

На правах рукописи

М. С. ВОЛКОВ

ВЛИЯНИЕ ГЛЮТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ
НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ КРОВИ
ПРИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

СВЕРДЛОВСК
1963

Диссертация выполнена на кафедре биологической химии (зав. доктор биологических наук **А. М. Генкин**) Свердловского государственного медицинского института (ректор — профессор **А. Ф. Зверев**).

Научный руководитель —
доктор биологических наук **А. М. Генкин**

Официальные оппоненты:

- 1) Доктор медицинских наук, профессор **Я. Г. Ужанский**,
- 2) Кандидат медицинских наук, доцент **В. А. Щербатская**

На правах рукописи

М. С. ВОЛКОВ

**ВЛИЯНИЕ ГЛЮТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ
НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ КРОВИ
ПРИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

СВЕРДЛОВСК
1963

Диссертация, имеющая 286 страниц машинописного текста, состоит из введения, заключения и 5 глав: 1) Обзор литературы, 2) Торможение глутаминовой кислотой образования метгемоглобина в животном организме при действии различных метгемоглобинообразователей, 3) Некоторые данные о механизме тормозящего действия глутаминовой кислоты на образование метгемоглобина в животном организме, 4) Влияние глутаминовой кислоты на газовый состав крови крыс при метгемоглобинообразовании, 5) Влияние глутаминовой кислоты на гемопоэз и синтез гемоглобина у анемизированных кроликов.

Работа включает 51 цифровую таблицу, 22 фотографии. Указатель литературы состоит из 431 источника, из которых 257 отечественных и 174 зарубежных авторов.

Гипоксические состояния сопутствуют многим патологическим процессам. Недостаточное поступление кислорода в ткани является препятствием для нормального протекания окислительных процессов, ведет к избыточному расходованию углеводных и энергетических запасов организма в результате преобладания анаэробных путей обмена веществ. Накапливающиеся недоокисленные продукты обмена изменяют условия действия ферментных систем, нарушают физиологические функции тканей и организма в целом.

Наиболее чувствительна к кислородному голоданию ткань нервной системы (А. В. Палладин, И. Р. Петров, В. С. Шапот и др.). Ограничение поступления кислорода резко изменяет нервную деятельность, может привести к нарушению регулирующей роли центральной нервной системы, что еще более затрудняет приспособление организма к условиям гипоксии. Поэтому, помимо лечения основного страдания, снижение тяжести гипоксии путем увеличения поступления кислорода в организм и улучшения его использования в тканях может представлять самостоятельный интерес.

Наиболее распространенным способом лечения гипоксических состояний является кислородная терапия. Повышение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе приводит к увеличению его поступления в кровь и ткани и к уменьшению тяжести гипоксии.

Однако в ряде случаев использование одной кислородной терапии оказывается недостаточным. Например, при резком снижении дыхательной функции крови поступление воздуха, обогащенного кислородом, оказывает лишь слабый эффект в силу нарушения способности крови транспортировать кислород от легких к тканям. При уменьшении способности тканей использовать кислород одна кислородная терапия также является недостаточно эффективной. И. Р. Петров подчеркивает, что терапия гипоксических состояний должна быть комплексной, ибо один кислород не устраняет причины.

Тщательное изучение патогенеза гипоксических состояний, проведенное в последние десятилетия, позволило выдвинуть другое направление в лечении и профилактике гипоксии. Оно заключается в использовании различных фармакологических препаратов для воздействия на обменные процессы в организме с целью улучшения условий использования кислорода в тканях.

Положительные результаты получены при введении животным и человеку витаминов, которые, активируя окислительные процессы в тканях, повышают выносливость гипоксии (Ю. Ф. Удалов, Ф. П. Космолинский, Е. Ф. Шамрай и соавт.). В наблюдениях Г. Е. Владимирова обосновано применение хлористого аммония. Вызывая развитие ацидоза, хлористый аммоний уменьшает щелочный резерв плазмы крови и улучшает транспорт кислорода кровью. Аналогичным образом действует питье слабых кислот, например, лимонной или фосфорной, повышая резистентность организма к гипоксии (Г. Е. Владимирова, Н. Н. Сиротинин).

В последние годы для повышения устойчивости организма к гипоксии все чаще начинает использоваться глютаминовая кислота. Исследованиями А. М. Генкина и Н. А. Удинцева установлено, что глютаминовая кислота повышает потребление кислорода животными, находящимися в условиях гипоксии, способствует сохранению углеводных и энергетических ресурсов организма при нахождении в атмосфере, бедной кислородом, а также при интенсивной физической работе. Такой эффект глютаминовой кислоты в известной мере связан с увеличением активности ряда тканевых дыхательных ферментов.

Не только в эксперименте, но и при клиническом применении глютаминовой кислоты установлено ее благоприятное влияние на некоторые показатели обмена веществ и состояние больных с недостаточностью кровообращения и дыхания (З. В. Горбунова и соавт., И. П. Замотаев и Н. А. Удинцев).

Глютаминовая кислота является эффективным средством при гипоксии мозга вследствие родовой травмы (А. М. Генкин и соавт., Э. М. Кравец и А. А. Бенедикт, Б. О. Майорова и А. Н. Яковлева и др.). Успешно применяется глютаминовая кислота и при ряде заболеваний нервной системы, сопровождающихся гипоксией мозговой ткани (Т. Н. Волкова и В. В. Русских, Б. Н. Кловоский и В. В. Русских, Циммерман и Бургмейстер).

Эффективность глютаминовой кислоты при некоторых формах гипоксии в настоящее время можно считать доказанной.

Однако не все стороны в механизме действия глютаминовой кислоты при гипоксии получили достаточную расшифровку. В частности, не было ясно, каким образом в условиях гипоксии при участии глютаминовой кислоты происходит повышение потребления кислорода тканями. Поскольку поступление кислорода в ткани происходит только при участии крови, то возникает вопрос, не имеет ли здесь место изменение дыхательной функции крови, увеличение ее способности транспортировать кислород от легких к тканям. Это предположение привело к необходимости изучить влияние глютаминовой кислоты на дыхательную функцию крови в условиях гипоксии.

Толчком к данным исследованиям явились наблюдения А. М. Генкина, показавшего, что введение глютаминовой кислоты предупреждает гибель крыс, отравленных смертельной дозой нитрита натрия. Введение нитрита натрия приводит к превращению части гемоглобина в метгемоглобин и к возникновению гемической формы гипоксии. Влиянием глютаминовой кислоты только на обменные процессы в условиях гипоксии трудно было объяснить выраженную эффективность глютаминовой кислоты при отравлении животных нитритом натрия. Здесь можно было предполагать о влиянии глютаминовой кислоты и на процессы метгемоглобинообразования.

Настоящая работа предпринята с целью изучения влияния глютаминовой кислоты на дыхательную функцию крови при гемической гипоксии, вызванной образованием метгемоглобина в крови, а также анемизацией животного.

Для изучения влияния глютаминовой кислоты на процессы метгемоглобинообразования проведены опыты на взрослых белых крысах, содержащихся на полноценной смешанной диете. Метгемоглобинообразование вызывалось введением крысам нитрита натрия в дозе 10 мг на 100 г веса подкожно. В наших опытах эта доза во всех случаях была смертельной. В момент судорог и агонии контрольное животное декапитировали и в крови определяли содержание метгемоглобина. Подопытным крысам одновременно с нитритом натрия вводилась нейтрализованная едким натром глютаминовая кислота подкожно в дозе 100 мг на 100 г веса. Эти животные забивались одновременно с контрольными и в их крови также определялось содержание метгемоглобина. Метгемоглобин определялся в фотоэлектроколориметре ФЭК-М по видоизмененному нами методу Л. Э. Горна.

Контрольные животные, которым был введен только нитрит натрия, быстро становились беспокойными, у них появлялось частое поверхностное дыхание, и затем наступали судороги, переходящие в агонию. Такое предсмертное агональное состояние наступало через 33—120 минут после введения нитрита натрия. В момент агонии животных декапитировали, и содержание метгемоглобина в их крови оказалось равным в среднем 72,2% от общего гемоглобина крови. Примерно такая величина неактивного гемоглобина признается за предельную, несовместимую с жизнью (Румлер и др.).

Подопытные крысы, которым одновременно с нитритом натрия вводили и глютаминовую кислоту, вели себя как обычно, лишь у некоторых отмечалось сонливое состояние. Ни у одной из 10 крыс не было судорог. Забитые в те же сроки, что и контрольные животные, они имели в крови в среднем лишь 43,0% метгемоглобина, то есть отмечается снижение на 40% по сравнению с контрольными животными.

Выявленная способность глютаминовой кислоты уменьшать содержание метгемоглобина в крови крыс, отравленных нитритом натрия, могла быть связана как с торможением процесса метгемоглобинообразования, так и с ускорением обратного восстановления метгемоглобина в гемоглобин. С целью выяснения этого вопроса проведены опыты на крысах, которым глютаминовая кислота вводилась через 20 минут после введения нитрита натрия, то есть на высоте метгемоглобинообразования. Установлено, что через 20 минут после введения нитрита натрия содержание метгемоглобина в крови, взятой из хвоста 11 крыс, составило в среднем 47%. Еще через 20 минут после введения контрольным животным физиологического раствора содержание метгемоглобина в их крови оказалось равным в среднем 67,0%, а у подопытных крыс, получивших глютаминовую кислоту, 60,5%, то есть всего лишь на 9,7% меньше. Таким образом, глютаминовая кислота, введенная крысам с довольно значительным содержанием метгемоглобина в крови, не восстанавливает его в гемоглобин, но несколько препятствует его дальнейшему приросту. Глютаминовая кислота, очевидно, обладает лишь способностью тормозить образование метгемоглобина, имеющее место при одновременном введении в организм нитрита натрия. Полученные результаты согласуются с данными С. Р. Френкель и Э. А. Гордиенко, показавших, что глютаминовая кислота не восстанавливает метгемоглобин в гемоглобин при отравлении крыс нитрохлорбензолом.

Тормозящее действие глутаминовой кислоты на процессы метгемоглобинообразования проявляется и в том случае, если она вводится крысам несколько раньше, чем нитрат натрия. Здесь проявляется профилактическое действие глутаминовой кислоты при отравлении метгемоглобинообразователями.

Не только на крысах, но в опытах на собаках и кроликах обнаружена способность глутаминовой кислоты тормозить метгемоглобинообразовательное действие нитрита натрия.

Кроме нитрита натрия в качестве метгемоглобинообразователя использовался анилин. Изучение действия глутаминовой кислоты при отравлении анилином имеет большой практический интерес, поскольку анилиновые отравления встречаются на предприятиях химической и текстильной промышленности. Применялся солянокислый анилин в дозе 40 мг на 100 г веса подкожно. Крысы забивались через 40 минут после введения анилина. Глутаминовая кислота при одновременном введении с анилином на 27,5% снижает содержание метгемоглобина в крови крыс, а при введении глутаминовой кислоты за 1 час до анилина количество метгемоглобина снижается на 23,4% по сравнению с контрольными животными.

Помимо торможения процесса метгемоглобинообразования глутаминовая кислота уменьшает токсическое действие анилина на нервную систему, предупреждая судороги. Противосудорожное действие глутаминовой кислоты может быть объяснено ее способностью связывать аммиак, образующийся в мозгу (Е. А. Владимирова, Д. Л. Фердман), а также ее превращением в γ -аминомасляную кислоту (Г. Е. Владимиров и И. А. Сытинский).

Установлено, что при анилиновом отравлении крыс глутаминовая кислота не обладает способностью восстанавливать метгемоглобин в гемоглобин, но, как и при отравлении нитритом натрия, может тормозить его образование.

При введении крысам минимальной смертельной дозы анилина (65 мг на 100 г веса) глутаминовая кислота несколько снижает смертность крыс, причем это снижение оказалось статистически недостоверным. Слабая способность глутаминовой кислоты препятствовать летальному исходу при тяжелом отравлении крыс анилином связана с многогранным токсическим действием анилина на организм. Он является не только метгемоглобинообразователем, но также оказывает сильное воздействие на нервную и сосудистую системы, обладает гемолитическим действием. Поэтому одного торможения метгемоглобинообразо-

вательного действия анилина и снятия его судорожного эффекта глутаминовой кислотой оказывается как правило недостаточно при отравлении смертельной дозой яда.

Обнаруженная способность глутаминовой кислоты тормозить процессы метгемоглобинообразования является новым, ранее не отмеченным свойством глутаминовой кислоты. Дальнейшее изучение этого факта, раскрытие механизма тормозящего влияния глутаминовой кислоты на процессы образования метгемоглобина представляет теоретический и практический интерес. Не претендуя на полноту освещения этого вопроса, мы стремились получить некоторые данные о механизме действия глутаминовой кислоты при метгемоглобинообразовании.

Прежде всего было установлено, что способность глутаминовой кислоты тормозить образование метгемоглобина не связана с непосредственным химическим взаимодействием ее с метгемоглобинообразователем. За это говорит одинаковая эффективность глутаминовой кислоты при введении ее крысам как раздельно, так и вместе с нитритом натрия, а также способность глутаминовой кислоты тормозить процессы образования метгемоглобина при введении животным различных метгемоглобинообразователей.

Из других исследованных аминокислот, кроме глутаминовой, только аспарагиновая кислота обладает способностью тормозить процессы метгемоглобинообразования, правда в меньшей степени. Введение крысам глутаминовой кислоты приводит к снижению метгемоглобинообразовательного действия нитрита натрия на 26,0% по сравнению с контрольными животными, и это различие статистически достоверно ($P < 0,001$). Под влиянием аспарагиновой кислоты снижение содержания метгемоглобина в крови достигает лишь 12,0%, однако, это различие по сравнению с контролем оказалось недостоверным ($P < 0,1$). Другие исследованные аминокислоты — гликокол, триптофан и лизин — практически не влияли на метгемоглобинообразовательное действие нитрита натрия.

Таким образом, две близкие аминокислоты — глутаминовая и аспарагиновая — действуют в одном направлении, тормозят процессы метгемоглобинообразования, но степень этого действия значительно более выражена у глутаминовой кислоты. Обнаруженная способность аспарагиновой кислоты тормозить процессы образования метгемоглобина может быть объяснена ее тесной связью с глутаминовой кислотой. На многие процессы и функции организма аспарагиновая кислота действует подобно глута-

миновой (Е. Ф. Ефимочкина, Д. Л. Фердман, Лабори и соавт., Тшебский и Левартовский).

Близость действия глутаминовой и аспарагиновой аминокислот на процессы метгемоглобинообразования предполагает наличие у них общей точки приложения, общего механизма действия. Возможно, они имеют общие метаболиты, которые и осуществляют тормозящее влияние на процессы превращения гемоглобина в метгемоглобин. Глутаминовая и аспарагиновая кислоты имеют близкое отношение к обмену углеводов, оказывают одинаковое действие на содержание гликогена в печени (А. Е. Браунштейн) и на уровень сахара в крови (Мейер-Гросс и Уолкер).

Выяснение роли углеводов в тормозящем эффекте глутаминовой кислоты на процессы метгемоглобинообразования показало, что предварительное введение глюкозы крысам, голодавшим 1 сутки, практически не изменяет метгемоглобинообразовательное действие нитрита натрия. Среднее содержание метгемоглобина в крови у этих крыс лишь на 1,9% меньше, чем у контрольных животных, получивших только нитрит натрия. Такой результат согласуется со многими литературными данными о том, что глюкоза в опытах на животных не влияет на процессы метгемоглобинообразования (Е. А. Владимирова и соавт., Б. Г. Гордон).

Введение крысам глутаминовой кислоты в этой серии опытов снижало метгемоглобинообразовательное действие нитрита натрия на 17,9%. Глутаминовая кислота на фоне предварительно введенной глюкозы оказывает значительно больший тормозящий эффект на процессы метгемоглобинообразования. Содержание метгемоглобина у данной группы крыс было на 40,8% меньше, чем у контрольных животных.

Усиливающее действие глюкозы на эффективность глутаминовой кислоты при метгемоглобинообразовании побудило нас продолжать поиски в этом направлении и выяснить, как влияет глутаминовая кислота на процессы образования метгемоглобина на фоне различного содержания сахара в крови. В данных исследованиях в качестве метгемоглобинообразователя использовался солянокислый анилин в дозе 40 мг на 100 г веса подкожно. Введение крысам глутаминовой кислоты за 10 минут до введения анилина снижает метгемоглобинообразовательное действие последнего на 24,9%. Совместное введение крысам глутаминовой кислоты и глюкозы (500 мг на 100 г веса) приводит к повышению уровня сахара в крови на 94% при одновремен-

ном снижении содержания метгемоглобина в крови на 35,5% по сравнению с контрольными животными. Обратная картина наблюдается на фоне предварительно введенного инсулина (3 единицы на крысу). Уровень сахара в крови снижается на 46%, и соответственно падает эффективность глутаминовой кислоты. Снижение содержания метгемоглобина по отношению к контрольной группе крыс составляет лишь 17,9%.

Способность глюкозы усиливать эффективность глутаминовой кислоты при метгемоглобинообразовании говорит о тесной связи этих соединений в процессе торможения образования метгемоглобина в организме. В поисках тех сторон обмена, на которые действует и глюкоза и глутаминовая кислота, мы остановились на изучении содержания ионов калия в крови. Учитывая важную роль ионов калия в процессах метгемоглобинообразования (Маттис) и способность глутаминовой кислоты и глюкозы поддерживать и увеличивать содержание калия в клетке (Я. А. Эпштейн, Банашек, Кребс и соавт. и др.), предпринято изучение влияния глутаминовой кислоты на распределение калия и натрия в крови крыс при метгемоглобинообразовании. Определение калия и натрия в крови проводилось методом пламенной фотометрии.

Установлено, что введение глутаминовой кислоты здоровым крысам не вызывает статистически достоверного изменения содержания калия в плазме и эритроцитах. Наблюдается лишь понижение количества натрия в эритроцитах на 25,3%, в результате чего отношение натрия к калию в эритроцитах уменьшается. Метгемоглобинообразование при введении крысам нитрита натрия приводит к увеличению содержания калия в плазме на 14,2% без существенного изменения других показателей. Такое увеличение калия в плазме можно рассматривать как результат выхода калия из эритроцитов при образовании в них метгемоглобина. Введение на этом фоне глутаминовой кислоты, наряду с уменьшением количества метгемоглобина в крови, обеспечивает статистически достоверное уменьшение содержания натрия в эритроцитах на 24,5% и снижение натрий-калиевого коэффициента на 27,6%. Особенно выраженные изменения отмечены при одновременном введении крысам глюкозы и глутаминовой кислоты. Наряду со значительным торможением метгемоглобинообразования (на 36,8%) наблюдается повышение содержания калия в эритроцитах на 15,6% при одновременном снижении количества натрия на 34,2%, следствием чего является уменьшение отношения натрия к калию на 41,4% по сравне-

нию с контрольной группой крыс, получивших только нитрит натрия. Одновременное введение глютаминовой кислоты и глюкозы приводит также к снижению содержания калия в плазме на 12,1%, так что данный показатель становится близким к величинам, характерным для здоровых животных.

Полученные результаты позволяют считать, что ионы калия в эритроцитах являются одним из тех звеньев, через которые передается влияние глютаминовой кислоты на процессы образования метгемоглобина. Большая эффективность совместного введения глюкозы и глютаминовой кислоты при метгемоглинообразовании объясняется в известной мере их способностью значительно увеличивать количество калия и снижать содержание натрия в эритроцитах. Из других исследованных аминокислот, кроме глютаминовой, только аспарагиновая кислота обладает свойством тормозить процессы метгемоглинообразования. Это можно поставить в связь со способностью аспарагиновой кислоты также накапливать калий в клетке (Тернер и соавт.). Поскольку аспарагиновая кислота проявляет свое действие на калиевый обмен предварительно превратившись в глютаминовую кислоту, то и ее эффективность при метгемоглинообразовании значительно меньше, чем глютаминовой кислоты. Повышение содержания калия в эритроцитах повышает устойчивость гемоглобина, препятствует его превращению в метгемоглобин, но вряд ли может привести к восстановлению уже образовавшегося метгемоглобина. Вероятно, в этом одна из причин, почему глютаминовая кислота, препятствуя приросту метгемоглобина в крови, не восстанавливает его обратно в гемоглобин.

Приведенные результаты, отводя важную роль обмену углеводов и ионам калия в механизме тормозящего действия глютаминовой кислоты при метгемоглинообразовании, еще не раскрывают полностью этого сложного вопроса.

Способность глютаминовой кислоты тормозить процессы метгемоглинообразования обеспечивает увеличение в крови активного гемоглобина, способного связывать кислород, и тем самым улучшает дыхательную функцию крови при данной форме гемической гипоксии. Однако для более полной характеристики действия глютаминовой кислоты необходимо было получить представление о ее влиянии на состояние гемоглобина, не перешедшего в метгемоглобин.

Предпринятое для этой цели исследование газов крови в аппарате Баркрофта показало, что введение глютаминовой кислоты крысам, отравленным нитритом натрия, не только снижает

у них содержание метгемоглобина, но значительно увеличивает кислородную емкость крови. Причем полученное увеличение кислородной емкости крови (на 85,7%) нельзя было объяснить только одним уменьшением содержания метгемоглобина (на 23,9%) под влиянием глютаминовой кислоты. Эти данные позволяли предполагать, что введенная крысам глютаминовая кислота не только тормозит процессы метгемоглобинообразования, но оказывает влияние и на свойства гемоглобина, не перешедшего в метгемоглобин.

Более детальное изучение содержания газов в крови с помощью аппарата Ван Слайка показало, что под влиянием глютаминовой кислоты на 69,8% увеличивается содержание кислорода в крови крыс, отравленных нитритом натрия. Содержание метгемоглобина в крови снижается при этом на 22,8%. Степень насыщения крови кислородом увеличивается под влиянием глютаминовой кислоты на 38,4%. Учитывая, что степень насыщения характеризует только гемоглобин, способный связываться с кислородом, то есть гемоглобин, не перешедший в метгемоглобин, полученное повышение степени насыщения крови кислородом следует рассматривать как результат увеличения связывания кислорода гемоглобином под влиянием глютаминовой кислоты. Это означает, что глютаминовая кислота улучшает дыхательную функцию крови не только за счет торможения метгемоглобинообразования, но также за счет увеличения способности гемоглобина, не перешедшего в метгемоглобин, обратимо связывать кислород. Другие изученные показатели подтверждают этот вывод. Под влиянием глютаминовой кислоты дефицит кислорода в крови падает, то есть уменьшается количество гемоглобина, не связанного с кислородом. Содержание углекислого газа в крови крыс при введении глютаминовой кислоты несколько снижается.

Полученные результаты путем непосредственного определения содержания газов в крови подтверждают наблюдения других авторов (К. А. Согрина и Л. С. Галеева, Н. А. Удинцев и соавт.), показавших методом оксигемометрии увеличение степени насыщения крови кислородом и возрастание его потребления под влиянием глютаминовой кислоты.

Свойство глютаминовой кислоты увеличивать содержание кислорода и степень насыщения крови кислородом можно поставить в связь с увеличением содержания калия в эритроцитах под влиянием глютаминовой кислоты. Из литературы известно (Ууд), что снижение содержания калия в эритроцитах суще-

ственно нарушает транспорт кислорода кровью. Повышение содержания калия в эритроцитах при введении глютаминовой кислоты обеспечивает не только большую устойчивость гемоглобина к метгемоглобинообразователям, но также увеличивает связывание кислорода оставшимся гемоглобином.

Изучение содержания газов в крови позволило одновременно проверить точность колориметрического метода определения метгемоглобина и подтвердить тормозящее влияние глютаминовой кислоты на процессы метгемоглобинообразования более точным газометрическим анализом.

Полученные результаты о способности глютаминовой кислоты улучшать дыхательную функцию крови при гемической гипоксии, связанной с образованием метгемоглобина, позволяют рекомендовать ее в качестве средства для профилактики отравлений метгемоглобинообразователями. Предварительное введение глютаминовой кислоты или введение ее одновременно с метгемоглобинообразующим ядом облегчит течение отравления за счет уменьшения содержания метгемоглобина в крови, за счет улучшения функции оставшегося гемоглобина и снижения токсического действия яда на нервную систему. Отмеченный эффект, однако, проявляется только при введении глютаминовой кислоты до отравления или в первые моменты действия метгемоглобинообразователя, поскольку глютаминовая кислота не обладает способностью восстанавливать метгемоглобин в гемоглобин.

Известно, что даже после полного превращения метгемоглобина в гемоглобин самопроизвольно или под влиянием восстановителей (метиленовая синь, цистамин, витамины) проявления действия метгемоглобинообразующих ядов на организм не заканчиваются. Многие метгемоглобинообразователи по мнению Гейбнера обладают гемолитическим действием и, помимо образования метгемоглобина в крови, обеспечивают разрушение части эритроцитов. Кроме того, сам процесс образования метгемоглобина в эритроцитах снижает их осмотическую резистентность и приводит к гемолизу. Поэтому следствием отравления метгемоглобинообразователями нередко бывает анемия (И. Д. Макулова). Здесь гемическая гипоксия, вызванная образованием метгемоглобина, постепенно превращается в анемическую форму гемической гипоксии. Поэтому, получив данные о благоприятном влиянии глютаминовой кислоты в начальной стадии отравления метгемоглобинообразователями, мы решили испытать действие глютаминовой кислоты на последующие

стадии процесса, то есть на течение анемической формы гемической гипоксии. Изучение влияния глютаминовой кислоты на гемопоэз и синтез гемоглобина при анемиях имеет и самостоятельный интерес, учитывая распространенность патологических процессов, сопровождающихся малокровием.

Применение глютаминовой кислоты при различных заболеваниях не только улучшало течение основного страдания, но одновременно увеличивало содержание в крови гемоглобина и эритроцитов (И. Г. Беспалов и соавт., Т. Н. Волкова, Д. С. Гурович и И. Г. Беспалов, А. А. Кравченко и К. И. Плесков). Длительное введение кроликам глютаминовой кислоты увеличивало у них количество гемоглобина и эритроцитов в крови (А. А. Андреев, Хирон).

Эти краткие сведения из литературы свидетельствуют о том, что глютаминовая кислота увеличивает гемопоэз как у здоровых животных, так и у больных людей, страдающих различными заболеваниями. Однако при выраженной анемии глютаминовая кислота, насколько нам известно, ни в эксперименте, ни в клинике не применялась.

Проведенные в течение 20—25 дней наблюдения на кроликах с гемолитической фенилгидразиновой анемией показали, что длительное подкожное введение глютаминовой кислоты в дозе 0,5 г на 1 кг веса через день ускоряет возвращение к исходным величинам содержание эритроцитов и особенно гемоглобина. К концу исследования содержание гемоглобина у кроликов, которым вводилась глютаминовая кислота, было на 9,3—14,1%, а число эритроцитов на 12,6—13,7% больше, чем у контрольных животных. Под влиянием глютаминовой кислоты наблюдается увеличение цветного показателя, свидетельствующее о большем приросте гемоглобина, чем эритроцитов. Интенсивный прирост гемоглобина и эритроцитов сопровождается возникновением выраженного и длительного ретикулоцитоза. У кроликов, которым вводилась глютаминовая кислота, содержание ретикулоцитов в крови уже начиная с 8—9 дня и до конца опыта было на 31,5—131,9% больше, чем у контрольных.

Близкие результаты получены при введении глютаминовой кислоты кроликам с острой постгеморрагической анемией. Под влиянием глютаминовой кислоты быстрее происходил прирост гемоглобина и эритроцитов, наблюдался повышенный ретикулоцитоз. Таким образом, не только при гемолитической анемии, но и при анемии, вызванной однократным массивным крово-

пусканьем, глютаминовая кислота улучшает дыхательную функцию крови, способствуя быстрой ликвидации патологического процесса.

Механизм действия глютаминовой кислоты на гемопоэз и синтез гемоглобина при анемии пока еще не может быть объяснен полностью. Вероятнее всего глютаминовая кислота вызывает некоторое усиление разрушения эритроцитов, что наблюдала в своих исследованиях Т. Н. Волкова, а продукты распада эритроцитов усиливают эритропоэз. Такое представление согласуется с концепцией Я. Г. Ужанского, согласно которой продукты распада эритроцитов регулируют гемопоэз. Нельзя исключить и непосредственного влияния глютаминовой кислоты на новообразование гемоглобина. За это говорит значительное содержание глютаминовой кислоты в глобине (А. М. Чарный), ее участие в биосинтезе важнейших предшественников гема — гликокола и фумаровой кислоты, а также экспериментальное доказательство включения α -кетоглутаровой кислоты в структуру гема (Ристон). Наконец, стимулирующее влияние глютаминовой кислоты на регенерацию красной крови может проявляться через фолиевую кислоту, структурным компонентом которой она является, а также через нервную и эндокринную системы.

Полученные доказательства благоприятного влияния глютаминовой кислоты при гемолитической и постгеморрагической анемиях позволяют рекомендовать глютаминовую кислоту не только в начале отравления метгемоглобинообразователями, но и в поздней стадии процесса, когда проявляются последствия гемолиза крови. Если в первой стадии отравления глютаминовая кислота снижает метгемоглобинообразовательное действие яда, улучшает дыхательную функцию крови, снижает тяжесть гипоксии, то последующее применение глютаминовой кислоты способствует полной ликвидации патологических проявлений, восстанавливает содержание гемоглобина и эритроцитов до нормальных величин.

Установленное благоприятное влияние глютаминовой кислоты на дыхательную функцию крови при различных формах гемической гипоксии не может рассматриваться изолированно от ее способности влиять на тканевые обменные процессы в условиях гипоксии. Отмеченное в работах А. М. Генкина и Н. А. Удинцева свойство глютаминовой кислоты увеличивать потребление кислорода животными, находящимися в условиях гипоксии, способствовать сохранению энергетических ресурсов

организма и повышать активность ряда тканевых дыхательных ферментов ставит глютаминовую кислоту в число эффективных средств, повышающих устойчивость организма к гипоксии. Надо полагать, что и в условиях гемической гипоксии будет проявляться способность глютаминовой кислоты благоприятно влиять на течение тканевых обменных процессов.

С другой стороны, способность глютаминовой кислоты улучшать дыхательную функцию крови должна проявляться и при других формах гипоксии. Повышение содержания кислорода в крови в этих условиях обеспечивает его лучшее потребление тканями. Таким образом, эффективность глютаминовой кислоты при гипоксии и физической работе связана не только с улучшением обменных процессов в тканях, но также и с ее благоприятным влиянием на дыхательную функцию крови. Это является новым доказательством целесообразности использования глютаминовой кислоты при гипоксии.

Результаты экспериментальных исследований, проведенных на 384 крысах, 36 кроликах и 2 собаках, свидетельствуют, что глютаминовая кислота улучшает дыхательную функцию крови при различных формах гемической гипоксии.

ВЫВОДЫ

1. При гемической гипоксии, вызванной введением крысам нитрита натрия, глютаминовая кислота тормозит образование метгемоглобина в крови.

2. Тормозящее влияние глютаминовой кислоты на процессы метгемоглобинообразования установлено не только на крысах, но также в опытах на собаках и кроликах.

3. Способность глютаминовой кислоты тормозить процессы метгемоглобинообразования проявляется как в присутствии нитрита натрия, так и анилина, и сказывается не только в снижении уровня метгемоглобина в крови, но и в уменьшении токсического действия анилина на нервную систему и некотором уменьшении смертности при введении летальных доз яда.

4. Тормозящее влияние глютаминовой кислоты на процессы образования метгемоглобина не связано с ее непосредственным химическим взаимодействием с метгемоглобинообразователем.

5. Из исследованных аминокислот, кроме глютаминовой, только аспарагиновая кислота обладает некоторым тормозящим эффектом на процессы метгемоглобинообразования. Гликокол, лизин и триптофан такой способностью не обладают.

6. Способность глутаминовой кислоты тормозить процессы образования метгемоглобина тесно связана с углеводным обменом и зависит, в частности, от уровня сахара в крови: состояние гипергликемии усиливает тормозящее действие глутаминовой кислоты на процессы метгемоглобинообразования, а состояние гипогликемии уменьшает этот эффект.

7. Тормозящее влияние глутаминовой кислоты на процессы метгемоглобинообразования в известной мере опосредуется через обмен калия. Увеличивая содержание калия в эритроцитах, глутаминовая кислота тем самым может препятствовать превращению гемоглобина в метгемоглобин.

8. При гемической гипоксии, вызванной метгемоглобинообразователями, глутаминовая кислота не только тормозит образование метгемоглобина, но улучшает функцию оставшегося гемоглобина. Введение глутаминовой кислоты крысам, отравленным нитритом натрия, увеличивает в их крови содержание кислорода, степень насыщения гемоглобина кислородом и приводит к снижению дефицита кислорода.

9. При анемической форме гемической гипоксии у кроликов введение глутаминовой кислоты ускоряет прирост эритроцитов и гемоглобина и поддерживает повышенный ретикулоцитоз.

10. Стимулирующее влияние глутаминовой кислоты на процессы гемопоэза проявляется как при гемолитической фенилгидразиновой анемии, так и при острой постгеморрагической анемии.
