

Особенности адаптогенного действия гипохлорита натрия при острой гипоксии, физической нагрузке и тиопенталовом наркозе в эксперименте

Peculiarities of sodium hypochlorite adaptogenic features in acute hypoxia, physical stress and thiopental anesthesia in experiment

Ivashchenko V.V., Kirpatovskiy V.I.

The paper studies the adaptogenic properties of 0.06% sodium hypochlorite solution (SH). The study was conducted in three groups of 15 outbred male rats. Intact group was of 5 rats subjected to no influence. The control group consisted of 5 animals, they were injected intraperitoneally with 1 ml of a saline solution once a day for 4 days. The experimental group consisted of 5 rats, they were injected intraperitoneally with 1 ml of 0.06% solution of the SH daily for 4 days (1.5-1.8 mg / kg). Afterwards the rats were subjected to extreme influences – general anesthesia, intensive dynamic exercise (swimming), acute hypoxia. Similar repeated tests were conducted 5 days after the first tests. Parenteral injection of 0.06% solution of the SH provides high tolerance of rats to intense dynamic physical stress at 16 days of the experiment, significantly higher than similar capabilities of intact rats at 2 times, and in the control group at 2.5 times. At the 17th day of the experiment tolerance of rats to hypoxic hypoxia, as measured by time of posture loss while breathing in a confined space, in the experimental group was significantly higher than in the control group and the group of intact rats.

Our data allow us to consider SH as a unique mean that has a non-specific adaptogenic features that enhances the body's resistance to a variety of extreme stress. Adaptogenic effect of SH requires a considerable period of time during which the alteration of cellular metabolism and systemic regulation is rebuilt.

В.В. Иващенко, В.И. Кирпатовский

НИИ урологии Минздрава России, Москва

Гипохлорит натрия (ГН) разрешен к клиническому применению в качестве детоксицирующего средства при эндотоксикозах различного генеза и экзогенных отравлениях [1]. Однако наши исследования, выполненные ранее [2], позволяют обсуждать более глубокое и многогранное действие ГН на клеточный метаболизм и регуляторные механизмы поддержания гомеостаза.

Мы обнаружили у крыс повышение толерантности почек к ишемии после 4-дневного курса внутривенных инъекций 1 мл 0,06% раствора ГН. Это позволило добиться 80% выживаемости после 90-минутной билатеральной лигатурной ишемии [3]. Подобный результат оказался таким же, как и у наиболее эффективного препарата противоишемической защиты – преднизолона [4]. Изучение влияния ГН на концентрирующую функцию почечных канальцев показало высокую активность работы мембранных транспортных АТФ-зависимых насосов по созданию градиента концентрации осмотически активных веществ в мозговом слое почки [5], при этом

величина реабсорбции осмотически свободной воды достоверно увеличивалась. Кроме того, парентеральное введение ГН существенно ускоряло течение фаз воспалительного процесса в почках при остром бактериальном пиелонефрите в эксперименте без остаточных явлений в виде участков склерозирования в почечной паренхиме [6].

Подобное неспецифическое защитное действие ГН при ишемическом и инфекционном воспалении может быть связано с адаптогенным действием, то есть с повышением мощности защитных сил организма в отношении действия повреждающих факторов различной природы. Для подтверждения данной гипотезы мы изучили влияние ГН на переносимость живым организмом таких экстремальных воздействий как общий наркоз, интенсивная динамическая физическая нагрузка (плавание), острая гипоксия. Повышенная неспецифическая устойчивость к операционному стрессу, гипоксии и ишемии, инфекционным осложнениям имеют первостепенное значение в хирургии и, в частности, в урологии.

Таблица 1. Продолжительность тиопенталового сна у крыс до восстановления привычной позы, сек. (M ± σ)

Группа	7-е сутки эксперимента	15-е сутки эксперимента
Интактные животные (n = 5)	9164 ± 3990	6060 ± 262
Контрольная группа (n = 5)	4926 ± 4560	3320 ± 1680 ¹
Экспериментальная группа (n = 5)	7900 ± 173	4960 ± 1648 ²

¹ – разница достоверна по сравнению с группой интактных крыс

² – разница достоверна по сравнению с результатами на 7 сутки эксперимента в той же группе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены в трех группах на 15 белых беспородных крысах-самцах массой 330-410 грамм. Все эксперименты выполнялись в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных, принятыми Международным советом научных обществ (CIOMS) в 1985 г., со статьей XI Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267). Крысы содержались в условиях вивария, имели свободный доступ к пище и воде за исключением времени эксперимента.

Группу интактных животных составили 5 крыс. Их не подвергали никаким воздействиям. Контрольная группа состояла из 5 крыс, им внутривенно вводили 1 мл физиологического раствора 1 раз в день в течение 4 дней. Экспериментальную группу составили также 5 крыс, которым внутривенно вводили 1 мл 0,06% раствора ГН (1,5-1,8 мг/кг) 1 раз в день в течение 4 дней.

После внутривенных инъекций крысам контрольной и экспериментальной групп предоставляли 2 дня для увеличения мощности функциональных систем, ответственных за адаптацию к действию ГН и физиологического раствора. На 7 сутки эксперимента крысам всех групп внутривенно вводили тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг. Измеряли время тиопенталового сна до момента восстановления позы после наркоза в секундах

[7]. На 8 сутки эксперимента изучали длительность плавания крыс в ванной при температуре воды 38-39°C с грузом равным 5% от веса тела. Критерием утомления считали первое погружение носовых ходов в воду и время полного погружения. В большой ванне плавало только одно животное [8]. На 9-е сутки эксперимента моделировали острую гипоксию для всех групп животных [9, 10]. Для этого крысу помещали в стеклянную банку объемом 1700 мл, плотно закрытую металлической винтовой крышкой с полиэтиленовой прокладкой. Фиксировали время потери позы в секундах.

Через 5 дней отдыха после моделирования острой «баночной гипоксии» крысам всех групп проводили аналогичные испытания в той же последовательности (рисунок 1).

Статистическую обработку данных производили на персональном компьютере, используя программу «Статистика 6» с расчетом достоверности по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На модели продолжительности тиопенталового сна и времени восстановления позы оценивали влияние ГН на состояние биотрансформирующей функции печени, учитывая, что тиопентал натрия инактивируется системой цитохрома P₄₅₀ печени с образованием неактивных метаболитов [11].

Результаты теста толерантности крыс к тиопенталу натрия представлены в таблице 1.

На 7-е сутки эксперимента в группе интактных крыс продолжи-

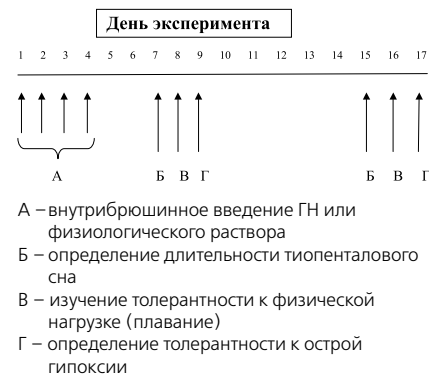


Рисунок 1. Схема проведенного исследования

тельность тиопенталового сна была наибольшей. Животным контрольной группы потребовалось наименьшее время для восстановления позы. При этом большой разброс данных в контрольной группе свидетельствует о ее неоднородности и недостоверности результатов. По-видимому, внутривенные инъекции физиологического раствора в объеме 1/6-1/8 части объема циркулирующей крови (ОЦК) в течение 4-х дней существенно повышали у крыс объем крови и интерстициальной жидкости, что приводило к разведению тиопентала натрия в водных секторах организма и снижало его наркотическое действие. В то же время увеличение ОЦК активует работу сердца и увеличивает кровоток в органах детоксикации – печень, почки, что, в свою очередь, ускоряет биотрансформацию тиопентала натрия и его выведение. В экспериментальной группе с внутривенными инъекциями ГН наблюдали более однородные, но промежуточные значения результатов исследования по сравнению с другими группами животных в те же сроки.

На 15-е сутки эксперимента во всех группах обнаружили уменьшение продолжительности тиопенталового сна, а самый короткий тиопенталовый сон был у крыс контрольной группы. Он был достоверно короче по сравнению с группой интактных животных. В экспериментальной группе наблюдали достоверное уменьшение времени

Таблица 2. Длительность плавания крыс с грузом (сек., $m \pm \sigma$)

Группа	8-е сутки эксперимента		16-е сутки эксперимента	
	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂
Интактные животные (n = 5)	104 ± 11	122 ± 13	75 ± 42	155 ± 13 ^{1,2}
Контрольная группа (n = 5)	69 ± 15 ³	157 ± 79	101 ± 24	122 ± 21 ³
Экспериментальная группа (n = 5)	72 ± 22 ³	105 ± 38	90 ± 29	300 ± 64 ^{1,2,3,4}

T₁ – время первого погружения носовых ходов в воду

T₂ – время полного погружения

¹ – различия достоверны по сравнению с контрольной группой в те же сроки наблюдения

² – различия достоверны по сравнению с данными на 8-е сутки наблюдения в той же группе

³ – различия достоверны по сравнению с группой интактных крыс в те же сроки наблюдения

⁴ – различия достоверны по сравнению с T₁ на 16-е сутки наблюдения

наркоза по сравнению с данными на 7-е сутки в той же группе. Во всех группах наблюдалось увеличение мощности биотрансформирующей функции печени, а укорочение наркозного сна произошло примерно в одинаковой пропорции – на 34–37%. В связи с этим можно предположить, что эти изменения связаны с эффектом тренировки от предыдущего наркоза, физической нагрузки и гипоксии.

Толерантность к физической нагрузке оценивали по длительности плавания с грузом равным 5% массы тела, отмечая время до первого погружения носовых ходов в воду до полного погружения животного в воду. Результаты эксперимента представлены в таблице 2.

На 8-е сутки эксперимента продолжительность плавания до первого погружения носовых ходов в воду интактных крыс была достоверно больше, чем у крыс контрольной и экспериментальной групп. Однако среднее время до полного погружения во всех группах достоверно не различалось. Надо обратить внимание, что первое упражнение по плаванию у крыс, ведущих малоподвижный образ жизни в клетке, инициирует формирование специфической функциональной системы обеспечения плавания: усложнение координации движений, улучшение кровоснабжения внутренних органов, увеличение жизненной емкости легких и т. д. Чем быстрее такая функциональная система сформируется, тем успешнее будут результаты в будущем.

Формирование функциональной системы, ответственной за выпол-

нение тяжелой динамической нагрузки, оценивали на 16-е сутки эксперимента. Длительность плавания до первого погружения носовых ходов в воду достоверно не отличалась в изучаемых группах животных и колебалась от 75 до 120 секунд. Интересные результаты были получены при изучении времени до полного погружения в воду. Животные группы интактных крыс на 16-е сутки эксперимента достоверно дольше плавали, чем на 8-е сутки и показали достоверно лучший результат, чем крысы контрольной группы. Превзошли все результаты показатели животных экспериментальной группы на 16-е сутки исследования. В этой группе крысы достоверно улучшили свои результаты по плаванию, которые они показали на 8-е сутки эксперимента, их результат был достоверно больше, чем аналогичный показатель животных в контрольной группе и у интактных крыс, они достоверно дольше плавали после первого погружения носовых ходов в воду до полного погружения. Средняя продолжительность плавания в экспериментальной группе была в 2 раза больше, чем у интактных животных и в 2,5 раза больше, чем в контроле. Следовательно, парентеральное введение ГН вызывает в живом организме такую перестройку обмена веществ, которая создает наиболее благоприятные условия для адаптации к интенсивной динамической физической нагрузке.

Толерантность крыс к гипоксии в замкнутом пространстве оценивали по времени потери позы при

периодическом повороте банки объемом 1700 мл вокруг своей оси. Результаты ререспирации, то есть дыхания из замкнутого пространства, показаны в таблице 3.

Дыхание в замкнутом пространстве – это простая и адекватная модель острой гипоксии. Дефицит кислорода постепенно увеличивается вследствие поглощения его животным, возникает гипоксическая гипоксия. По литературным данным известно, что гипохлорит анион способен нарушать клеточное дыхание, повреждая цитохром С митохондрий [12]. С другой стороны, согласно теории функциональных систем П.К. Анохина [13, 14], изменение величины системообразующего фактора, в данном случае баланса O₂/CO₂ в организме, вызывает противоположную ответную реакцию ответственной функциональной системы, превышающую по величине первичное воздействие. Другими словами, происходит увеличение мощности функциональной системы, то есть – адаптация. Исходя из этого, 4-дневный курс парентерального введения 0,06% раствора ГН, вызывая энергодефицитное состояние [2], инициирует увеличение мощности функциональной системы, ответственной за толерантность к гипоксии, в сторону ее усиления. В данном случае имеет значение многоуровневая защита клетки от дефицита кислорода и энергии, а именно: усиление антиоксидантного и антирадикального статуса, перестройка клеточной мембраны с увеличением запаса энергии в виде дополнительных фосфорных связей, активация гликолиза, компенсаторное увеличение мощности механизмов клеточного дыхания и другие явления.

На 9-е сутки эксперимента устойчивость к дефициту кислорода, оцениваемая по времени до потери позы при дыхании в замкнутом пространстве, в экспериментальной группе животных была самой высокой, хотя достоверно не отличалась от двух других групп животных в те

Таблица 3. Время потери позы при дыхании из замкнутого пространства, сек. (M ± σ)

Группа	9-е сутки эксперимента	17-е сутки эксперимента
Интактные животные (n = 5)	1570 ± 229	1545 ± 57
Контрольная группа (n = 5)	1554 ± 128	1433 ± 70
Экспериментальная группа (n = 5)	1637 ± 303	1830 ± 92 ^{1,2}

¹ – различия достоверны по сравнению с данными в группе интактных животных в те же сроки наблюдения

² – различия достоверны по сравнению с контрольной группой в те же сроки наблюдения

же сроки. Средние показатели времени потери позы при дыхании в замкнутом пространстве в группе интактных животных и в контрольной группе были практически одинаковыми.

На 17 сутки эксперимента толерантность крыс к гипоксической гипоксии в экспериментальной группе была достоверно выше, чем в других группах. В экспериментальной группе животных время потери позы увеличивалось по сравнению с 9 сутками наблюдения. В группе интактных крыс результат остался прежним, а в группе контроля обнаружили ухудшение результатов.

ВЫВОДЫ

Парентеральное введение 0,06% раствора ГН обеспечивает высокую

толерантность крыс к интенсивной динамической нагрузке на 16-е сутки эксперимента, достоверно превышающую аналогичные возможности интактных крыс в два раза, а в контрольной группе – в 2,5 раза.

На 17-е сутки эксперимента толерантность крыс к гипоксической гипоксии, оцениваемая по времени до потери позы при дыхании в замкнутом пространстве, в экспериментальной группе была достоверно выше, чем в группе контроля и в группе интактных крыс.

Полученные нами данные позволяют рассматривать ГН в качестве уникального лекарственного средства, обладающего неспецифическим адаптогенным действием, повышающим резистентность организма к различным экстремальным

воздействиям. По-видимому, его адаптогенное действие может быть связано как с прямым влиянием на функциональную систему, которое мы наблюдали в опыте с острой гипоксией, так и с повышением мощности общих адаптогенных реакций, подобно тому, что происходило в опытах с физической нагрузкой.

С практической точки зрения не следует забывать о том, что для получения адаптогенного эффекта ГН требуется значительный период времени, в течение которого происходит перестройка не только клеточного метаболизма, клеточных мембран, взаимодействия органов и эндокринного аппарата, но и изменяется функциональная система, ответственная за сохранение результата, и межсистемные отношения в целостном организме.

Адаптогенные способности ГН при парентеральном его введении объясняются теорией физиологии функциональных систем П.К. Анохина и должны найти свое место в клинической медицине, в частности в урологии. ■

Ключевые слова: гипохлорит натрия, адаптация, физическая нагрузка, острая гипоксия.

Keywords: sodium hypochlorite, adaptation, exercise stress, acute hypoxia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. 14 вып. / гл. ред. Г.Л. Вышковский. М.: РЛС 2006. С. 553-554.
2. Кирпатовский В.И., Данилков А.П., Иващенко В.В., Салманов С.А., Кудрявцев Ю.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Михеева Л.А., Бойко Т.А., Сыромятникова Е.В. Изменение показателей метаболизма и функции почек у интактных крыс после парентерального введения гипохлорита натрия // Урология. 2003. № 2. С. 28-32.
3. Данилков А.П., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Голованов С.А., Иващенко В.В., Салманов С.А., Дрожжева В.В., Бойко Т.А. Повышение структурно-функциональной толерантности почек к ишемии при парентеральном введении гипохлорита натрия в предынфарктном периоде // Урология. 2002. № 3. С. 29-33.
4. Кирпатовский В.И., Онищенко Н.А., Козырева Т.А., Блюмкин В.Н. Сравнительная оценка эффективности препаратов различных фармакологических групп, используемых для фармакологической защиты почек от ишемического повреждения // Вестник Академии Медицинских Наук СССР. 1981. № 10. С. 48-52.
5. Иващенко В.В., Данилков А.П., Голованов С.А., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Дрожжева В.В. Гипохлорит натрия в регуляции концентрирующей функции канальцев // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 2. С. 18-23.
6. Данилков А.П., Иващенко В.В., Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Лавринова Л.Н. Влияние непрямого электрохимического окисления крови раствором гипохлорита натрия на течение воспалительного процесса в почках и мочевых путях // Урология и нефрология. 1998. № 3. С. 25-27.
7. Кудрин А.Н. // Физиол. жур. СССР. 1953. т. 39. № 3. С. 309-318.
8. Рылова М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов в эксперименте. М. Медицина. 1964. 228 с.
9. Руководство к практическим занятиям по патологической физиологии. Под ред. О.М. Павленко. М. Медицина. 1974. С. 174-175.
10. Руководство по физиологии. Экологическая физиология человека. Адаптация человека к экстремальным условиям среды / Под ред. О.Г. Газенко. М. Наука. 1979. С. 333-336.
11. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. 14 вып. / гл. ред. Г.Л. Вышковский. М. РЛС 2006. С. 793-794.
12. Yeong-Renn Chen, Chwen-Lin Chen, Xiaoping Liu, Haitao Li, Jay L. Zweier, Ronald P. Mason Involvement of protein radical, protein aggregation, and effects on NO metabolism in the hypochlorite-mediated oxidation of mitochondrial cytochrome C // Free Radical Biology & Medicine. 2004. Vol. 37. № 10. P. 1591-1603.
13. Судаков К.В. Общая физиология функциональных систем организма. В кн.: Основы физиологии функциональных систем / Под. Ред. К.В. Судакова. М. Медицина. 1983. С. 6-30.
14. Анохин П.К. Принципы системной организации функций. М. Наука. 1973. 61 с.