

УДК 616.831-005.4:599.323.4:615.451

А.І. Семененко¹, Б.О. Кондрацький², Ю.Ю. Кобеляцький³**ГЕМОДИНАМІКА ПРИ ШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ДЕЯКИХ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ**¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова²ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»³ДУ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"

Резюме. У дослідях на щурах з модельним гострим порушенням мозкового кровотоку (двобічна 20-хвилинна ішемія внутрішніх сонних артерій з подальшою реперфузією) встановлено, що уведення HAES-LX-5 % та волювену в дозі 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг добу) щодоби через кожні 12 год протягом семи діб супроводжувалося поліпшенням кровообігу по церебральних судинах ($p < 0,05$) порівняно з тваринами,

яких лікували 0,9 % розчином NaCl, а також у деякій мірі гальмуванням розвитку цереб्रोкардіального синдрому, що проявилось у стабілізації і відновленні артеріального і центрального венозного тиску.

Ключові слова: ішемія-реперфузія, HAES-LX-5 %, волювен, 0,9 % розчин NaCl.

Вступ. Основними принципами ведення хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом є відновлення кровотоку в зоні ішемії, підтримка метаболізму мозкової тканини і захист її від структурних уражень [3, 4]. Серед лікувальних заходів, що знижують імовірність розвитку ішемії головного мозку при ГПМК, великий інтерес приділяють впливу на центральну гемодинаміку. Серед останніх важливе місце займає проблема інфузійної терапії. Вибір інфузійної терапії при захворюваннях і ушкодженнях головного мозку є однією з найбільш складних проблем у комплексі консервативного лікування цих хворих [2, 10].

Мета дослідження. Охарактеризувати вплив волювену та HAES-LX-5% (зареєстрований в Україні в 2013 році під назвою Гекотон) у порівнянні з 0,9 % розчином NaCl на стан церебральної гемодинаміки на моделі ГПМК.

Матеріал і методи. Досліди проведено на 35 білих щурах-самцях масою 160-170 г, які перебували у стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з "Загальними принципами роботи на тваринах", затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 26.02.2006 р. Експериментальну модель ішемії-реперфузії (ІР) створювали шляхом накладення кліпс на обидві внутрішні сонні артерії під пропофоловим наркозом (60 мг/кг) протягом 20 хв [7]. Розчини HAES-LX-5 % та волювен вводили внутрішньовенно в дозі по 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу). Перше уведення проводили через 30 хв після ГПМК і далі щодоби через кожні 12 год упродовж семи діб. Як референс-препарат застосовували 0,9 % розчин NaCl в аналогічній дозі і в тому ж режимі. Тварини групи контрольної патології не отримували жодної терапії (ГПМК без лікування).

Кровоопостачання головного мозку в щурів вивчали за допомогою ультразвукового флоуметра T-106 (Transonik Systems Inc., США). Під наркозом (пропофол, 60 мг/кг в/в) на загальну сонну

артерію накладали датчик, після стабілізації об'ємної швидкості мозкового кровообігу (ОШМК) визначали її вихідний рівень. Реєстрацію кровообігу проводили в динаміці після реперфузії: перший раз через 30 хв після початку терапії, а далі відповідно на 12 год, 24 год, 4-ту та 7-му добу. Артеріальний тиск (АТ) у стегновій артерії визначали з допомогою датчика Pressure Transducer [5]. Показник ЦВТ вимірювали шляхом приєднання до канюлі катетера системи для в/в інфузії довжиною 5 см, яка заповнювалася 0,9 % розчином NaCl [9]. Показник центрального венозного тиску (ЦВТ) виражали в мм водного стовпа і оцінювали по висоті рівня рідини в системі. Нульовим рівнем служила lig. inguinalis (пупартова зв'язка).

Статистичну значимість міжгрупових відмінностей визначали за критерієм t Стьюдента, внутрішньогрупових – по парних критеріях Вілкоксона. Відмінності показників вважали вірними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані результати нашого експерименту стосовно церебральної гемодинаміки у щурів з ГПМК (табл. 1) збігаються з даними клінічних спостережень хворих на ішемічний інсульт, яким проводили ревазуляризаційну терапію, що ускладнилась формуванням синдрому невідновленого кровотоку (no-reflow) [6]. При застосуванні волювену та HAES-LX-5% базальне кровопостачання головного мозку щурів вже після одноразової інфузії було значно кращим від тварин групи контрольної патології (відповідно на 81,3 % і 84,4 %, $p < 0,05$). У подальшому, протягом першої доби реперфузії кровообіг у загальній сонній артерії на тлі волювену був меншим від вихідного рівня лише на 17,8 % (12 год) та 14,8 % (24 год), а при застосуванні HAES-LX-5% відповідно на 16,3 % та 12,5 %, що суттєво краще, ніж у групі контрольної патології та в щурів з ГПМК, яким проводили інфузію 0,9% розчином NaCl ($p < 0,05$).

Порівнюючи волювен та HAES-LX-5% з впливом 0,9 % розчину NaCl на тлі ГПМК, з'ясувалось, що вже на 1-шу добу експерименту волю-

вен та HAES-LX-5% достовірно покращували кровообіг у загальній сонній артерії. Так, на тлі застосування волювену ОШМК був кращим порівняно з групою IP+0,9 % NaCl відповідно на 46,1 % (30 хв), 107,5 % (12 год), 74,1 % (24 год). Подібною була динаміка ОШМК на тлі терапії HAES-LX-5% – відповідно кровотік був кращим – на 48,6 % (30 хв), 110,7 % (12 год), 78,4 % (24 год). На 4-ту та 7-му добу експериментальна терапія ГПМК розчинами волювену та HAES-LX-5% супроводжувалася вірогідно меншим порушенням ОШМК відносно щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl відповідно на 38,5 % і 27,7 % для волювену та 40,3 % і 30,4 % для HAES-LX-5% ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що на тлі уведення волювену та HAES-LX-5% спостерігалось поступове зростання показника ОШМК, який наприкінці спостереження практично сягнув вихідного рівня (-8,9 % та -6,7 % відповідно на 7-му добу). Вірогідні відмінності кровопостачання мозку між групами, що отримували волювен та HAES-LX-5%, відсутні.

Як відомо, одним із факторів забезпечення нормального кровопостачання головного мозку у постреперфузійний період є стан центральної гемодинаміки [1, 6, 8]. Ми дослідили вплив роз-

чинів волювену та HAES-LX-5% на показники АТ та ЦВТ, результати наведено в табл. 2-3.

Проведене дослідження показало, що у групі контрольної патології постреканалізаційний період (30 хв) супроводжується не тільки значним зниженням ОШМК, а й суттєвим погіршенням центральної гемодинаміки та мікроциркуляції, на що вказувало вірогідне зменшення рівнів АТ та ЦВТ відносно вихідних рівнів у середньому на 47,4 та 29,3 %. Тобто, 40-хвилинна двобічна ішемія-реперфузія у щурів без фармакологічної корекції супроводжується не тільки розвитком синдрому невідновленого кровотоку (no-reflow), а й за рахунок тяжкої церебральної ішемії та втрати центрального коригувального впливу головного мозку на основні вітальні функції, що призводить до розвитку гострої судинної недостатності. Останнє, у свою чергу, ще більше погіршує перебіг церебральної ішемії [1, 6].

Інфузійна терапія щурів у постреперфузійний період розчинами волювену та HAES-LX-5% не тільки сприяла покращенню церебральної гемодинаміки, а й перешкоджала зниженню рівнів АТ, ЦВТ.

Так, на тлі застосування волювену АТ знизився відносно вихідних показників лише на 9,3 %

Таблиця 1

Динаміка кровообігу в загальній сонній артерії щурів з ішемією-реперфузією (IP) на тлі лікувального уведення 0,9 % р-ну NaCl, волювену та HAES-LX-5 % (M±m, n=7)

Час спостереження	Дослідні групи			
	IP без лікування (контрольна патологія)	IP+0,9% NaCl	IP+ волювен	IP + HAES-LX-5%
Вихідний стан, мл/хв				
–	7,86±0,18	7,83±0,25	7,75±0,14	7,73±0,21
Ішемія 40 хв із подальшою реперфузією				
30 хв	3,20±0,17 ^{&} (-59,3 %)	3,97±0,21 ^{*&} (-49,3 %) [+24,1 %]	5,80±0,28 ^{*#&} (-25,2 %) [+81,3 %] {+46,1 %}	5,90±0,3 ^{*#&} (-23,7 %) [+84,4 %] {+48,6 %}
12 год	2,66±0,09 ^{&} (-66,2 %)	3,07±0,17 ^{*&} (-60,8 %) [+15,4 %]	6,37±0,17 ^{*#&} (-17,8 %) [+139,5 %] {+107,5 %}	6,47±0,22 ^{*#&} (-16,3 %) [+143,2 %] {+110,7 %}
24 год	2,47±0,12 ^{&} (-68,6 %)	3,79±0,15 ^{*&} (-51,6 %) [+53,4 %]	6,60±0,14 ^{*#&} (-14,8 %) [+167,2 %] {+74,1 %}	6,76±0,24 ^{*#&} (-12,5 %) [+173,7 %] {+78,4 %}
4-та доба	3,14±0,08 ^{&} (-60,0 %)	5,01±0,17 ^{*&} (-36,0 %) [+59,5 %]	6,94±0,16 ^{*#&} (-10,4 %) [+121,0 %] {+38,5 %}	7,03±0,19 ^{*#&} (-9,1 %) [+123,9 %] {+40,3 %}
7-ма доба	4,54±0,18 ^{&} (-42,2 %)	5,53±0,14 ^{*&} (-29,4 %) [+21,8 %]	7,06±0,16 ^{*#&} (-8,9 %) [+55,5 %] {+27,7 %}	7,21±0,21 ^{*#&} (-6,7 %) [+58,8 %] {+30,4 %}

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно показника групи контрольної патології у відповідний термін ГПМК; # – $p < 0,05$ відносно показника у групі тварин на тлі терапії 0,9% розчином NaCl у відповідний термін ГПМК; & – $p < 0,05$ відносно вихідного рівня; () – % зміни відповідного показника відносно вихідного рівня; [] – % зміни відносно показника в групі контролю; { } – % зміни відносно показника в групі з 0,9 % розчином NaCl

Таблиця 2

Динаміка артеріального тиску у щурів з ішемією-реперфузією ІР) на тлі лікувального уведення 0,9 % р-ну NaCl, волювену та HAES-LX-5% (M±m, n=7)

Час спостереження	Дослідні групи			
	ІР без лікування (контрольна патологія)	ІР+0,9 % NaCl	ІР+ волювен	ІР + HAES-LX-5%
Вихідний стан, мм рт.ст				
–	111,43±2,56	108,58±3,05	115,00±1,67	112,86±1,61
Ішемія 40 хв із подальшою реперфузією				
30 хв	58,57±2,56 ^{&} (-47,4 %)	64,29±1,84 ^{&} (-40,8 %) [+9,7 %]	104,29±2,18 ^{*#&} (-9,3 %) [+78,1 %] {+62,2 %}	106,43±1,94 ^{*#&} (-5,7 %) [+81,7 %] {+65,5 %}
12 год	56,43±2,82 ^{&} (-49,3 %)	61,43±2,28 ^{&} (-43,4 %) [+8,8 %]	105,71±2,48 ^{*#&} (-8,1 %) [+87,3 %] {+72,1 %}	111,43±0,10 [#] (-1,2 %) [+97,5 %] {+81,4 %}
24 год	55,00±3,55 ^{&} (-50,6 %)	56,43±1,94 ^{&} (-48,0 %) [+2,6 %]	109,29±2,99 [#] (-4,9 %) [+98,7 %] {+93,7 %}	112,14±1,99 [#] (-0,6 %) [+103,9 %] {+98,7 %}
4-та доба	69,29±3,42 ^{&} (-37,8 %)	75,00±1,66 ^{&} (-30,9 %) [+8,2 %]	114,29±1,84 [#] (-0,6 %) [+64,9 %] {+52,4 %}	112,14±1,61 [#] (-0,6 %) [+61,8 %] {+49,5 %}
7-ма доба	77,86±1,99 ^{&} (-30,1 %)	87,86±2,85 ^{*&} (-19,1 %) [+12,8 %]	115,03±1,27 [#] (0 %) [+47,7 %] {+30,9 %}	112,14±1,61 [#] (-0,6 %) [+44,0 %] {+27,6 %}

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно показника групи контрольної патології у відповідний термін ГПМК; # – $p < 0,05$ відносно показника у групі тварин на тлі терапії 0,9 % розчином NaCl у відповідний термін ГПМК; & – $p < 0,05$ відносно показника у групі тварин на тлі терапії розчином волювену у відповідний термін ГПМК; () – % зміни відповідного показника відносно вихідного рівня; [] – % зміни відносно показника в групі контролю; { } – % зміни відносно показника в групі з 0,9 % розчином NaCl

(30 хв спостереження) та 8,1 % (12 год) ($p < 0,05$). У наступні терміни спостереження АТ достовірно не відрізнявся від вихідного показника. На тлі терапії розчином HAES-LX-5% АТ лише на 30 хв був вірогідно нижчим за фоновий рівень (– 5,7 %), у подальшому цей показник не відрізнявся від вихідного стану (табл. 2).

Слід відмітити, що експериментальна терапія ГПМК розчинами волювену та HAES-LX-5 % викликала більш позитивний вплив на АТ, ніж терапія 0,9 % розчином NaCl протягом всіх термінів спостереження. Так, на тлі застосування волювену та HAES-LX-5 % АТ покращувався порівняно з групою тварин, що отримували 0,9 % NaCl відповідно на 62,2 та 65,5 % (30 хв), 72,1 та 81,4 % (12 год), 93,7 та 98,7 % (24 год). У подальшому, незважаючи на тенденцію до деякого покращення рівня АТ на тлі застосування 0,9 % розчину NaCl, терапія волювену та HAES-LX-5 % достовірно переважала групу щурів, що отримували фізіологічний розчин NaCl (на 52,4 та 49,5 % (4-та доба); 30,9 та 27,6 % (7-ма доба) відповідно).

Не менш показовою була динаміка ЦВТ (табл. 3). Встановлено, що уведення розчинів

волювену та HAES-LX-5% достовірно покращувало динаміку ЦВТ порівняно з групою тварин, які отримували 0,9% розчин NaCl, у всі терміни спостереження відповідно на 24,3 та 26,3 % (30 хв), 37,6 та 39,8 % (12 год), 48,4 та 51,5 % (24 год). Слід підкреслити, що рівень ЦВТ на тлі терапевтичного застосування волювену та HAES-LX-5% упродовж усього терміну спостереження достовірно не відрізнявся від вихідних значень. Це може свідчити про відносну нормалізацію авторегуляції мозкового кровообігу на тлі ГПМК, достатній об'єм циркулюючої крові, адекватний венозний відтік крові, незмінену скоротливу здатність правого шлуночка та відсутність перевантаження правих відділів серця при застосуванні препаратів волювену та HAES-LX-5% у дозі по 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу).

Таким чином, інфузійна терапія щурів з моделлю ІР у басейні внутрішніх сонних артерій розчинами волювен та HAES-LX-5% супроводжувалася відновленням кровотоку по церебральних судинах. Отримані дані вказують на реалізацію церебропротекторного ефекту при застосуванні досліджуваних розчинів.

Таблиця 3

Динаміка центрального венозного тиску у щурів з ішемією-реперфузією (ІР) на тлі лікувального введення 0,9% р-ну NaCl, волювену та HAES-LX-5% (M±m, n=7)

Час спостереження	Дослідні групи			
	ІР без лікування (контрольна патологія)	ІР+0,9 % NaCl	ІР+ волювен	ІР + HAES-LX-5%
Вихідний стан, мм.Н ₂ Ост.				
–	72,71±1,58	73,14±1,91	73,00±1,81	72,71±2,46
Ішемія 40 хв із подальшою реперфузією				
30 хв	51,43±2,18 ^{&} (-29,3 %)	58,00±1,88 ^{&*} (-20,7 %) [+12,8 %]	72,14±2,11 ^{*#} (-1,2 %) [+40,3 %] {+24,3 %}	73,29±2,43 ^{*#} (+0,8 %) [+42,5 %] {+26,3 %}
12 год	50,14±2,33 ^{&} (-31,0 %)	53,14±1,28 ^{&} (-27,34 %) [+5,9 %]	73,14±1,96 ^{*#} (+0,2 %) [+45,8 %] {+37,6 %}	74,29±2,57 ^{*#} (+2,2 %) [+48,1 %] {+39,8 %}
24 год	50,43±1,96 ^{&} (-30,6 %)	49,86±1,28 ^{&} (-31,8 %) [-1,1 %]	74,00±1,96 ^{*#} (+1,4 %) [+46,7 %] {+48,4 %}	75,57±2,56 ^{*#} (+3,9 %) [+49,8 %] {+51,5 %}
4-та доба	54,57±1,81 ^{&} (-24,9 %)	57,00±1,11 ^{&} (-22,0 %) [+4,4 %]	73,85±1,91 ^{*#} (+1,2 %) [+35,3 %] {+29,5 %}	75,71±2,68 ^{*#} (+4,1 %) [+38,7 %] {+32,8 %}
7-ма доба	56,57±1,39 ^{&} (-22,2 %)	61,71±1,20 ^{&*} (-15,6 %) [+9,1 %]	72,43±2,01 ^{*#} (-0,8 %) [+28,0 %] {+17,3 %}	75,43±2,83 ^{*#} (+3,7 %) [+33,3 %] {+22,2 %}

Примітка. * – p<0,05 відносно показника групи контрольної патології у відповідний термін ГПМК; # – p<0,05 відносно показника у групі тварин на тлі терапії 0,9 % розчином NaCl у відповідний термін ГПМК; () – % зміни відповідного показника відносно вихідного рівня; [] – % зміни відносно показника в групі контролю; { } – % зміни відносно показника в групі з 0,9 % розчином NaCl

Висновки

1. Терапевтичне введення щурам розчину HAES-LX-5% подібно до волювену в постреперфузійний період моделі церебральної ішемії стимулює мозковий кровотік у басейні сонної артерії, що може бути одним із провідних механізмів їх захисної дії.

2. Експериментальне застосування волювену та HAES-LX-5% в умовах гострого порушення мозкового кровообігу гальмувало розвиток цереб्रोкардіального синдрому, що проявилось у стабілізації та відновленні атеріального тиску та центрального венозного тиску, а також перешкоджало формуванню дихальної недостатності та порушень мікроциркуляції (p<0,05).

Перспективи подальших досліджень. Терапевтичний ефект, який був отриманий в експерименті від інфузійної терапії розчинами HAES-LX-5% та волювену, є підставою для більш поглибленого вивчення їх захисної дії на головний мозок при ГПМК.

Література

1. Дубенко О.Е. Инсульт и кардиальная дисфункция / О. Е. Дубенко, И. А. Ракова // Мед. неотложных состояний. – 2011. – № 1-2 (32-33). – С. 124-133.
2. Карзин А. В. Особенности инфузионной терапии при острых заболеваниях и повреждениях головного моз-

га, сопровождающихся внутричерепными кровоизлияниями: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37; 14.00.28 / Карзин Алексей Владимирович. – М., 2003. – 129 с.

3. Пасічник Г.П. Гемангіокорекція при гострому порушенні мозкового кровообігу з використанням препарату рефортан плюс / Г.П. Пасічник, Ю.М. Мартинчук, О.М. Яблуновський // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 4. – С. 38-41.
4. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008). Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO // Практ. ангиол. – 2008. – № 4. – С. 9-23.
5. Терапевтична ефективність вінборону при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / Г.І. Степанюк, А.В. Дьякова, Н.І. Волощук [та ін.]. // Ліки. – 2002. – № 5-6. – С. 59-62.
6. Трошин В.Д. Неотложная кардионеврология / В.Д. Трошин, Н.Н. Бровков. – М: Медицинское информационное агенство, 2010. – 672 с.
7. Ходаковский А.А. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов – характеристика модели «ишемия-реперфузия». Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта / А.А. Ходаковски, Л.И. Маринич, А.В. Багауры // Врач-аспирант. – 2013. – № 3 (58). – С. 69-76.
8. Целуйко В.И. Тромболитическая терапия / В.И. Целуйко, Н.Е. Мишук // Ліки України. – 2010. – № 8 (144). – С. 8-14.

9. Юлиу Шуте. Шок. Терминология и классификации. Шоковая клетка. Патопфизиология и лечение / Юлиу Шуте, Траян Бэндице, Атанасиу Кафрице. – Бухарест, 1981. – 515 с.
10. James D. Geyer. A practical approach. / James D. Geyer, Camilo R. Gomez. Stroke. – Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 361 p.

ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕКОТОРЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

А.И. Семененко¹, Б.А. Кондрацкий², Ю.Ю. Кобеляцкий³

Резюме. В опытах на крысах с модельным острым нарушением мозгового кровотока (двусторонняя 20-минутная ишемия внутренних сонных артерий с последующей реперфузией) установлено, что введение HAES-LX-5% и волювена в дозе 2,5 мл/кг 2 раза/день (5,0 мл/кг сутки) ежедневно через каждые 12 ч в течение семи суток сопровождалось улучшением кровообращения по церебральным сосудам ($p < 0,05$) по сравнению с животными, которых лечили 0,9 % раствором NaCl, а также в некоторой степени торможением развития цереброкardiaльного синдрома, что проявилось в стабилизации и восстановлении артериального и центрального венозного давления.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия, HAES-LX-5 %, волювен, 0,9 % раствор NaCl.

HEMODYNAMICS IN ISCHEMIA-REPERFUSION OF RAT'S BRAIN IN APPLYING SOME INFUSION SOLUTIONS

A.I. Semenenko¹, B.A. Kondratskyi², Y.Y. Kobeliatskyi³

Abstract. In experiments on rats with modeled apoplectic attack (bilateral 20-minutes ischemia of the internal carotid arteries with further reperfusion), was established that the administration of HAES-LX-5% and Voluven at a dose of 2,5 ml/kg 2 times a day (5,0 mL/kg per day), every day, every 12 hours during the 7 days was accompanied by improved blood circulation in cerebral vessels ($p < 0,05$) compared with animals treated with 0,9% NaCl solution and also to some extent inhibits the development of cerebrocardiac syndrome which manifested in the stabilization and restoration of arterial and central venous pressure.

Key words: ischemia-reperfusion, HAES-LX-5 %, voluven, 0,9% solution of NaCl.

1 –National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsa)

2 –State Institution "Institute of blood pathology and transfusion medicine of Ukraine" (Lviv)

3 –State Institution "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine" (Dnipropetrovsk)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 127-131

Надійшла до редакції 20.05.2014 року