

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОРЕОЛОГИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ТЕЧЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Хамракулов Т.З.¹, Бадридинов О.У.²

^{1,2}Ферганский медицинский институт общественного здоровья.

Для цитирования: © Хамракулов Т.З., Бадридинов О.У.

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОРЕОЛОГИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ТЕЧЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ. ЖКМП.-2023.-Т.3.-№3.-С

Поступила: 12.07.2023

Одобрена: 13.07.2023

Принята к печати: 30.08.2023

Аннотация: Эксперименты были проведены на 145 белых крысах смешанной популяции с исходным весом 150-200 гр., содержащихся в условиях вивария на обычном лабораторном рационе. Целью настоящей работы явилась оценка и изменения реологических свойств крови при экспериментальных гипоксических состояниях. Задачами работы являлась: Изучение физического состояния мембран эритроцитов в динамике развития гипоксической гипоксии. Изучение реологических свойств крови в динамике развития экспериментальных гипоксических состояний.

Ключевые слова: гипоксия, микроциркуляция, гемореология.

GIPOKSIK GIPOKSIYA JARAYONIDA MIKROSIRKULYATOR BUZILISHLAR PATOGENEZIDAGI GEMORGEOLOGIYANI O'ZGARISHI

Хамроқулов Т.З.¹, Бадридинов О.У.²

^{1,2}Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti.

Izoh: © Xamraqulov T.Z., Badridinov O.U.

GIPOKSIK GIPOKSIYA JARAYONIDA MIKROSIRKULYATOR BUZILISHLAR PATOGENEZIDAGI GEMORGEOLOGIYANI O'ZGARISHI. KPTJ.-2023-N.3.-№3-M

Qabul qilindi: 12.07.2023

Ko'rib chiqildi: 13.07.2023

Nashrga tayyorlandi: 30.08.2023

Аннотация: Tajribalar 150-200gr. Bo'lgan har xil og'irlikdagi 145 ta oq kalamushlarda o'tkazildi, ular muntazam vivariy laboratoriyasi sharoitida saqlanadi. Ushbu ishning maqsadi eksperimental gipoksik sharoitda qonning reologik xususiyatlarini o'zgarishini baholash. Ishning maqsadi quyidagilar: Gipoksik gipoksiya rivojlanish dinamikasida eritrotsitlarning membranasining fizik holatini o'rganish. Eksperimental gipoksik sharoitlarning rivojlanish dinamikasida qonning reologik xususiyatlarini o'rganish.

Калит so'zlar: gipoksiya, mikrosirkulyatsiya, gemorreologiya.

CHANGES IN HEMORHEOLOGY IN THE PATHOGENESIS OF MICROCIRCULATORY DISORDERS DURING HYPOXIC HYPOXIA

Khamrokulov T.Z.¹, Badridinov O.U.²

^{1,2}Fergana medical institute of public health.

For situation: © Khamrokulov T.Z., Badridinov O.U.

CHANGES IN HEMORHEOLOGY IN THE PATHOGENESIS OF MICROCIRCULATORY DISORDERS DURING HYPOXIC HYPOXIA. JCPM.-2023.P.3.№3-A

Received: 12.07.2023

Revised: 13.07.2023

Accepted: 30.08.2023

Annotation: The experiments were carried out on 145 white rats of a mixed population with an initial weight of 150-200 g, kept in vivarium conditions on a regular laboratory diet. The purpose of this work was to assess and change the rheological properties of blood under experimental hypoxic conditions. The objectives of the work were: Study physical state of erythrocyte membranes in the dynamics of development hypoxic hypoxia. Study of the rheological properties of blood in the dynamics of development of experimental hypoxic conditions.

Keywords: hypoxia, microcirculation, hemorheology.

Актуальность: Проблема кислородного голодания биологических систем продолжает оставаться в центре внимания исследователей. Это объясняется тем, что гипоксия является ведущим фактором в возникновении и развитии многих патологических процессов, связанных в основном с нарушениями функции систем крови, кровообращения и дыхания [1,8]. Современные представления о механизмах патологических изменений при гипоксических состояниях опираются на экспериментальные и клинические данные. В этом аспекте большое значение имеет изучение гипоксии критических состояний, представляющая собой сложное многостороннее биологическое явление, возникающее в результате расстройств деятельности различных органов и систем организма. В последние десятилетия проблема гипоксии интенсивно развивалась в различных направлениях [2,3,4]. При этом наряду с бесспорными успехами отчетливо обозначился ряд вопросов, носящих фундаментальный характер и требующих углубленного методологического анализа. Были изучены различные аспекты гипоксического состояния с преимущественным исследованием функции внешнего дыхания, дыхательной недостаточности и состояния артериальной оксигенации [5]. По данным некоторых авторов, в течение первых часов гипоксической гипоксии щелочной резерв изменяется мало, отмечается лишь понижение рСО₂ вследствие гипервентиляции после чего следует повышение рН крови. Через несколько часов щелочной резерв начинает уменьшаться, а степень его снижения зависит от тяжести гипоксического состояния [8,11]. Авторы обнаружили в терминальной стадии гипоксической гипоксии снижение щелочного резерва до 8,8 об %. Накопление углекислоты приводит к расширению артериол и капилляров, однако, Швец Д.А., [9] высказывают сомнение относительно того, что углекислота действительно повышает ток крови, так как, при этом имеет место стимуляция дыхания.

В ряде научных работ доказано, что Ферганская долина является регионом с тяжелым дефицитом йода. Дефицит йода неизбежно будет иметь свои особенности при заболевании COVID – 19, особенно у пациентов с ранее существовавшими заболеваниями щитовидной железы. Научные исследования, связанные с йододефицитной инфекцией COVID – 19, были проведены недостаточно во всем мире, и изучение функции щитовидной железы после заражения COVID-19 у людей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, а также с узловым и многоузловым зобом в Ферганской области, которая является зоной дефицита йода, приобретает большое значение. Необходимо провести дополнительные информационные и научные исследования по этому вопросу, чтобы глубоко понять влияние и механизмы патогенеза COVID-19 в острой фазе. Исследования по изучению влияния гипоксии на сердечно-сосудистую систему предпринимались с целью накопления фактического материала и выяснения механизмов гемодинамических реакций. Основные результаты этих исследований можно суммировать следующим образом. Кратковременное пребывание на большой высоте сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений и незначительными изменениями систолического артериального давления. Усиление кровообращения за счет учащения сердечных сокращений начинается с высоты 2000 м, медленно нарастает до 7000 м, а затем развивается быстрее, причем оно обычно бывает выраженным у нетренированных лиц, тогда, как у тренированных адаптация осуществляется главным образом за счет увеличения ударного объема сердца. На высоте около 5000 м и выше наблюдается дезорганизация в деятельности сердечно-сосудистой системы, сила сердечных сокращений уменьшается, но нарастание частоты сердечных сокращений может продолжаться. При неэффективности компенсаторных реакций обеспечивающих усиление деятельности аппарата кровообращения, Большое значение приобретает перераспределение крови и централизация кровообращения, т.е. сохранение нормального кровотока в жизненно важных органах как мозг, сердце [4,10].

Цель исследования. Целью настоящей работы явилась оценка и изменения ре-

ологических свойств крови при экспериментальных гипоксических состояниях.

Материал и методы исследований.

Эксперименты были проведены на 145 белых крысах смешанной популяции с исходным весом 150-200 гр., содержащихся в условиях вивария на обычном лабораторном рационе. Гипоксическую гипоксию вызвали помещением крыс в барокамеру SPT-200 Vaccum-DRIER, Животных держали в барокамере на высоте 9000 м в течении 3х часов. Исследования осуществлялись на 1,3,24,96 часов после воспроизведения гипоксии. Физическое состояние мембран эритроцитов оценивали по ЭФП и значению «дзетта» потенциала, сорбционной способности, а также электрического пробоя мембраны эритроцита. Для определения ЭФП эритроцитов использован микрометод Столяра. Принцип метода заключается в том, что в специально сконструированной камере Горяева с помощью секундомера измеряется под микроскопом скорость перемещения каждого эритроцита в электрическом поле, создаваемого серебрянными электродами. Измеряется скорость 15 эритроцитов в разных направлениях. ЭФП эритроцитов вычислялась по формуле:

$$И = \frac{S}{t \cdot H} \cdot \text{сек} - 1 \text{ u} - 1. \text{ см} - 1, \text{ где}$$

И – подвижность эритроцитов

S – расстояние, на которые переместились исследуемые эритроциты, мкм

t – время в сек.

H- градиент потенциала в см

Сорбционную способность эритроцитов определяли по методике А.А.Тогайбаева и соавт. Оптическую плотность исходного раствора красителя и после инкубации с эритроцитами определяли в надосадочной жидкости колориметрическим методом при длине волны 630 нм, по отношению к физиологическому раствору. Количество поглощенного

$$A (\%) = 100 - \frac{Cx100}{B}, \text{ где}$$

Исследование вязкости и скорости сдвига крови. Один из основных показателей реологических свойств крови вязкость (или текучесть) определяли по методу Коупли с модификацией. С этой целью на кафедре Медико-фундаментальных дисциплин Ферганского филиала Ташкентской медицинской академии была собрана система состоящая из преостата измерительного капилляра и термостатирующей установки. Показатели вязкости определяли в следующих напряжениях сдвига 2,4,8,12,16 мм вод. ст. Результаты вычисляли по следующей формуле:

$$\eta = \frac{4R2L}{z t} \text{ сек-1}$$

На основании полученных значений строили кривую динамической вязкости. Цифровые данные обработали методом вариационной статистики. Числовые различия считали достоверными при условии когда $t \geq 2$, а $P < 0,05$. Результаты и их обсуждение. Обменные процессы во внутренних органах зависят от сохранности структуры и функции эритроцитов, важнейшей из которых является транспорт кислорода к органам и тканям. При исследовании электрофоретической подвижности эритроцитов животных интактной группы было выявлено показана, что она равна $1,34 \pm 0,03 \text{ N/сек/V/см}$. У животных через 1 час после гипоксической гипоксии электрофоретическая подвижность эритроцитов и величина их "дзетта" потенциала уменьшаются на 14,2 % и 23,2 %, соответственно по сравнению с интактной группой животных. Через 3 часа снижение составляет 29,2 % и 35,6 %. А через 24 часа - эти показатели постепенно увеличивались по сравнению с предыдущим сроком. К 98 часам эти параметры нормализовались.

Следовательно, гипоксическая гипоксия приводят к снижению ЭФП эритроцитов и их «дзетта» потенциала. Наибольшие изменения от нормы, при этом наблюдали через 3 часа после гипоксического воздействия. Учитывая, что ЭФП эритроцитов зависит от заряда их мембран, а изменение заряда может привести к увеличению их сорбционной способности, последняя также изучалась в указанные сроки после гипоксического воздействия.

Таблица 1.

Показатели электрофоретической подвижности (ЭФП) и «дзетта» потенциала мембраны эритроцитов при гипоксической гипоксии.

Группы исследования	ЭФП (ц/в/св)	Дзетта потенциал (мВ)
Интактные	1,34±0,02	19,4±0,03
1 час	1,15±0,01	14,9±1,44*
3 часа	0,95±0,09*	12,5±1,39*
24 часа	1,10±0,03*	17,8±1,98*
96 часов	1,28±0,07	18,8±1,63

Примечание: *- Результаты достоверны по отношению к интактной гр. ($P < 0,05$)

На основании проведенных экспериментов у интактной группы животных было установлено, что эритроциты белых крыс поглощают из 0,025 % раствора метиленового синего до $26,2 \pm 2,3\%$ красителя. Полученные данные обладают стабильностью, ни у одного животного показатели ССЭ не выходили за пределы вышеуказанных значений.

Результаты изменения сорбционной способности эритроцитов при гипоксической гипоксии на белых крысах в зависимости от срока исследований приведены в таблице 2. Как видно, наиболее высокие показатели ССЭ при гипоксической гипоксии наблюдались в группе животных, исследованных через 1 час после вызванного гипоксического воздействия и увеличение ССЭ составило 86,6 % по сравнению с интактной группой животных, а через 3 часа на 67,9%, соответственно. Через 24 часа после эксперимента, ССЭ уменьшается по сравнению с предыдущими сроками, но остается достоверно увеличенной по сравнению с контролем. А через 98 часов ССЭ практически нормализовалась.

Результаты исследования электрического пробоя мембраны эритроцитов у белых крыс при гипоксической гипоксии приведены в таблице 3. У животных интактной группы величина этого показателя была равна $70,1 \pm 0,8 \text{ мВ}$. Через 1 час после гипоксической гипоксии величина электрического пробоя мембраны увеличилась на 11,6 % по сравнению с интактной группой. Спустя 3 часа она повысилась на 47,6 %. После 24 и 96 часов увеличение по сравнению с интактной группой составило 16,2 и 6,4 %, соответственно по сравнению с интактной группой, что указывают на тенденцию к восстановлению.

Таблица 2.

Показатели электрофоретической подвижности (ЭФП) и «дзетта» потенциала мембраны эритроцитов при гипоксической гипоксии

Группы исследования	(M±m)
Интактные	26,2±0,93
1 час	48,9±1,04*
3 часа	44,0±1,31*
24 часа	30,1±0,88*
96 часов	28,1±0,77

Примечание: *- Результаты достоверны по отношению к интактной гр. ($P<0,05$)

Таблица 3.

Показатели электрического пробоя мембраны эритроцитов при гипоксической гипоксии.

Группы исследования	(M±m)
Интактные	70,1±1,55
1 час	78,3±4,31
3 часа	103,4±5,85*
24 часа	82,5±4,16*
96 часов	74,6±4,43

Примечание: *- Результаты достоверны по отношению к интактной гр. ($P<0,05$)

Таким образом, проведенными нами исследования показали, что при гипоксической гипоксии свойства мембран эритроцитов периферической крови подвергаются резкому изменению. Эти изменения приводят к снижению эластичности мембраны, изменению величины электрического заряда мембраны клеток крови, в связи с чем нарушается насыщение эритроцитов кислородом а также процессы диссоциации и передачи кислорода другим клеткам.

Такие неполноценные эритроциты, проходя через капилляры сливаются друг с другом, наступает агрегация и адгезия, которые вызывают повышение вязкости крови. Вязкость крови у животных определяли через 1, 3, 24, 96 часов, а также при величинах давления прикладываемого к потоку крови: 2, 4, 8, 12, 16 мм.вод.ст. Результаты изменения вязкости крови на белых крысах при гипоксической гипоксии в зависимости от срока эксперимента и давления крови приведены в таблице 4. В интактной группе животных установлено, что вязкость крови при давлении 2 мм.вод.ст. составляет 5,0±0,42сП, а при 16 мм.вод.ст. 3,81±0,26 сП. У экспериментальных животных в динамике развития гипоксического состояния отмечается значительное

увеличение вязкости крови и существенное снижение скорости сдвига во все сроки исследования при различных величинах гидростатического давления. При гипоксической гипоксии показатели вязкости крови через 1 час при минимальном давлении увеличена на 24 %, а при максимальном превышает значение интактных животных на 13,1 %.

Таблица 4.

Показатели вязкости крови и скорости сдвига в зависимости от срока при гипоксической гипоксии.

Группы исследования	2 мм. вод. ст.		16 мм. вод. ст.	
	вязкость	Скорость сдвига	вязкость	Скорость сдвига
Интактные	5,0±0,42	7,63±0,08	3,8±0,25	76,5±0,27
1 час	6,2±0,13*	4,55±0,18*	4,3±0,14*	73,6±2,9
3 часа	9,3±0,26*	3,97±0,13*	6,5±0,27*	50,7±2,2*
24 часа	7,5±0,16*	6,84±0,18*	5,1±0,12*	69,4±1,2*
96 часов	5,8±0,31	7,35±0,35	4,2±0,37	75,6±2,8

Примечание: *- Результаты достоверны по отношению к интактной гр. ($P<0,05$)

Установлено, что через 3 часа после гипоксического воздействия выраженность этих процессов усиливается и исследуемые параметры при минимально и максимально прикладываемых давлениях сравнению с интактной группой увеличиваются на 86 и 71,5 %, а по сравнению с предыдущим сроком на 50 и 51,1 %, соответственно.

Следовательно, гипоксическая гипоксия приводит к снижению ЭФП эритроцитов и их «дзетта» потенциала. Наибольшие изменения от нормы, при этом наблюдали через 3 часа после гипоксического воздействия. Учитывая, что ЭФП эритроцитов зависит от заряда их мембран, а изменение заряда может привести к увеличению их сорбционной способности, последняя также изучалась в указанные сроки после гипоксического воздействия. После 24 часа выраженность изменений по сравнению с предыдущим сроком несколько уменьшается: увеличение вязкости при минимально и максимально прикладываемых давлениях составляет 19,4 и 21,6 %, но в то же время по отношению к интактной группе животных при минимальном давлении вязкость крови остается высокой 50%, а при максимальном на 34,2%. В последующем сроке - через 96 часов тенденция к уменьшению вязкости при минимально и максимально прикладываемых давлениях продолжается. Так, по отношению к интактной группе животных, при минимальном давлении вязкость крови остается увеличенной на

16 % и при максимальном давлении на 10,5%, что указывает на сохранение гиперкоагуляции крови. Скорость сдвига крови в интактной группе животных при минимальном давлении составила $7,65 \pm 0,08$ С-1, а при максимальном давлении $76,5 \pm 0,27$ С-1. Отмечается, что уже через 1 час после гипоксического воздействия при минимальном давлении скорость сдвига крови уменьшается на 32,5 %, а при максимальном на 35,7 %. Через 3 часа после эксперимента выраженность этих изменений нарастает при минимально и максимально прикладываемых давлениях; на 48,0 и 43,8 % по отношению к интактной группе животных. Через 1 сутки после гипоксического воздействия наблюдается повышение скорости сдвига - при минимальном давлении по сравнению с предыдущим сроком на 72,2 %, а при максимальном давлении на 36,8 % соответственно. Через 96 часов после гипоксического состояния скорость сдвига при минимальных и максимальных давлениях по сравнению с предыдущим сроком продолжает увеличиваться и почти возвращается к исходному уровню.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют что при гипобарической гипоксии наиболее выражение изменения наблюдаются через 3 часа, а к концу эксперимента имеют тенденцию к восстановлению. Величина вязкости крови при минимальном давлении оказалась выше, чем показатели при максимальном давлении и больших скоростях сдвига. Снижение скорости сдвига крови и повышение ее вязкости, непременно, окажется на состояние сосудов различных органов, функциональная несостоятельность которых, может привести к застою крови и развитию органной гипоксии. Учитывая это, в последующем нами исследовалось состояние микроциркуляции внутренних органов.

Выводы:

1. При острой гипоксии наблюдаются резкие нарушения физических свойств мембран эритроцитов выраженность которых зависит от ее генеза: - гипоксическая гипоксия вызывает изменения, нормализующиеся к 96 часу постгипоксического периода.
2. Острая гипоксия приводит к нарушению проницаемости мембран эритроцитов, степень которого зависит вида гипоксии. При гипоксической гипоксии

наблюдаются незначительные изменения.

3. Острая гипоксия сопровождается выраженными нарушениями реологических свойств крови, гипоксической гипоксии оказались выраженными к длительно сохраняющимися.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. / ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия. 2016/14/1 С. 63-70. [Voronina T.A. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. Antihypoxants. FSBSI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2016, vol. 14, No. 1, pp. 63-70. (In Russ).]
2. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н. Механизмы регуляции системы крови при кислородной недостаточности и участие нейтральных стволовых клеток в адаптации к гипоксии // Бюллетень сибирской медицины, №2, 2006. С. 43-51.
3. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Под ред. Ю.Л. Шевченко. СПб.: ООО «ЭЛБИ-СПб.», 2000. 384 с.
4. Зинчук В.В., Гацура С.В., Глуткина Н.В. Коррекция кислородтранспортной функции крови при патологии сердечно-сосудистой системы / Монография. ГрГМУ. – 2016. – 312 с.
5. Зюзьков Г.Н. Механизмы гематологических сдвигов в постгипоксическом периоде. Бюллетень со РАМН, № 1 (107), 2003. с. 20-23.
6. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. - 2000. - № 9. - С. 3-12. [Lukyanova LD. Modern problems of hypoxia. Vestnik Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk. 2000;9:3-12. (In Russ).]
7. Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция — типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. – М.: Истоки, 2004. – С. 8–50. [Lukyanova LD. Mitochondrial dysfunction as a typical pathological process, the molecular mechanism of hypoxia. Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskiye i meditsinskiye aspekty. Ed. by LD Lukyanova, IB Ushakov. Moscow: Istoki; 2004:8-50. (In Russ).]

8. Ушаков И.Б. Гипоксические механизмы комбинированных воздействий // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. – М.: Истоки, 2004. – С. 297–397. [Ushakov IB. Hypoxic mechanisms of combined impacts. Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskiye I meditsinskiye aspekty. Ed. by LD Lukyanova, IB Ushakov. Moscow: Istoki; 2004:297-397. (In Russ).]

9. Швец Д.А. Патогенетическое обоснование применения гелий-кислородной терапии в коррекции гемореологических и вегетативных дисфункций при гипоксических состояниях обструктивно-респираторного генеза // Дис, канд. мед, наук. М., -1996. - С. 136.

10. In'tAnker P.S., Noort W.A., Scherjon S.A. et al. Mesenchymal stem cells in human second-trimester bone marrow, liver, lung, and spleen exhibit a similar immunophenotype but a heterogenous multilineage differentiation potential // Haematologica. 2003. V. 88. P. 845-852.

11. Li C., Jackson R.M. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury // Am. J. Physiol. Cell Physiol. (USA). 2002. V. 282. №2. P. 227-241.

Информация об авторах:

© ХАМРАКУЛОВ Т.З.- Ферганский медицинский институт общественного здоровья, г. Фергана.

© БАДРИДДИНОВ О.У.- Ферганский медицинский институт общественного здоровья, г. Фергана.

Muallif haqida ma'lumot:

© ХАМРАКУЛОВ Т.З.- Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti, Farg'ona sh.

© БАДРИДДИНОВ О.У.- Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti, Farg'ona sh.

Information about the authors:

© KHAMROKULOV T.Z. - Fergana medical institute of public health, Fergana.

© BADRIDDINOV O.U.- Fergana medical institute of public health, Fergana.