

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ МЕТГЕМОГЛОБИН И АКТИВНОСТЬ МЕТГЕМОГЛОБИНРЕДУКТАЗЫ У КРЫС С ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ

Касимов Элдор Рихсиллаевич

Ташкентская медицинская академия г. Ташкент, Республика Узбекистан.

Вступление

Нитраты, накапливающиеся в продуктах и воде оказывают негативное влияние через метаболиты, которые способны взаимодействовать с гемоглобином. В результате образуется метгемоглобин (MetHb), не способный переносить кислород. В результате уменьшается кислородная емкость крови и развивается гипоксия. В физиологических условиях у человека содержится в крови около 2% MetHb, увеличение его концентрации до 30% развиваются симптомы острого отравления (одышка, тахикардия, цианоз, слабость, головная боль), а при 50% - может наступить смерть. Концентрация MetHb в крови регулируется MetHb-редуктазой, которая восстанавливает его в гемоглобин. Данный фермент вырабатывается у человека только с трехмесячного возраста, поэтому дети до года, и особенно до трех месяцев очень быстро получают отравление с летальным исходом. Основной механизм патогенеза метгемоглобинемии обычно связан с хронической гипоксией, поскольку насыщение артериальной крови кислородом снижается. MetHb не участвует в транспорте кислорода, а также ухудшает функцию переноса оставшегося оксигенированного гемоглобина.

Цель исследования: Исследование метгемоглобина и метгемоглобино редуктазы при развитии гемической гипоксии.

Материал и методы исследования.

Исследования проведены на 100 половозрелых крысах-самцах весом 180-200 гр. 10 крыс составили интактную группу. Гемическую гипоксию воспроизводили на 90 крысах путем внутрибрюшинного введения NaNO_2 в дозе 50 мг/кг в течение 21 дней. Летальность составила 15,5%, что, на наш взгляд, связано токсическим действием химиката. Экспериментальную терапию начинали на 7-й день опыта, препараты вводили внутривенно в течение 7 и 14 дней. На 7-й день опыта выжившие 76 животные были разделены на 5 группы:

1-я группа – 16 крыс, которым вводили 0,9% раствор NaCl внутривенно в объеме 0,3 мл (контрольная);

2-я группа – 15 крыс, которым вводили раствор Цитиколина в дозе 375 внутривенно в объеме 0,3 мл (группа сравнения);

3-я группа – 15 крыс, которым вводили раствор Цитаргина в дозе 78 мг/кг внутривенно в объеме 0,3 мл (опытная 1);

4-я группа – 15 крыс, которым вводили раствор Циткорнита в дозе 45 мг/кг внутривенно в объеме 0,3 мл (опытная 2);

5-я группа – 15 крыс, которым вводили раствор Ноотропема в дозе 33,7 мг/кг внутривенно в объеме 0,3 мл (опытная 3).

Забой животных проводили на 7-е и 14 сутки от начала лечения. Определяли в гемолизате эритроцитов уровень метгемоглобина (MetHb), активность метгемоглобинредуктазы.

Результаты, полученные при изучении антигипоксического действия

Проведенные исследования показали резкое увеличение уровня MetHb в периферической крови до $35,50 \pm 3,64$ и $34,67 \pm 3,76$ г% при значении этого показателя у интактных крыс $1,53 \pm 0,06$ г%. Применение цитаргина, циткорнита, ноотропема и цитиколина в течение 7 дней привело к достоверному снижению высоких значений MetHb в 1,67, 1,76, 1,7 и 1,61 раза относительно значений нелеченной группы. Более продолжительное введение препаратов (14 дней) оказывало более выраженный эффект (снижение в 2,33, 2,43, 2,33 и 2,3 раза, соответственно препаратам). Однако, эти значения все еще достоверно превышали значения интактных в 9,8, 9,5, 9,9 и 10 раза, соответственно.

Таблица 1 Влияние новых отечественных ноотропных препаратов на содержание MetHb и активность метгемоглобинредуктазы у крыс с хронической гипоксией

Группы	MetHb, г%	MetHb-редуктаза, мкмоль/г Hb
Интактная	$1,53 \pm 0,06$	$0,560 \pm 0,025$
	$1,50 \pm 0,06$	$0,583 \pm 0,031$
Гипоксия	$35,50 \pm 3,64^a$	$0,312 \pm 0,012^a$
	$34,67 \pm 3,76^a$	$0,298 \pm 0,017^a$
NaNO ₂ +цитаргин	$21,17 \pm 0,60^{a,b}$	$0,538 \pm 0,028^b$
	$14,83 \pm 0,83^{a,b}$	$0,547 \pm 0,033^b$
NaNO ₂ +циткорнит	$20,17 \pm 0,60^{a,b}$	$0,512 \pm 0,029^b$
	$14,25 \pm 0,54^{a,b}$	$0,498 \pm 0,017^{a,b}$
NaNO ₂ +ноотропем	$20,83 \pm 0,48^{a,b}$	$0,533 \pm 0,031^b$
	$14,83 \pm 0,65^{a,b}$	$0,549 \pm 0,027^b$
NaNO ₂ +цитиколин	$22,00 \pm 0,58^{a,b}$	$0,516 \pm 0,042^b$
	$15,08 \pm 0,37^{a,b}$	$0,548 \pm 0,030^b$

Примечание: а – различия между показателями интактной и опытной групп достоверны ($P < 0,05$), б – различия между показателями леченной и нелеченной групп достоверны ($P < 0,05$).

Изучена активность MetHb-редуктазы в эритроцитах экспериментальных животных (табл. 1). Проведенные исследования показали, что активность MetHb-редуктазы у крыс с хронической гипоксией снижается 1,8 и 1,95 раза на 14-е и 21-е сутки опыта относительно значений интактных крыс. Фармакотерапия хронической гипоксией цитаргином, циткорнитом, ноотротемом и цитиколином в течение 7 дней привела к достоверному повышению низких значений MetHb-редуктазы в 1,7, 1,64, 1,7 и 1,65 раза относительно значений нелеченной группы. Более продолжительное введение препаратов (14 дней) оказывало более выраженный эффект (снижение в 1,8, 1,67, 1,84 и 1,83 раза, соответственно препаратам) и приблизила к значениям интактных крыс. Однако, следует сказать, что, несмотря на положительные сдвиги, компенсаторные возможности данной системы сохранялись низкими.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы;

При хронической гипоксии развивается MetHb-глобинемия, снижение активности MetHb-редуктазы и низкие компенсаторные возможности MetHb-редуктазной системы. Фармакотерапия новыми отечественными антигипоксантами приводит к снижению MetHb и повышению активности MetHb-редуктазы, однако компенсаторные возможности этой системы сохраняются низкими, что подтверждается высоким уровнем MetHb в крови экспериментальных животных.