследования амниотической жидкости при внутриутробном инфицировании / О. В. Макаров [и др.] // Акушерство и гинекология. 2003. № 4. С. 3–4.
6. Максимович, Н. Е. Некоторые показатели развития новорожденных крольчат при воздействии липополисахарида пирогенала / Н. Е. Максимович // Ред. ж-ла. пат. физиология и экспер. тер. АМН СССР. М., 1989. 13 с. – Деп. в ВпНпТп 13. У. 1989. – № 3116. – В.
7. Милош, Т. С. Кислородтранспортная функция крови в условиях моделируемой инфицированной беременности / Т. С. Милош, Е. Н. Максимович // Лекарственные средства и биологически активные соединения: материалы Международной конференции, г. Гродно. РБ, 2007. С. 109–111.
8. Милош, Т. С. Состояние окислительных процессов в организме беременных крыс после введения липополисахарида / Т. С. Милош, Н. Е. Максимович, Ю. Г. Куровская // Активные формы кислорода, азота и хлора в регуляции клеточных функций в норме и при патологии: материалы Международного симпозиума, г. Гродно. РБ, 2006. Ч 2. С. 22–24.
9. Орджоникидзе, Н. В. Диагностика внутриутробной инфекции / Н. В. Орджоникидзе // Акушерство и гинекология. 2008. № 1. С. 12–18.
10. Пустотина, О. А. Диагностика внутриутробной инфекции (компоненты последа и амниотической жидкости) / О. А. Пустотина, Н. п. Бубнова // Акушерство и гинекология. 1999. № 4. С. 3–5.
11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ: статистика / О. Ю. Реброва. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
12. Сенчук, А. Я. Перинатальные инфекции / А. Я. Сенчук, З. М. Дубоссарская // М., 2005. С. 7–18.
13. Mankovska, I. M. The antioxidant action of taurine in acute hypoxic hypoxia / I. M. Mankovska [et al.] // Fiziologicheski Zurnal. 1998. V. 44(5–6). P. 65–72.
14. Gryglewski, R.J. The endothelium: a new secretory organ target or promoter of pathophysiological derangements in ICU patients / R.J. Gryglewski // The Endothelium: A New Secretory organ. 1995. P. 207–215.
15. Marcinkiewicz, J. Stelmaszynska taurine chloramines, a product of activated neutrophils, inhibits in vitro the generation of nitric oxide and other macrophage inflammatory mediators / J. Marcinkiewicz, A. Grabowska, J. Bereta // J. of Leukocyte biology. 1995. Vol. 58. P. 667–673.

16. Park, E. Taurine chloramines inhibits the synthesis of nitric oxide and release of tumor necrosis factor in activated RAW 264.7 cells / E. Park [et al.] // J. Leukoc. Biol. 1993. V. 54. P. 119–124.
17. Park, E. Preactivation exposure of RAW 264.7 cells to taurine chloramine attenuates subsequent production of nitric oxide and expression of iNOS mRNA / E. Park [et al.] // J-Leukoc-Biol. 1997. № 61(2). P. 161–6.
18. Stapleton, P.P. Taurine and inflammation a new approach to an old problem / P.P. Stapleton, H.P. Redmond, D.J. Bouchier-Hayes // J-Leukoc-Biol. 1997. № 61(2). P. 231–232