

Порівняльна оцінка терапевтичної дії різних інфузійних розчинів на показники кислотно-лужної рівноваги крові щурів з гострою церебральною ішемією

Однією з головних складових лікування в умовах гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом є можливість запобігати розвитку та нівелювати прояви порушень кислотно-лужної рівноваги (КЛР), які завжди супроводжують тяжкий інсульт [5, 7]. Вплив препаратів із церебропротекторною активністю на зміни в гомеостазі, зокрема КЛР, сприяє збереженню цілісності нейронів, унаслідок чого зменшується зона пенумбри та відновлюється морфофункціональна активність нервової тканини [2, 7, 8]. Серед лікувальних заходів, що знижують імовірність розвитку ішемії головного мозку під час ГПМК, важливе місце посідає інфузійна терапія, вибір якої – одна з найбільш складних проблем у комплексі консервативного лікування [1, 8].

Із огляду на наведене вище, значний інтерес становить вивчення впливу окремого курсового лікування інфузійними розчинами різного складу на динаміку показників кислотно-лужної рівноваги венозної крові щурів.

Мега дослідження. На моделі ішемічного постреперфузійного пошкодження головного мозку у щурів охарактеризувати вплив колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5% (зареєстрований в Україні 2013 р. під назвою Гекотон), колоїдно-ізоосмолярного розчину волювен та ізоосмолярного 0,9 % розчину NaCl на показники кислотно-лужної рівноваги венозної крові щурів. Дослідження є фрагментом комплексного вивчення впливу різних інфузійних розчинів на перебіг ГПМК за ішемічним типом.

Матеріали і методи дослідження. Досліди проведені на 35 білих щурах-самцях масою 160–170 г, які перебували в стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з “Загальними принципами роботи на тваринах”, затвердженими I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та законом України “Про захист тварин від жорстокого поводження” від 26.02.2006 р. Експериментальну модель ішемії-реперфузії (ІР) створювали накладанням кліпс на обидві внутрішні сонні артерії під пропофоловим наркозом (60 мг/кг) упродовж 20 хв [4]. Тварин розподілено на п’ять груп. Інфузійні розчини 0,9 % NaCl, HAES-LX-5% та волювен вводили внутрішньовенно у катетеризовану стегнову вену по 2,5 мл/кг двічі на день (5 мл/кг на добу). Перше введення проводили через 30 хв після ІР і далі щодоби через кожні 12 год впродовж 7 діб. Контрольні групи комплектували інтактних щурів і тварин з ІР без лікування.

Кров із вени для моніторингу КЛР отримували прямою візуальною пункцією. Пунктат ($V = 0,4\text{--}0,5$ мл) у шприці з гепарином (0,05 мл)

поміщали в термос із льодом ($t = 3-4^{\circ}\text{C}$). Дослідження КЛР проводили протягом 15 хв від часу пункції на апараті мікро-Аступ фірми "Medica Easy Stat USA". Основні досліджувані показники: рН, pCO_2 – парціальний тиск CO_2 ; pO_2 – парціальний тиск O_2 ; АВ – істинний бікарбонат; SB – стандартний бікарбонат; BE – дефіцит буферних основ.

Отримані результати опрацьовували за допомогою програми StatPlus 2009 із використанням парного критерію Вілкоксона. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показало, що терапевтичне застосування жодного розчину не супроводжувалось відновленням рівня рН в гострий період ГПМК до початкових показників. Однак проведена інфузійна терапія сприяла зниженню рівня ацидозу, хоча подібні позитивні зміни були виражені в різних групах різною мірою (див. таблицю).

Як бачимо з отриманих даних, найбільш ефективним є застосування розчину HAES-LX-5%, який за ступенем відновлення показника рН до фонового рівня статистично зіставний із групою тварин, яким вводили волювен, та вірогідно переважав інфузію 0,9% розчину NaCl (концентрація іонів водню в венозній крові вища на 0,07 одиниці). Інфузійна терапія усіма розчинами зумовила достовірне покращення досліджуваного показника порівняно з 4-ю добою ГПМК, що, зважаючи на відсутність компенсаторних змін у групі контрольної патології, вказує на обумовленість цього ефекту саме їх коригувальною дією на порушений кислотно-лужний баланс. Слід зауважити, що рН крові – величина постійна і коливання цього показника лише на 0,2 одиниці в будь-який бік може призвести до деструктивних змін у нейронах (індукція процесів нейронекрозу, нейроаптозу, перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків, апоптозу і т. ін.) [3,6].

Дослідження дихальної складової змішаного ацидозу (pCO_2) в постреперфузійний період ГПМК показало недостовірне підвищення рівня pCO_2 при застосуванні інфузії 0,9% розчину NaCl (у середньому на 13,4 % на 4-ту добу). Терапевтичне застосування розчину HAES-LX-5% сприяло підтриманню постійного майже незмінного рівня pCO_2 (недостовірні коливання відносно інтактних тварин) упродовж усього періоду спостереження. На відміну від HAES-LX-5%, дія волювену упродовж усього дослідження була подібною до ефекту 0,9% розчину NaCl (підвищення pCO_2 в середньому на 12,0 % ($p > 0,05$)).

Аналіз змін pO_2 показав, що у групі тварин із церебральною ІР на тлі лікування 0,9% розчином NaCl наявне недостовірне порівняно з іншими групами тварин зменшення залишкового кисню у венозній крові в середньому на 15,4 % (4-та доба) та на 17,2 % (7-ма доба), що свідчить про його надмірну утилізацію, як компенсаторний прояв унаслідок розвитку клітинної гіпоксії. Такі зміни можна пояснити помірною гемодилуцією в разі застосуванні 0,9% розчину NaCl у постреперфузійному періоді ішемічного інсульту. Отримані результати свідчать, що застосування у постреперфузійному періоді 0,9% розчину NaCl, на відміну від HAES-LX-5% та волювену, призводить до зниження pO_2 , що може бути підґрунтям для формування гіпоксичного набряку мозку.

Терапевтична інфузія щурам з ГПМК певною мірою сприяла нормалізації рівня інших досліджуваних показників, хоча за ступенем корекції вони мали певні відмінності. Так, на відміну від інфузійного забезпечення щурів з модельною постреперфузійною церебральною ішемією 0,9 % розчином NaCl, застосування волювену, а більшою мірою HAES-LX-5%, сприяло більш повноцінному й адекватному відновленню балансу буферних основ. Станом на 4-ту добу експерименту на тлі інфузії HAES-LX-5% рівні істинного (AB) та стандартного бікарбонату (SB) достовірно не відрізнялись від фонових показників, причому за спроможністю коригувати рівень SB розчин HAES-LX-5% переважав

Динаміка показників кислотно-лужної рівноваги у венозній крові щурів у постереперфузійний період гострої церебральної ішемії на тлі інфузійної терапії 0,9% розчином NaCl, волюеном та HAES-LX-5% (M ± m, n = 7)

Групи тварин	pH	pCO ₂ , мм рт.ст.	pO ₂ , мм рт.ст.	AB, ммоль/л	SB, ммоль/л	BE, ммоль/л
Інтактні тварини	7,394 ± 0,014	44,0 ± 2,9	46,0 ± 3,4	27,6 ± 1,3	25,9 ± 1,0	1,9 ± 1,2
4-та доба						
ІР без лікування (контрольна патологія)	7,145 ± 0,011*	53,3 ± 5,1 (+20,5%)	45,0 ± 5,0 (-2,2%)	18,2 ± 1,5 (-34,1%)*	14,7 ± 0,8 (-43,2%)*	-7,5 ± 3,5 (-494,7%)*
ІР+0,9% розчин NaCl	7,246 ± 0,017*#	49,9 ± 3,0 (+13,4%) [-6,4%]	38,9 ± 1,4 (-15,4%) [-13,6%]	21,6 ± 0,9 (-21,7%) [+18,7%]*	19,1 ± 0,6 (-26,25%) [+29,9%]*#	-6,2 ± 0,8 (-426,3%) [+17,3%]*#
ІР + волюен	7,284 ± 0,012*#	49,3 ± 1,7 (+12,0%) [-7,5%] {-1,2%}	42,4 ± 1,6 (-7,8%) [-5,8%] {+8,9%}	23,5 ± 1,2 (-14,9%) [+29,1%] {+8,8%}*#	21,3 ± 0,9 (-17,8%) [+44,9%] {+11,5%}*#	-3,8 ± 1,2 (-300,0%) [+49,3%] {+38,7%}*#
ІР + HAES-LX-5%	7,315 ± 0,017*#^	46,1 ± 4,4 (+4,8%) [-13,5%] {-7,6%}	44,6 ± 3,2 (-3,0%) [-0,9%] {+14,6%}	23,6 ± 2,3 (-14,5%) [+29,7%] {+9,2%}#	22,8 ± 1,7 (-12,0%) [+55,1%] {+19,3%}#^	-2,1 ± 2,2 (-210,5%) [+72,0%] {+66,1%}*#
7-ма доба						
ІР без лікування (контрольна патологія)	7,217 ± 0,021*°	49,7 ± 2,3 (+12,5%)	47,4 ± 2,5 (+3,0%)	20,2 ± 0,7 (-26,8%)	17,5 ± 0,5 (-32,4%)	-8,7 ± 0,6 (-557,9%)*
ІР + 0,9% розчин NaCl	7,345 ± 0,017*#°	45,2 ± 1,7 (+2,7%) [-9,1%]	38,1 ± 2,3 (-17,2%) [-19,6%]#	24,8 ± 1,3 (-10,1%) [+22,7%]#	23,3 ± 1,1 (-10,0%) [+33,1%]#	-1,3 ± 1,4 (-168,4%) [+85,0%]*#
ІР + волюен	7,349 ± 0,028#°	45,1 ± 2,0 (+2,5%) [-9,3%] {-0,2%}	46,3 ± 2,0 (+0,7%) [-2,3%] {+21,5%}^	24,2 ± 1,2 (+0,9%) [+19,8%] {-2,4%}#	24,0 ± 0,5 (-7,3%) [+37,1%] {+3,0%}#°	-1,8 ± 1,3 (-194,7%) [+79,3%] {-38,4%}*
ІР + HAES-LX-5%	7,399 ± 0,008#°	42,1 ± 2,1 (-4,3%) [-15,3%] {-6,8%}#°	49,7 ± 2,5 (+8,0%) [+4,9%] {+30,4%}^	26,0 ± 1,0 (-5,8%) [+28,7%] {+4,8%}#	25,2 ± 0,6 (-2,7%) [+44,0] {+8,1%}#	0,8 ± 0,8 (-57,9%) [+109,2%] {+161,5%}#^

Примітки: * - p < 0,05 відносно інтактних тварин; # - p < 0,05 відносно групи контрольної патології; ^ - p < 0,05 відносно розчину 0,9% NaCl; ° - p < 0,05 із відповідним показником відносно 4-ї доби; () - відносно показника інтактних щурів; [] - відносно показника контрольної патології; { } - відносно терапії 0,9% розчином NaCl.

застосування 0,9% NaCl в середньому забезпечення щурів з модельною постреперфузійною церебральною ішемією 0,9% розчином NaCl, застосування во на 19,3 % ($p < 0,05$). У цей же час волювен не відновлював буферні основи до рівня інтактних тварин та не мав достовірних переваг над 0,9% розчином NaCl.

Продовження інфузійної терапії досліджуваними розчинами до 7 днів показало подальшу позитивну динаміку рівнів буферних основ порівняно з 4-ю добою.

Порівнюючи ефективність волювену та HAES-LX-5%, можна зазначити, що за здатністю відновлювати показники стандартного та істинного бікарбонатів до значень у інтактних тварин обидва розчини зіставляються, проте, на відміну від першого, HAES-LX-5% переважав 0,9% NaCl за показником дефіциту буферних основ. Загалом жоден із досліджуваних препаратів не сприяв повній ліквідації дефіциту буферних основ, однак лише на тлі HAES-LX-5% рівні цього показника набували позитивних значень.

Таким чином, результати моніторингу основних маркерів КЛР у венозній крові в постереперфузійний період гострої церебральної ішемії показали, що серед досліджуваних розчинів, обраних для корекції порушень кислотно-основного гомеостазу найбільш повної деескалації змішаного ацидозу в умовах патології вдалось досягнути при курсовій інфузії HAES-LX-5%.

Висновки. Лікування щурів із модельною церебральною ішемією розчинами HAES-LX-5% та волювеном порівняно з 0,9% розчином NaCl зумовлює зменшення проявів змішаного ацидозу ($p < 0,05$). Застосування у постереперфузійному періоді 0,9% розчину NaCl, на відміну від HAES-LX-5% та волювену, має негативну тенденцію до зниження pO_2 упродовж усього періоду спостереження, що може бути підґрунтям для формування гіпоксичного набряку мозку.

За здатністю до відновлення показників стандартного та істинного бікарбонатів до значень у інтактних тварин обидва колоїдні розчини волювен та HAES-LX-5% зіставні, проте HAES-LX-5% переважав волювен та 0,9% NaCl за показником дефіциту буферних основ.

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

Рекомендовано до друку комісією з біоетики

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карзин А.В. Особенности инфузионной терапии при острых заболеваниях и повреждениях головного мозга, сопровождающихся внутричерепными кровоизлияниями: дис. ... канд. мед. наук : спец. 4.00.37; 14.00.28 – Карзин Алексей Владимирович. – М., 2003. – 129 с. (*Karzin A.V. Features of infusion therapy for acute diseases and injuries of the brain, accompanied by intracranial hemorrhages: the dis. ... candidate of medical sciences: 14.00.37; 14.00.28 – Karzin Alexey Vladimirovich. – M., 2003. – 129 p.*)
2. Рациональная нейропротекция – И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник [и др.]. – Донецк : Изд. Дом Заславский, 2009. – 261 с. (*Rational neuroprotection – I. Belenichev, V. Chernij, Ju. Kolesnik [et al.]. – Doneck : Izd. Dom Zaslavskij, 2009. – 261 p.*)
3. Трошин В.Д. Неотложная кардионеврология / В.Д. Трошин, Н.Н. Бровков – М : Медицинское информационное агентство, 2010. – 672 с. (*Troshin V., Brovkov N. Emergency cardioneurology – V. Troshin, N. Brovkov – M. : Medical Informational Agency, 2010. – 672 p.*)
4. Ходаковский А.А. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов – характеристика модели «ишемия–реперфузия». Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта – А.А. Ходаковский, Л.И. Маринич, О.В. Багаури /– Врач-аспирант. – 2013. – № 3 (58). – С. 69–76 (*Khodakovskiy A. Peculiarities of formation of postreperfusion neuronal damage – characteristic of model "ischemia-reperfusion". Recent trends and perspectives of development of modern cerebroprotective treatment of ischemic stroke / A. Khodakovskiy, L. Marinich, O. Bagauri // Vrach-aspirant. – 2013. – N 3 (58). – P. 69–76*).
5. Ходаківський О.А. Вплив курсової

експериментальної терапії адемолом (сполукою ЮК-1) на динаміку показників кислотно-лужної рівноваги в ішемізованому головному мозку / О. А. Ходаківський // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 787–790. (*Khodakivskiy O. Effect of experimental therapy with Ademol (compound UK-1) on the dynamics of indicators of acid-base balance in the ischemic brain / O. Khodakivskiy // Visnik morfologii. – 2010. – T. 16, N 4. – P. 787–790.*) 6. Ходаківський О. Порівняльна оцінка ефективності адемолу та мексидолу в ранній період гострої церебральної ішемії в монгольських піщанок за показниками кислотно-лужної рівноваги / О.А. Ходаківський, І.Г. Степанюк, Ю.В. Короткий // Тези доп. 4-го нац. з'їзду фармакологів України, м. Київ, 10–12 жовт., 2011 р.). – К., 2011. – С. 333–334. (*Khodakivskiy O. Comparative evaluation of the effectiveness of Ademol and Meksydol in the early period of acute cerebral ischemia in mongolian gerbils on indicators of acid-base balance / O. Khodakivskiy, G. Stepanyuk, Yu. Korotkiy // IV th. national Congress of pharmacologists of Ukraine (Kyiv city, 10–12 October 2011). Theses. – K., 2011 – P. 333–334.*) 7. Шведський В.В. Ефективність діакамфу гідрохлориду при експериментальному гострому порушенні мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т.11, вип. 3 (35). – С. 84–88 (*Shvedskyy V. Efficacy of diacamph hydrochloride in experimental acute cerebrovascular accident on the background of diabetes / V. Shvedskyy, S. Shtrygol, S. Merzlikin // Aktualni problemy suchasnoi medycyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatologichnoi akademii. – 2011. – T.11, N 3 (35). – P. 84–88.*) 8. James D. Geyer. Stroke. A practical approach. / James D. Geyer, Camilo R. Gomez. – Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 361 p.

Стаття надійшла до редколегії 25.09.14

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗНЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ КРОВИ КРЫС С ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

**А.И. СЕМЕНЕНКО¹, Б.А. КОНДРАЦКИЙ², Ю.Ю. КОБЕЛЯЦКИЙ³,
А.В. ШЕРЕМЕТА⁴, С.А. МОСКАЛЁВ⁴**

¹Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова

²ГУ „Институт патологии крови и трансфузионной медицины”

НАМН Украины, г. Львов

³ГУ „Днепропетровская медицинская академия” МЗ Украины

⁴КЗ „Винницкая областная психоневрологическая больница
им. академика А.И. Ющенко”

В исследованиях на крысах изучали влияние применения растворов: изосмолярного 0,9% NaCl, коллоидно-изосмолярного волювена и коллоидно-гиперосмолярного HAES-LX-5% на показатели кислотно-щелочного равновесия крови крыс при экспериментальной ишемии-реперфузии головного мозга (двусторонняя 20-минутная ишемия внутренних сонных артерий с последующей реперфузией). Установлено, что лечение крыс растворами HAES-LX-5% и волювеном по сравнению с 0,9% раствором NaCl приводит к уменьшению проявлений смешанного ацидоза ($p < 0,05$).

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

COMPARATIVE EVALUATION OF THERAPEUTIC ACTION OF DIFFERENT INFUSION SOLUTIONS ON INDICATORS OF ACID-BASE BALANCE OF BLOOD IN RATS WITH ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

**A. SEMENENKO¹, B. KONDRATSKYI², YU. KOBELYATSKYI³,
A. SHEREMETA⁴, S. MOSKALOV⁴**

¹Pirogov Vinnytsia National Medical University

²SE „Institute of blood pathology and transfusion medicine of NAMS of Ukraine”, Lviv

³SE „Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry Health of Ukraine”

⁴MI „Yushchenko Vinnytsia Regional Psychoneurological Hospital”

Infusion therapy takes an important place among therapeutic measures that reduce the chance of developing cerebral ischemia in acute cerebrovascular accident. Choice of the therapy is one of the most difficult problems in the complex conservative treatment

of these patients. Great interest presents the study of the influence of separate course of therapy infusion solutions of different composition on the dynamics of acid-base balance (ABB) indicators of rat venous blood.

Materials and methods. Experiments were conducted on 35 white male rats. The experimental model of ischemia-reperfusion (IR) was created by blending of clips on both internal carotid arteries during propofol anesthesia (60 mg/kg) for 20 min. The animals were divided into 5 groups. Infusion solutions of 0,9 % NaCl, HAES-LX-5 % and Voluven were injected intravenously in catheterized femoral vein at 2,5 ml/kg 2 times/day (5 ml/kg per day). The first introduction was performed 30 min after IR and then daily every 12 hours for 7 days. The control group consisted of intact rats and untreated animals with IR. Blood from a vein for monitoring ABB was received by direct visual puncture. The study of ABB was carried out on the machine micro-Astup of „Medical Easy Stat USA” firm. Main indicators were studied: pH, pCO₂ – partial pressure of CO₂; pO₂ – partial pressure of O₂; AB – a true bicarbonate; SB – standard bicarbonate; BE – deficit of buffer bases.

Results and discussion. The conducted study found that therapeutic use of any of the solutions was not accompanied by the restoration of the pH level in the acute phase of CVA to benchmarks. However the conducted infusion therapy contributed to reducing acidosis, although these improvements were expressed in different groups to different degrees. Comparing the effectiveness of Voluven and HAES-LX-5 % it can be noted that for the ability to restore indicators of standard and true bicarbonate to the values in intact animals both solutions are comparable, but unlike the first, HAES-LX-5 % dominated by 0,9 % NaCl in terms of deficit buffer bases. In general none of the studied drugs contribute to the full elimination of the of buffer systems deficit however against only HAES-LX-5% levels of this indicator acquire positive values.

Treatment of rats with a model of cerebral ischemia with solutions HAES-LX-5 % and Voluven compared with 0,9 % NaCl solution leads to reduction of mixed acidosis manifestations ($p < 0,05$). Application in the postreperfusion period of 0,9 % NaCl solution unlike HAES-LX-5 % and Voluven has negative tendency to reduce the pO₂ throughout the observation period which could be a basis for the formation of hypoxic brain edema. So the results of the monitoring showed that among the studied solutions the most complete de-escalation of mixed acidosis in terms of pathology managed to achieve in the course of infusion HAES-LX-5 %.

Key words: ischemia-reperfusion injury of the brain, acid-base balance, normal saline, Voluven, HAES-LX-5 %.