УДК: 612.226: 612.014.469: 615.23.03:616-008.922.1-008.64

ВЛИЯНИЕ НОВОГО АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЭЛЕКТРОЛИТЫ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Шевченко Лариса Ивановна – к.б.н., зав. лабораторией
Алимов Тимур Рауфович – д.м.н. зав. виварием
Каримов Хамид Якубович – д.м.н., профессор
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз (Ташкент, Узбекистан)
Рахманбердиева Рано Каримовна – д.х.н., зав. лабораторией
Бойматов Олимжон Шерматович – младший научный сотрудник
Азизова Дилрабо Шавкат кизи – Ph.D., докторант
Институт химии растительных веществ им акад. С.Ю. Юнусова АН РУз (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Актуальность. В последние годы развивается преставление о многогранности патогенетических звеньев токсической нитритной гемической гипоксии. Целью исследования настоящей работы явилось изучение влияния нового антигипоксического препарата на эритроцитарную систему крови и на кислотно-основной и электролитный баланс при гемической гипоксии.*

Методы. *Экспериментальную острую гемическую гипоксию (ГГ) воспроизводили у белых беспородных крыс. После моделирования острой гемической гипоксии, индуцируемой нитритом натрия применяли инфузию нового препарата в основной группе и янтарной кислоты приготовленном на «физиологическом» растворе натрия хлорида (0,9% NaCl) в группе сравнения. Определяли уровень метгемоглобина, параметры водно-электролитного баланса, газового состава крови, кислотно-основного состояния и гематологические показатели.*

Результаты. *В IV группе уровень метгемоглобина снизился в 1,85 раза, по сравнению со II группой – ($p<0.05$), что было – на 13,0% более выражено, по сравнению со III группой – ($p<0.05$). В IV группе, содержание Na^+ в крови было на 4,3% ($p<0,05$) выше, а калия ниже на 10,0% ($p<0,05$), чем во II группе при гемической гипоксии. Ретикулоцитоз после введения нового препарата в IV группе был выражен значительно меньше – на 28,1‰, чем после гемической гипоксии во II группе.*

Заключение. *Острая интоксикация нитритом натрия характеризуется изменениями водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, газового состава крови и гематологическими нарушениями. Коррекция гемической гипоксии новым антигипоксическим препаратом приводит к восстановлению кислотно-основного состояния, электролитного баланса и незначительным улучшением гематологических показателей.*

Ключевые слова: *острая гемическая гипоксия, новый препарат, полисахарид растительного происхождения, метгемоглобин, электролитный баланс, гематологические показатели*

EKSPERIMENTAL GEMIK GIPOKSIYA PAYTIDA YANGI ANTIGIPOKSIK PREPARATNING GEMATOLOGIK PARAMETRLAR VA QON ELEKTROLITLARIGA TA'SIRI

Shevchenko Larisa Ivanovna – b.f.n., laboratoriyasi mudiri
Alimov Timur Raufovich – t.f.d., vivarium mudiri
Karimov Xamid Yakubovich – t.f.d., professor
O'zR SSV Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, (Toshkent, O'zbekiston)
Raxmanberdiyeva Ra'no Karimovna – k.f.d., laboratoriya mudiri
Boymatov Olimjon Shermatovich – kichik ilmiy xodim
Azizova Dilrabo Shavkat qizi – Ph.D., talaba
O'zR FA akademik S.Yu. Yunusov nomidagi O'simlik moddalari kimyosi instituti (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsia. *Dolzarbligi. So'nggi yillarda toksik nitrit keltirib chiqaradigan gemik gipoksiyaning ko'p qirrali patogenetik mexanizmlari konsepsiyasi rivojlanib bormoqda. Ushbu tadqiqotning maqsadi yangi antigipoksik preparatning eritrotsitlar tizimiga va gemik gipoksiya paytida kislota-asos va elektrolitlar balansiga ta'sirini o'rganish edi.*

Usullar*. Albinos mangrel kalamushlarida eksperimental o'tkir gemik gipoksiya (OG) simulyatsiya qilindi. Natriy nitrit yordamida keltirib chiqarilgan o'tkir gemik gipoksiyani modellashtirgandan so'ng, tajriba guruhiga yangi preparat infuziyasi va taqqoslash guruhiga "fiziologik" natriy xlorid eritmasida (0,9% NaCl) tayyorlangan qahrabo kislotasi yuborildi. Metgemoglobin darajasi, suv-elektrolitlar balansi parametrlari, qon gaz tarkibi, kislota-ishqor balansi va gematologik parametrlar aniqlandi.*

Natijalar. *IV guruhda metgemoglobin darajasi II guruhga nisbatan 1,85 baravarga kamaydi (p<0,05), bu III guruhga nisbatan 13,0% ko‘proq (p<0,05). IV guruhda gemik gipoksiya paytida qondagi Na+ miqdori II guruhga qaraganda 4,3% (p<0,05) yuqori, kaliy esa 10,0% (p<0,05) pastroq edi. IV guruhda yangi preparat kiritilgandan keyin retikulotsitoz II guruhda gemik gipoksiyaga qaraganda 28,1% ga kamaygan.*

Xulosa. *O‘tkir natriy nitrit intoksikatsiyasi suv va elektrolitlar balansi, kislota-ishqor balansi, qon gaz tarkibi va gematologik anomaliyalarning o‘zgarishi bilan tavsiflanadi. Gemik gipoksiyani yangi antigipoksik preparat bilan tuzatish kislota-ishqor balansini, elektrolitlar balansini tiklashga va gematologik parametrlarning biroz yaxshilanishiga olib keladi.*

Kalit so‘zlar: *o‘tkir gemik gipoksiya, yangi preparat, o‘simlik asosidagi polisaxarid, metgemoglobin, elektrolitlar balansi, gematologik parametrlar.*

THE EFFECT OF A NEW ANTIHYPOXIC DRUG ON HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND BLOOD ELECTROLYTES DURING EXPERIMENTAL HEMIC HYPOXIA

Shevchenko Larisa Ivanovna – Ph.D., head of the laboratory
Alimov Timur Raufovich – D.M.Sc., head of the vivarium
Karimov Khamid Yakubovich – D.M.Sc., professor, head of the department
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology MoH RUz (Tashkent, Uzbekistan)
Rakhmanberdieva Rano Karimovna – D.Ch.Sc., head of laboratory
Boymatov Olimzhon Shermatovich – junior researcher
Azizova Dilrabo Shavkat kizi – Ph.D. student
Institute of Chemistry of Plant Substances named after Academician S. Yu. Yunusov of the AS RUz (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Background*: In recent years, the concept of the multifaceted pathogenetic mechanisms of toxic nitrite-induced hemic hypoxia has been developing. The aim of this study was to investigate the effects of a new antihypoxic drug on the erythrocyte system and on acid-base and electrolyte balance during hemic hypoxia..*

Methods*: Experimental acute hemic hypoxia (HH) was simulated in albino mongrel rats. After modeling acute hemic hypoxia induced by sodium nitrite, an infusion of the new drug was administered to the experimental group and succinic acid prepared in a "physiological" sodium chloride solution (0.9% NaCl) to the comparison group. Methemoglobin levels, water-electrolyte balance parameters, blood gas composition, acid-base balance, and hematological parameters were determined.*

Results*: In Group IV, the methemoglobin level decreased by 1.85 times compared to Group II (p<0.05), while its level was 13.0% higher compared to Group III (p<0.05). In Group IV, the Na+ content in the blood was higher than 4.3% (p<0.05) and lower than 10.0% (p<0.05) in Group II during hemihypoxia. Reticulocytosis after the administration of the new drug in Group IV was significantly lower (28.1‰) compared to hemihypoxia in Group II.*

Conclusion: *Acute sodium nitrite intoxication is characterized by changes in water and electrolyte balance, acid-base balance, blood gas composition, and hematological abnormalities. Correction of hemic hypoxia with a new antihypoxic drug leads to restoration of acid-base balance, electrolyte balance, and a slight improvement in hematological parameters.*

Keywords*: acute hemic hypoxia, new drug, plant-based polysaccharide, methemoglobin, electrolyte balance, hematological parameters.*

В последние годы развивается преставление о многогранности патогенетических звеньев токсической нитритной гемической гипоксии. Одной из значимой причиной нитритной гипоксии, является образование метгемоглобина не способного поддерживать дыхательную функцию эритроцитов, причем развивающаяся метгемоглобинемия в два раза сильнее подавляет дыхательную функцию крови, по сравнению с простым падением уровня функциональной активности кислорода [10]. Наряду с этими изменениями нитритная гипоксия вызывает выраженные изменения гематологических показателей и водно-электролитного баланса периферической крови [8, 9].

Для коррекции гемической гипоксии возникает необходимость использовать средства антигипоксического действия наряду с традиционной терапией, способные восстанавливать энергетику в клетках и дыхательную функцию митохондрий [3]. Для фармакологической терапии гемической гипоксии нами был использован новый препарат, содержащий синтетически полученное комплексное соединение метаболита цикла Кребса и полисахарида растительного происхождения [7], способное влиять на лимитирующие звенья при гипоксии.

Целью исследования настоящей работы явилось изучение влияния нового антигипоксического препарата на эритроцитарную систему крови и на кислотно-основной и электролитный баланс при гемической гипоксии.

Материалы и методы.

Экспериментальную острую гемическую гипоксию (ГГ) воспроизводили у белых беспородных крыс (n=60) однократным подкожным введением нитрита натрия (в области спины) введением 4% раствора нитрита натрия (НН) в дозировке 90 мг/кг массы тела животного [4].

На модели острой гемической гипоксии было изучено влияние нового препарата на показатели водно-электролитного состава и кислотно-основного состояния, а также гематологические показатели периферической крови в исследуемых группах. Исследуемые препараты вводили крысам в дозе 5 мл/кг массы тела в течение 5 дней. Забор венозной крови у крыс производили из хвостовой вены [6].

Схема распределения животных по группам:

I группа – до моделирования острой гемической гипоксии, индуцируемой нитритом натрия (интактные животные) (n=15);

II группа - (контрольная) после острой гемической гипоксии, индуцируемой нитритом натрия без последующего лечения (n=12);

III группа (сравнения) – с применением инфузии раствора янтарной кислоты (ЯК) приготовленном на «физиологическом» растворе натрия хлорида (0,9% NaCl) после моделирования острой гемической гипоксии, индуцируемой нитритом натрия (n=16);

IV группа (основная, опытная) – с применением инфузии нового препарата после моделирования острой гемической гипоксии, индуцируемой нитритом натрия (n=17);

Метгемоглобин в крови подопытных животных определяли общепринятым спектрофотометрическим методом [1].

В периферической венозной крови определяли следующие параметры: калия (K+), натрия (Na+), pH, парциального давления углекислого газа (PCO_2), парциального давления кислорода (PO_2) проводили на автоматическом портативном анализаторе газов и электролитов SG1 Seamaty (Китай) с использованием катриджей BG8.

Гематологические параметры периферической крови: концентрацию гемоглобина (Hb), количество эритроцитов (RBC), гематокрит (Hct), относительное количество ретикулоцитов (Ret ‰), средний объём эритроцита (MCV) и среднее количество гемоглобина в одном эритроците (MCH) определяли на гематологическом анализаторе EDAN H30Pro (Китай). Подсчёт ретикулоцитов (Ret) производили по общепринятому методу микроскопии мазка с суправитальной окраской (бриллиантовым крезиловым синим) [2].

Статистическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента. Критерием статистической достоверности служило значение p-критерия: p≤0,05.

Результаты исследования. После однократного введения нитрита натрия, через 48 часов были выявлены нарушения электролитного баланса и pH крови характеризующего ацидозом (табл. 1). pH крови во второй группе снизился до 7,34±0,005 усл. ед. (p<0,05). Уровень натрия при моделировании гипоксии снизился на 4,3% (p<0,05), наблюдалось повышение концентрации ионов калия на 8,1% (p<0,05). Исследование газов венозной крови показало повышение pCO_2 на 20,4% (p<0,05), сопровождающееся незначительным изменением парциального давления кислорода.

Таблица 1.

Изменения некоторых показателей при гемической гипоксии и после инфузии кровезаменителей у крыс (M±m)

Исследуемые показатели	Интактные, n=15	Острая гемическая гипоксия, n=12	После инфузии:	
			ЯК на 0,9% NaCl, n=16	Нового препарата, n=15
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Натрий, ммоль/л	141,6±0,5	135,5±0,7*	141,2±0,5^	141,3±0,5^
Калий, ммоль/л	3,7±0,04	4,0±0,06*	3,7±0,08	3,6±0,07^#
pCO_2 мм рт. ст.	36,8±0,6	44,3±0,6*	38,7±0,5^	37,0±0,5^#
pO_2 мм рт. ст.	92,5±0,9	90,0±1,1	91,5±0,6	92,0±0,5
pH, усл. ед.	7,44±0,003	7,34±0,010*	7,40±0,007^	7,43±0,004^#

*Примечание: * - достоверность (p<0,05) при сравнении с группой интактных животных; ^ - то же (p<0,05) при сравнении с показателями при острой гемической гипоксии без лечения во II группе; # - то же (p<0,05) при сравнении с результатами лечения препаратом сравнения (ЯК на 0,9%NaCl) в III группе, результатов лечения новым препаратом в IV группе.*

Во II группе у животных развивалась метгемоглобинемия, на что указывало повышение уровня метгемоглобина через 1,5 часа после введения нитрита натрия в 14,8 раза, а через 48ч происходило снижение, после которого уровень метгемоглобина все еще превышал значения интактных животных в 4,1 раза ($p<0.05$) (рис. 1).

Гемическая гипоксия приводила к выраженным изменениям гематологических показателей в периферической крови. Концентрация эритроцитов снижалась на 27,6%, содержание гемоглобина снижалось на 12,5% по сравнению с группой интактных животных ($p<0,05$). Происходило снижение значения гематокрита (Hct) на 25,3% ($p<0.05$). Содержание ретикулоцитов повысилось на 37,2‰ ($p<0.05$). Значительное увеличение содержания ретикулоцитов, связано с компенсаторной, регенераторной реакцией организма на гипоксию и разрушение эритроцитов, вследствие гемолиза (табл. 2). Средний объём эритроцита (MCV) значимо не изменялся. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) повышалось при острой гемической гипоксии на 13,3% ($p<0,05$), что, по-видимому, свидетельствует о внутрисосудистом гемолизе.

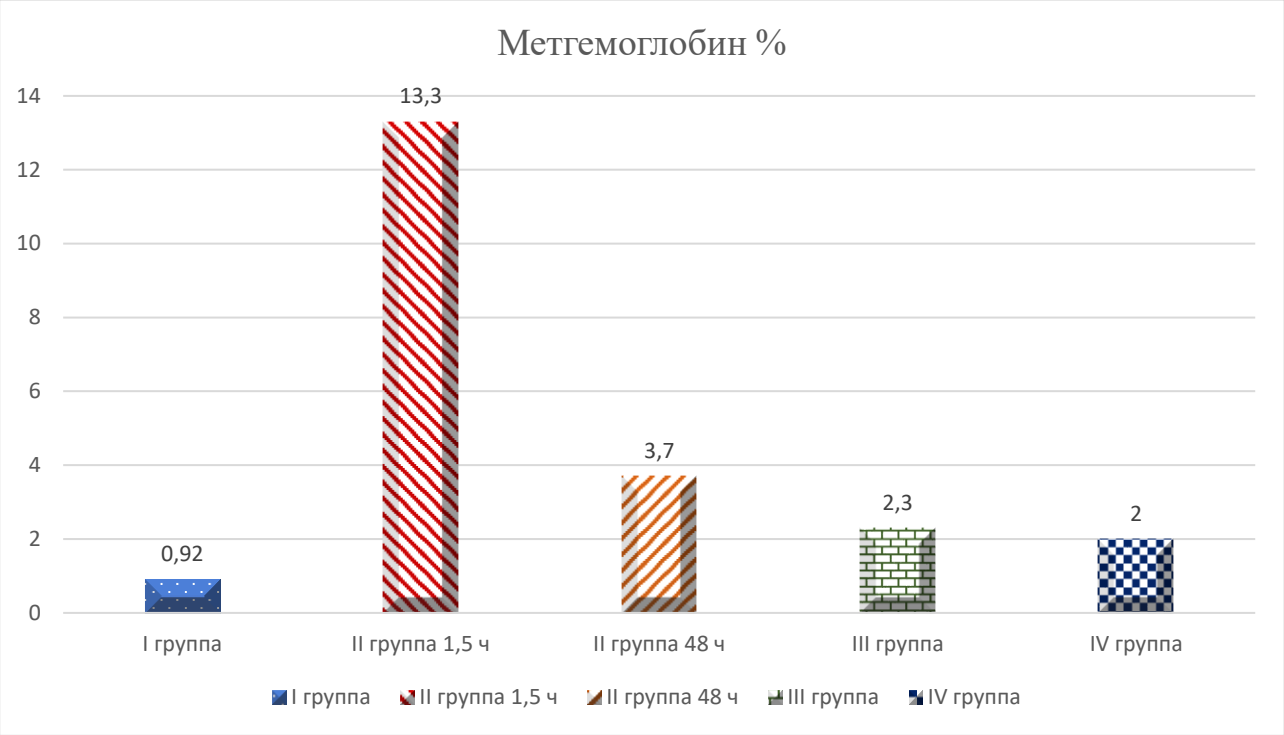


Рисунок 1. **Изменение уровня метгемоглобина крови при острой гемической гипоксии и после применения нового препарата**

Таким образом, выявленные изменения красного ростка крови, вероятно, связаны с особенностями действия нитрита натрия на морфофункциональные характеристики эритроцитов. По литературным данным видно, что нитрит быстро окисляет гемоглобин, инактивирует эритроцитарные ферменты (в первую очередь — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу); вызывает полимеризацию, нитрификацию протеинов мембраны эритроцита и гиперполяризацию мембраны [5].

Исследование действие нитрита натрия на показатели белой крови показали, что нитритная гипоксия сопровождалась лейкоцитолизом: концентрация лейкоцитов у крыс снижалась на 21,7% ($p<0,05$), относительно интактной группы. При оценке состояния эритропоэза выявлено достоверное повышение относительной и абсолютной концентрации ретикулоцитов у крыс после нитратной интоксикации по сравнению с интактными крысами ($p<0,01$), что сопровождалось появлением в крови – ретикулоцитов (табл. 2).

В III группе сравнения после применения ЯК на 0,9%NaCl наблюдались процессы восстановления электролитного состава крови: повышение уровня ионов Na^+ – на 4,2% ($p<0.05$), статистически незначимое снижение содержания ионов калия K^+. Изменился газовый состав крови – снизилось парциальное давление углекислого газа (pCO_2) – на 12,6% ($p<0,01$). Наблюдались незначимые колебания pO_2. Происходило повышение pH крови до 7,40±0,007 усл. ед (табл. 1).

Таблица 2.

Изменение показателей периферической крови при острой гемической гипоксии и после применения нового препарата (M±m)

Показатели	I группа, n=15	II группа, n=12	III группа, n=16	IV группа, n=17
RBC (эритроциты), 10^6/мкл	7,6±0,2	5,7±0,3*	5,6±0,2*	5,7±0,2*
Hb, г/дл	128,7±1,5	108,7±2,8*	107,2 ±2,0*	109,2±2,4*
Hct (гематокрит)	38,8±0,44	32,6±0,83*	32,2±0,61*	32,8±0,71*
Ret, ‰	15,6±0,7	52,8± 3,3*	39,8±1,9*^	24,7 ± 1,0*^#
MCV, фл	51,8±1,6	58,7±2,5*	58.5±1,7*	58.6±1.5*
MCH, пг	17,2±0,5	19,6± 0,8*	19,5±0,6*	19,5±0,5*
Ley, 10^3/мкл	6,9±0,3	5,4 ± 0,3*	5,7±0,2*	6,3 ± 0,2^#

Примечание: то же, что и в таблице 1.

Исследование изменений гематологических показателей в III группе не выявило статистически значимых изменений в уровне эритроцитов, гемоглобина, гематокрита. Наблюдалось уменьшение выраженности метгемоглобинемии, о чём свидетельствовало снижение содержания метгемоглобина в 1,6 раза (p<0.05), который все еще в 2,5 раза превышал значения интакных животных. Происходило значимое снижение уровня ретикулоцитов – на 13,0‰ (p<0.05). Отсутствовали статистически значимые различия в объёме эритроцитов и среднем количестве гемоглобина в одном эритроците. Наблюдалось незначимое восстановление уровня лейкоцитов (табл. 2).

В IV группе при применении нового антигипоксического препарата содержание метгемоглобина снизилось в 1,85 раза, по сравнению со II группой – (p<0.05). что было – на 13,0% более выражено, по сравнению с III группой – (p<0.05). При этом уровень метгемоглобина в IV группе все ещё оставалось в 2,2 раза выше, по сравнению с I группой (рис. 1). В большей степени происходило восстановление pH крови до исходного уровня до 7,43±0,004 усл. ед. (p<0,05) и восстановление электролитного баланса, которое характеризовалось восстановлением уровня ионов натрия и калия практически до исходных значений. В IV группе, содержание Na^+ в крови было на 4,3% (p<0,05) выше, а калия ниже на 10,0% (p<0,05), чем во II группе при гемической гипоксии (табл.1). Парциальное давление углекислого газа после применения нового препарата в IV группе восстанавливалось до значений нормы.

Введение нового препарата в IV группе не оказало существенного влияния на исследованные показатели периферической крови. Так после применения нового препарата, содержание эритроцитов статистически значимо не изменялось, как и содержание гемоглобина, MCV и MCH. Введение нового препарата не устраняло лейкоцитолиз полностью, однако концентрация лейкоцитов была достоверно выше – на 16,7%, чем после гемической гипоксии (p<0,05). Следует также отметить, что ретикулоцитоз после введения нового препарата в IV группе был значимо менее выражен – на 28,1‰ ниже, чем после гемической гипоксии во II группе.

Выводы.

1. Острая интоксикация нитритом натрия характеризуется изменениями водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, газового состава крови и гематологическими нарушениями.

2. Коррекция гемической гипоксии новым антигипоксическим препаратом приводит к восстановлению кислотно-основного состояния, электролитного баланса и незначительным улучшением гематологических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боев К. В., Василенко Д. В., Луев И. А. Метгемоглобин как неспецифический маркер оценки тяжести патологического процесса (предварительное исследование) //Проблемы, перспективы и направления инновационного развития науки. – Курган.-НИЦ АЭТЕРНА. – 2016. – С. 106-108.

2. Домнина Т. Н. Влияние хелавита на уровень ретикулоцитов в переферической крови у крыс породы Wistar //Ответственный редактор: Племяшов КВ, член-корреспондент РАН, доктор ветеринарных наук. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 57.

3. Волчегорский И.А. и др. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на физическую работоспособность мышей и их устойчивость к острой гипоксии различного генеза //Российский физиологический журнал им. им. Сеченова. – 2019. – Т. 105. – №.3. – С. 363–374.

4. Игбаев Р.К. Экспериментальная коррекция прооксидантно-антиоксидантного равновесия в условиях гипоксии и токсической метгемоглобинемии: дис … канд. мед. наук ФГБОУ ВПО "Российский университет Дружбы народов" – Сочинский филиал РУДН. 2006 – С. 1-165.

5. Касумова С.М. К количественной характеристике фермента Г-6-ФДГ в отдельных популяциях клеток периферической крови // Вестник службы крови России. – 2009. – №. 2. – С. 27-31.

6. Петрова Э. А. Алгоритм взятия крови у разных видов животных. – 2024. – С. 1-114.

7. Шевченко Л.И., Рахманбердиева Р.К., Алимов Т.Р., Исламов М.С., Хужахмедов Ж.Д., Бойматов О.Ш., Азизова Д.Ш. Средство антигипоксантного действия растительного происхождения / Заявка на патент IAP 20260300. – 2026 – С. 1-13.

8. Delgado M. F. G. et al. Subacute intoxication with sodium nitrate induces hematological and biochemical alterations and liver injury in male Wistar rats //Ecotoxicology and Environmental Safety. – 2018. – Vol. 166. – P. 48-55.

9. Ivanov I. et al. Hemorheological changes and hematometric erythrocyte characteristics in rats after sodium nitrite intoxication //Korea-Australia Rheology Journal. – 2014. – Vol. 26. – №. 2. – P. 225-228.

10. Katabami K., Hayakawa M., Gando S. Severe methemoglobinemia due to sodium nitrite poisoning //Case reports in emergency medicine. – 2016. – Vol. 2016. – №. 1. – P. 9013816.