

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ВЛИЯНИЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ КОБАЛЬТА И ЖЕЛЕЗА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ТКАНЕВУЮ ОКСИМЕТРИЮ В КОЖНОМ ПОКРОВЕ МЫШЕЙ

THE INFLUENCE OF COBALT AND IRON COMPLEXES ON THE INTENSITY OF MICROCIRCULATION AND TISSULAR OXIMETRY IN THE SKIN OF MICE

С.А. Лебедева, З.Х. Бабаниязова, Ф.Б. Литвин

S.A. Lebedeva, Z.Kh. Babaniyazova, B.F. Litvin

ЗАО «Ацизол Фарма», Москва, Россия

CJSC «Acyzol Pharma», Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоксия, кислород, микроциркуляция, оксиметрия.

KEYWORDS: hypoxia, oxygen, microcirculation, oximetry.

РЕЗЮМЕ. В статье представлены результаты работы по изучению влияния новых металлокомплексных соединений Co и Fe на основе производных 1-алкенилимидазола с выраженным антигипоксическим действием на интенсивность микроциркуляции и тканевую оксиметрию у мышей. Показано, что новые антигипоксиканты улучшают микроциркуляцию крови, эффективность кислородного обмена в тканях и увеличивают содержание эритроцитов в микроциркуляторном русле.

ABSTRACT. The article presents results of research on influence of new Co, Fe complex derivatives of 1-alkenylimidazol with expressed antihypoxic action on intensity of microcirculation and tissue oximetry in mice. It is shown that the new antihypoxants improve blood microcirculation, efficiency of oxygen exchange in tissues and increase red blood cell count in the microcirculatory bloodstream.

ВВЕДЕНИЕ

Микроциркуляторное русло является ключевым звеном сопряжения местных тканевых и интегральных систем регуляции структурно-функционального гомеостаза, обеспечивающим соответствие поставки энергетических субстратов и кислорода метаболическим запросам клетки. Нарушения микрогемодициркуляции имеют весьма существенное значение, поскольку в организме не происходит ни одного физиологического или патологического процесса без участия системы

микроциркуляции. Поэтому в клинике различных заболеваний и экстремальных состояний необходима оперативная информация о состоянии кровотока на тканевом уровне (Козлов и др., 1996).

В основе механизмов управления сосудистым тонусом лежат активные формы кислорода (Шилов, 2006). Гипоксические состояния, изменяющие энергетику тканей, как правило, приводят к гемодинамическим нарушениям в микроциркуляторном русле (Диверт и др., 2004). Освобождение вазоактивных и токсических метаболитов при гипоксии воздействует на сосудистое русло и создает условия для прогрессирования расстройств микроциркуляции. Известно, что антигипоксический эффект многих лекарственных препаратов направлен на улучшение системы микроциркуляции крови (мексидол, актовегин и др.).

Для оценки микроциркуляции тканей применяются различные методы. Максимально широкими возможностями информативной диагностики обладает метод доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на базе лазерного анализатора «ЛАКК-М», содержащий каналы лазерной доплеровской флоуметрии, оптической тканевой оксиметрии и лазерной флоуресцентной диагностики.

Цель работы – изучение действия металлокомплексных соединений Co и Fe на основе производных 1-алкенилимидазола на показатели микрогемодициркуляции и кислородный обмен в кожном покрове мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведенных исследований изучено влияние двух новых металлокомплексных производных 1-алкенилимидазола – бис(1-аллилимидазол) кобальтдихлорида (CoALL) и тетравинилимидазол железотрихлорида (Тетравим) – на микрогемодинамику и тканевую оксигенацию у мышей. Данные соединения впервые синтезированы в Иркутском институте химии СО РАН. Они оказывают выраженное защитное действие при четырех видах острой гипоксии (гипобарической, гемической, гистотоксической и гипоксии с гиперкапнией). Для проведения эксперимента исследуемые соединения растворяли в воде и вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг за один час до измерения параметров.

Исследование микрогемодинамики проводили в области кожи задней конечности мышей в течение 5 мин с помощью лазерного анализатора «ЛАКК-М» (НПП «ЛАЗМА», Россия) последней версии исполнения. Оценивали показатель микроциркуляции (ПМ) в перфузионных единицах (пф. ед.). Величина ПМ пропорциональна количеству эритроцитов и их средней линейной скорости в зондируемом объеме. Колебательную составляющую общей перфузии исследовали по среднему квадратическому отклонению (σ , пф. ед.), коэффициент вариации (K_v) – по формуле $K_v = \sigma / \text{ПМ}$. С помощью вейвлет-анализа (программа 2.2.0.507, НПП «Лазма», Россия) определяли амплитуды колебаний кровотока (А, пф. ед.) активного тонусформирующего диапазона частот (эндотелиального – NO-зависимого – 0,0095–0,02 Гц, нейрогенного симпатического – 0,02–0,046 Гц, миогенного или вазомоций – 0,07–0,15 Гц) и амплитуды колебаний в пассивных частотных диапазонах (дыхательного – 0,2–0,4 Гц и сердечного – 0,8–1,6 Гц) (Крупаткин, Сидоров, 2005).

Наиболее информативными клинико-диагностическими показателями, измеряемыми методом

оптической тканевой оксиметрии, являются индекс перфузионной сатурации кислорода в микроротоке (S_m) и параметр удельного потребления кислорода в ткани (U). Величина S_m определяет связь между движущимся потоком крови (перфузией) и сатурацией крови и находится в обратной зависимости от скорости потребления тканью кислорода. Величина U отражает общее потребление кислорода циркулирующей крови и зависит от сатурации артериальной и смешанной крови. Метод позволяет оценить относительный объем фракции эритроцитов в области исследования (Сидоров, 2009).

Для статистической обработки материала использовали t-критерий Стьюдента. Различия в результатах считались значимыми при $p < 0,05$. Определяли среднюю арифметическую величину M в процентах к контролю, а ее среднюю ошибку m – в процентах к M.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ЛДФ-исследовании в контрольной группе мышей выявлены следующие величины, характеризующие интенсивность микроциркуляции в области кожи бедра мыши: ПМ – $13,8 \pm 1,1$ пф. ед., СКО – $3,8 \pm 0,4$ пф. ед. и K_v – $39,4 \pm 6,4$ усл. ед. По данным тканевой оксиметрии, сатурация кислорода в артериальной крови достигает $68,4 \pm 2,6\%$, тогда как в смешанной крови микроциркуляторного русла насыщение крови кислородом не превышает $55,5 \pm 4,1\%$. В этих условиях перфузионный показатель сатурации кислорода в крови микроциркуляторного русла равняется $5,2 \pm 0,8$ усл. ед. Из исследуемого объема крови тканями утилизируется $1,9 \pm 0,6$ усл. ед. кислорода. В зондируемом участке кожи регистрируется $6,1 \pm 0,9\%$ эритроцитов. В целом у мышей контрольной группы интегральный показатель кислородного обмена составляет $22,5 \pm 1,7$ усл. ед. Результаты исследования приведены в таблице.

Таблица. Изменение параметров микроциркуляции и тканевой оксиметрии в кожном покрове мышей при воздействии металлокомплексных соединений производных 1-алкенилимидазола

Показатели	Контроль	CoALL	Тетравим
Показатель микроциркуляции (ПМ), пф. ед.	$13,8 \pm 1,1$	$18,4 \pm 1,9^*$	$17,6 \pm 1,2^*$
Сатурация смешанной крови (M), %	$55,5 \pm 1,6$	$45,9 \pm 1,9^*$	$58,0 \pm 2,5^*$
Сатурация артериальной крови (S_{pO_2}), %	$68,4 \pm 2,6$	$84,2 \pm 3,9^*$	$75,0 \pm 7,1$
Перфузионный показатель сатурации (S_m), усл. ед.	$5,2 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,6^*$	$3,8 \pm 0,3^*$
Объем фракции эритроцитов (V_R), %	$6,1 \pm 0,9$	$9,7 \pm 1,0^*$	$8,9 \pm 0,5^*$
Индекс удельного потребления O_2 в ткани (U), усл. ед.	$1,9 \pm 0,6$	$4,3 \pm 1,0^*$	$2,2 \pm 0,7$
Эффективность кислородного обмена (ЭКО), усл. ед.	$22,5 \pm 1,7$	$54,9 \pm 7,6^*$	$32,4 \pm 3,9^*$

П р и м е ч а н и е : * – достоверность различий показателей в исследуемой группе к контролю при $p < 0,05$.

Металлокомплексные соединения под шифрами CoALL и Тетравим, как видно из полученных данных, оказывают существенное влияние на систему микроциркуляции мышей. Однако, прежде чем перейти к обсуждению полученных результатов, следует отметить повышение на 23% показателя сатурации кислорода в артериальной крови системного круга кровообращения. По данным исследования через один час после введения CoALL у животных наблюдается усиление микроциркуляции с превышением контрольной величины ПМ на 37% и уровнем флакса на 65%. Под воздействием препарата изменяется амплитуда колебаний кровотока активного и пассивного диапазона частот. Среди активных диапазонов повышается амплитуда миогенных колебаний. Увеличение амплитуды осцилляций в прекапиллярных сфинктерах и снижение их тонуса способствует росту объема крови в капиллярном звене микроциркуляторного русла, что повышает возможность диффузии кислорода.

По данным оптической тканевой оксиметрии повышается скорость и объем потребления кислорода клетками тканей, что подтверждается снижением на 17 и 44% показателя сатурации смешанной крови и перфузионного показателя сатурации. Одновременно в 2,3 раза увеличивается индекс удельного потребления кислорода тканями.

Доминирующая по амплитуде осцилляция в нейрогенном симпатическом диапазоне на уровне артериол, напротив, снижается, что отражает повышение тонуса более крупных микрососудов. Поскольку величина осцилляций в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах находится в прямой корреляционной связи с линейной скоростью капиллярного кровотока (Крупаткин, 2007), повышение тонуса артериол снижает скорость кровотока в капиллярном звене, тем самым обеспечивая более полную отдачу кислорода тканям.

Все перечисленные изменения в системе микроциркуляции, включая и повышение на 59% объема фракции эритроцитов, способствует повышению гипоксической устойчивости тканей. Отметим, что величина параметра эффективности кислородного обмена после введения CoALL повышается в 2,4 раза по сравнению с контролем. Увеличение содержания эритроцитов через один час после введения CoALL было выявлено также при изучении гемограммы мышей, что согласуется с данными о стимулирующем влиянии кобальта на эритропоэз.

Приток крови в микроциркуляторное русло сопровождается усилением шунтирования через артериовенулярные анастомозы. В частности, после введения препарата интенсивность прохождения порций крови через шунты выросла на 42%.

Воздействие Тетравима менее значительно, чем CoALL, изменяет параметры микроциркуляции. Через один час после введения соединения отмечается рост ПМ на 28%, уровень флакса при этом не изменяется.

После введения Тетравима сатурация кислорода в артериальной и смешанной крови, а также удельное потребление кислорода тканями не изменяются. Поскольку микроциркуляция значительно переменчива и адаптируется под конкретные физиологические потребности ткани, наиболее информативной характеристикой выступает параметр эффективности кислородного обмена. После введения Тетравима его величина повышается в 1,4 раза по сравнению с контролем. Как и при введении CoALL, в зондируемом объеме крови на 46% увеличивается фракция эритроцитов. Не исключается выброс форменных элементов крови из кровяных депо в микроциркуляторное русло.

ВЫВОДЫ

1. Под воздействием металлокомплексных соединений кобальта и железа производных 1-алкенилимидазола с выраженным антигипоксическим действием улучшаются микрогемодинамика, эффективность кислородного обмена в тканях и увеличивается содержание эритроцитов в микроциркуляторном русле. Полученные данные представляют интерес для объяснения механизма антигипоксического действия изучаемых металлокомплексов кобальта и железа.

2. Использование лазерного анализатора кровотока ЛАКК-М для комплексного исследования состояния микроциркуляторного обеспечения тканей позволяет осуществлять объективные исследования параметров микрогемодинамики и транспорта кислорода в системе микроциркуляции крови при воздействии биологически активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

Диверт В.Э., Комлягина Т.Г., Кривошеиков С.Г. Влияние острой нормобарической гипоксической нагрузки на регионарное кровоснабжение верхней конечности // Физиология человека. 2004. Т. 30 № 6. С. 51–56.

Козлов В.И., Корси Л.В., Соколов В.Г. Анализ флюктуаций капиллярного кровотока у человека методом лазерной доплеровской флоуметрии // Материалы Первого Всеросс. симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». М. 1996. С. 38–47.

Крупаткин А.И. Колебательный контур регуляции линейной скорости капиллярного кровотока // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. № 3(23). С. 52–58.

Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 256 с.

Сидоров В.В. Руководство по эксплуатации комплекса многофункционального лазерного диагностического комплекса «ЛАКК-М». М. 2009. 21 с.

Шилов В.Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза. М.: «Интерсигнал», 2006. 288 с.