

О. М. Важнича, Р. В. Луценко, Н. О. Власенко, Н. М. Дев'яткіна

Ефекти сукцинатовмісного препарату та його комбінації з колоїдним інфузійним розчином при експериментальній терапії крововтрати

Полтавський державний медичний університет

Ключові слова: мексидол, полівінілпіролідон, гостра крововтрата, гази крові, електроліти, пероксидне окиснення ліпідів

Травматичні ушкодження призводять до щорічної смерті мільйонів людей у всьому світі, викликаючи кожну з десяти смертей [1]. Неконтрольована кровотеча є основною причиною смерті серед тяжко травмованих пацієнтів і хворих, які потребують великих хірургічних втручань [2]. Уникненню фатальних наслідків сприяють заходи, що допомагають своєчасно ідентифікувати джерела кровотечі з наступною мінімізацією крововтрати, відновленням тканинної перфузії та досягненням гемодинамічної стабільності [3]. Стратегія лікування гострої крововтрати базується на сучасних уявленнях про її патогенез, які свідчать про роль не тільки анемічного синдрому, а й гіпоксії, коагулопатії, порушень мікроциркуляції, поліорганної недостатності [4, 5]. У комплексному лікуванні крововтрати застосовують інфузійну терапію розчинами кристалолідів і колоїдів [6]. Хоча при виборі колоїдних розчинів перевагу надають препаратам гідроксиетилкрохмалю та желатину [7], розчин полівінілпіролідону низькомолекулярного (Гемодез-Н), який зменшує сладжування еритроцитів, поліпшує мікроциркуляцію та кровообіг у нирках, зв'язує токсини, також може бути використаний при геморагічному

шоці [8]. Хоча протоколи надання медичної допомоги при масивній крововтраті не посилаються на застосування антиоксидантів/антигіпоксантів, існують докази користі від застосування в критичних станах сукцинатовмісних препаратів, зокрема, мексидолу (етилметилгідроксипіридину сукцинату) [9–11].

Мексидол покращує дихання мітохондрій та енергетичний статус клітини, відновлює процеси в циклі Кребса, підвищуючи інтенсивність окисного фосфорилування та синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), пригнічує пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), підвищує активність глутатіонпероксидази, знижує активність індукцибельної NO-синтази, здатний зв'язувати супероксидний аніон-радикал, має виражений мембранопротекторний ефект, що проявляється в здатності стабілізувати мембранні структури клітин крові (еритроцитів і тромбоцитів) [12]. Для прояву антигіпоксичної активності важливою є наявність у структурі мексидолу сукцинату, який є субстратом для підвищення енергетичного обміну в клітині. Відомо, що сукцинат активує специфічний сукцинатний рецептор SUCNR1/GPR91 і через цей механізм реалізує свою сигнальну функцію, яка полягає в активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що індукують мітохондріогенез [13]. При гіпоксії важливим компонентом механізму дії мексидолу є його вплив на транскрипційні фактори Nrf2 та

HIF-1, що сприяє захисту клітин від впливу вільних радикалів і підвищенню експресії генів, які забезпечують адаптацію клітини до нестачі кисню та активують еритропоєз (HIF-1) [14, 15]. Це робить актуальним експериментальні дослідження з фармакодинаміки мексидолу та його комбінацій з іншими засобами за умов гострої крововтрати.

Мета дослідження – вивчити вплив мексидолу, Гемодезу-Н та їхню комбіновану дію на газів, електроліти та ПОЛ крові при гострій крововтраті в лабораторних тварин.

Матеріали та методи. Експерименти були проведені на 28 білих статевозрілих щурах-самцях. Вони були виконані з дотриманням принципів біоетики відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (м. Страсбург, 1986 р.) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ і не викликали заперечень комісії з біоетики Полтавського державного медичного університету. Крововтрату моделювали, забираючи кров з серця щурів (25 % її циркулюючої кількості, що становило 2,2–2,5 мл залежно від маси тварини) під ефірним наркозом у хірургічній стадії [16]. Субстанцію мексидолу (етилметилгідроксипіридину сукцинат) (ТОВ НВФ Мікрохім, Україна) застосовували в ефективній дозі 100 мг/кг маси тіла, попередньо розчинивши її в 0,9 % розчині натрію хлориду. Гемодез-Н (6 % розчин полівінілпіролідону низькомолекулярного у водно-іонному середовищі) (ТОВ Новофарм-Біосинтез, Україна) використовували в дозі 5 мл/кг. При вивченні комбінованої дії препаратів субстанцію мексидолу розчиняли у Гемодезі-Н таким чином, щоб дози кожного компоненту відповідали вищевказаним. Розчини

препаратів вводили інтраперитонеально відразу після втрати крові в об'ємі, що залежав від маси тварини і був не менше ніж 1 мл. Щурам з групи «контрольна патологія» таким самим чином вводили розчинник. Оскільки йдеться про комбіновану дію відомих препаратів при синдромі гострої крововтрати, за якого не існує еталонної фармакотерапії, будь-який референс-препарат не використовували.

Кров для аналізу одержували під ефірним наркозом пункцією лівого шлуночка серця під час торакотомії через 3 год після крововтрати. У ній визначали парціальний тиск вуглекислого газу ($p\text{CO}_2$) та кисню ($p\text{O}_2$), насичення гемоглобіну киснем (% $s\text{O}_2$), об'ємну концентрацію кисню ($ct\text{O}_2$), водневий показник (pH), вміст бікарбонату (HCO_3^-), іонів натрію (Na^+), калію (K^+) і кальцію (Ca^{2+}) за допомогою аналізатора газів та електролітів крові ОПТИ ССА-TS (ОПТИ Medical Systems Inc., США) [17].

Про рівень ПОЛ судили з вмісту його проміжних продуктів, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [18]. Вміст ТБК-активних продуктів (ТБКАП) виражали в мкмоль/мл еритроцитарної маси, яку одержували з крові осадженням і відмиванням еритроцитів. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за кінетикою автоокиснення адреналіну й виражали в одиницях активності (од. акт.), приймаючи за 1 од. акт. здатність ферменту гальмувати реакцію на 50 % [19].

Цифрові дані обробляли за стандартними програмами Statistica for Windows 8.0, оцінюючи вірогідність різниці між групами за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з апостеріорним тестом Fisher LSD.

Результати та їх обговорення. Через 3 год після вилучення крові з

введенням розчинника рСО₂ знаходився на рівні інтактного контролю (табл. 1). На фоні корекції крововтрати мексидолом і за комбінованої дії цього засобу з Гемодезом-Н рСО₂ у крові зменшувався в 1,2 разу (р < 0,005) порівняно з контрольною патологією. Сам Гемодез-Н змін рСО₂ не викликав.

За крововтрати з введенням розчинника рО₂ був таким самим, як в інтактних тварин. Зростання цього показника в 1,6 разу спостерігалось за введення мексидолу (р < 0,001) та його поєднання з Гемодезом-Н (р < 0,001) порівняно з контрольною патологією. При окремому введенні Гемодезу-Н вірогідних змін рО₂ у крові не відмічалось.

Насичення гемоглобіну киснем (% sO₂) після крововтрати з введенням розчинника було на рівні інтактного контролю. Показник не змінювався при введенні Гемодезу-Н. Водночас у разі застосування мексидолу та його комбінації з Гемодезом-Н реєструвалося збільшення даного показника в 1,2 разу (р < 0,05) порівняно з контрольною патологією.

Показник сtO₂ знижувався через 3 год після крововтрати з введенням розчинника в 1,8 разу (р < 0,001)

порівняно з таким в інтактних тварин. Обидва досліджувані препарати та їхня комбінація підвищували сtO₂ в 1,5 разу (р < 0,001) порівняно з контрольною патологією.

Усі параметри газів крові, за винятком сtO₂, на фоні комбінованої дії препаратів вірогідно (р < 0,001) відрізнялися від аналогічних при окремому застосуванні Гемодезу-Н, більшою мірою наближуючись до нормалізації.

Зміни електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги через 3 год від моменту крововтрати характеризувалися зниженням концентрації Na⁺ та підвищенням вмісту K⁺ у крові порівняно з інтактним контролем (табл. 2).

Під впливом мексидолу відбувалося зростання рН за відсутності інших змін порівняно з контрольною патологією. У разі корекції крововтрати Гемодезом-Н знижувався вміст K⁺ (р < 0,001) і зростав вміст Ca²⁺ (р < 0,05). Комбінована дія препаратів викликала збільшення рН (р < 0,05) і не впливала на інші досліджувані показники порівняно з такими за крововтрати з введенням розчинника.

Зіставлення ефектів комбінації мексидолу і Гемодезу-Н з дією окремо

Таблиця 1

Параметри газів крові через 3 год після гострої крововтрати та за впливу мексидолу, Гемодезу-Н та їхньої комбінації (M ± t)

Група тварин	рСО ₂ , мм рт. ст.	рО ₂ , мм рт. ст.	sO ₂ , %	сtO ₂ , мл/дл
Інтактні (n = 7)	42,0 ± 2,4	67,0 ± 8,1	89,7 ± 3,7	17,9 ± 1,0
Крововтрата + розчинник (n = 5)	47,9 ± 2,6	62,0 ± 6,1	81,8 ± 5,8	10,1 ± 0,6*
Крововтрата + мексидол (n = 5)	36,6 ± 1,2 [#]	94,0 ± 7,9* [#]	95,5 ± 1,9 [#]	13,9 ± 0,6* [#]
Крововтрата + Гемодез-Н (n = 5)	49,6 ± 1,1	51,6 ± 1,2	83,9 ± 1,5	13,3 ± 1,2* [#]
Крововтрата + мексидол + Гемодез-Н (n = 6)	36,4 ± 1,6 ^{#, ^}	96,2 ± 2,6* ^{#, ^}	98,1 ± 2,7 ^{#, ^}	14,0 ± 0,4* [#]

Примітка. *р < 0,05 порівняно з інтактними тваринами; [#]р < 0,05 порівняно з крововтратою з введенням розчинника; [^]р < 0,05 порівняно з крововтратою з введенням Гемодезу-Н; n – кількість тварин у групі.

Електроліти крові та показник рН через 3 год після гострої крововтрати та за впливу мексидолу, Гемодезу-Н та їхньої комбінації (M ± m)

Група тварин	рН	Na ⁺ , ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Ca ²⁺ , ммоль/л	HCO ₃ ⁻ , ммоль/л
Інтактні (n = 7)	7,41 ± 0,01	139,0 ± 0,3	3,2 ± 0,1	1,0 ± 0,01	26,9 ± 0,9
Крововтрата + розчинник (n = 5)	7,37 ± 0,03	135,4 ± 1,0*	3,7 ± 0,1*	0,97 ± 0,02	27,5 ± 0,6
Крововтрата + мексидол (n = 5)	7,43 ± 0,01#	136,9 ± 0,9*	3,9 ± 0,2*	0,95 ± 0,02	26,5 ± 0,6
Крововтрата + Гемодез-Н (n = 5)	7,37 ± 0,01	137,2 ± 0,6*	2,9 ± 0,1#	1,04 ± 0,03#	28,7 ± 0,4*
Крововтрата + мексидол + Гемодез-Н (n = 6)	7,45 ± 0,03#, ^	135,5 ± 0,4*, ^	3,4 ± 0,2^	0,95 ± 0,03	25,1 ± 1,3^

Примітка. Тут і в табл. 3: *p < 0,05 порівняно з інтактними тваринами; #p < 0,05 порівняно з крововтратою з введенням розчинника; ^p < 0,05 порівняно з крововтратою з введенням Гемодезу-Н; ^p < 0,05 порівняно з крововтратою з введенням мексидолу; n – кількість тварин у групі.

введеного мексидолу виявило, що вміст K⁺ був нижчий (p < 0,05) за такий при застосуванні самого цього засобу. Водночас комбінована дія препаратів мала відмінності й від ефектів окремо взятого Гемодезу-Н: рН крові був вищим (p < 0,001), стандартний бікарбонат – нижчим (p < 0,05) порівняно з такими за введення самого лише колоїдного розчину. За комбінованої дії вміст натрію та кальцію демонстрував тенденцію до зниження (p < 0,1), а вміст калію – до підвищення (p < 0,1) проти аналогічних показників при окремому застосуванні Гемодезу-Н.

Втрата крові характеризувалась різким зростанням вмісту проміжних продуктів ПОЛ в еритроцитах у 3,8

разу (p < 0,001) порівняно з інтактними тваринами (табл. 3). Мексидол і Гемодез-Н нормалізували вміст ТБКАП в еритроцитах (p < 0,001). При цьому ефект від комбінованого застосування був найвираженіший: вміст ТБКАП у цій групі тварин був нижчий у 8,3 разу не тільки за контрольну патологію (p < 0,001), а й за інтактний контроль у 2,2 разу (p < 0,02) та показник з корекцією крововтрати окремо Гемодезом-Н у 2,1 разу (p < 0,01).

Активність СОД у тварин з контрольною патологією перебувала на рівні інтактного контролю. Введення поодиночі мексидолу або Гемодезу-Н викликало підвищення активності цього ключового антиоксидантного

Таблиця 3

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність супероксиддисмутази в еритроцитах через 3 год після гострої крововтрати та за впливу мексидолу, Гемодезу-Н та їхньої комбінації (M ± m)

Група тварин	ТБКАП, мкмоль/мл	СОД, од. акт.
Інтактні (n = 7)	19,29 ± 3,14	1,09 ± 0,06
Крововтрата + розчинник (n = 5)	71,86 ± 6,22*	1,03 ± 0,04
Крововтрата + мексидол (n = 5)	13,65 ± 2,76#	1,24 ± 0,05#
Крововтрата + Гемодез-Н (n = 5)	18,21 ± 2,12#	1,20 ± 0,04#
Крововтрата + мексидол + Гемодез-Н (n = 6)	8,72 ± 1,99*, #, ^	1,25 ± 0,02*, #

ферменту в еритроцитах ($p < 0,02$ та $p < 0,05$ відповідно). Одночасне застосування обох препаратів збільшувало порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$) активність СОД у тому самому ступені, що й кожен препарат окремо.

Як показали проведені дослідження, крововтрата в білих щурів через 3 год після вилучення 25 % циркулюючої крові не викликала змін pCO_2 , pO_2 та % sO_2 , що може пояснюватись високим адаптаційним потенціалом цих лабораторних тварин за даної ситуації [11]. Водночас зменшення stO_2 могло бути прямим наслідком втрати еритроцитів і зменшення глобулярного об'єму крові. Воно також могло свідчити про порушення зв'язування кисню в еритроцитах за рахунок активації вільнорадикальних процесів і ПОЛ, що було виявлено нами. Вочевидь останнє, принаймні частково, пояснює й зміни концентрації натрію та калію в крові як результат порушення транспорту цих іонів у мембранах еритроцитів.

Введення Гемодезу-Н підвищувало stO_2 , імовірно, внаслідок зменшення сладжування еритроцитів і збільшення глобулярного об'єму крові. Зниження цим препаратом вмісту K^+ могло пояснюватись його протективним ефектом стосовно мембран еритроцитів, що запобігало втраті цих іонів. Зростання вмісту Ca^{2+} під впливом Гемодезу-Н вочевидь зумовлюється зменшенням явищ коагулопатії, під час розвитку якої витрачаються іони кальцію, і (або) посиленням компенсаторного виходу Ca^{2+} з депо (кісткової тканини). Не виключено, що певну роль відіграє й наявність зазначених іонів у складі Гемодезу-Н.

Застосування сукцинатовмісного антиоксиданту мексидолу викликало

більше зрушень серед досліджуваних параметрів порівняно з попереднім препаратом. Зростання pO_2 , % sO_2 і stO_2 й зниження pCO_2 під дією цього засобу може пояснюватись поліпшенням вентиляційно-перфузійного співвідношення, що базується на прискореному відновленні загальної кількості еритроцитів і гемоглобіну в крові [11, 20], а також на запобіганні ушкоджуючій дії оксидативного стресу, який супроводжує крововтрату, на мембрани еритроцитів і клітин епітелію альвеол. На можливість такого ефекту мексидолу за інших обставин, пов'язаних з інфекцією, вказує [12]. За цих обставин підвищення рН вочевидь свідчить на користь здатності мексидолу як сукцинатовмісної сполуки підтримувати енергетику клітини та утилізацію лактату [21].

Одночасне введення мексидолу та Гемодезу-Н викликало ті самі ефекти, що й окреме введення самого антиоксиданту, стосовно газів і рН крові, а також вмісту ТВКАП й активності СОД в еритроцитах, причому зрушення нормалізуючого характеру для більшості проаналізованих параметрів, за винятком вмісту натрію та бікарбонату, були виражені яскравіше порівняно з введенням самого колоїдного розчину, а вплив на вміст K^+ у крові та ТВКАП в еритроцитах – порівняно з введенням самого антиоксиданту. Це підтверджує міркування про необхідність включення антиоксидантів/антигіпоксантів, зокрема, мексидолу, до схем лікування гострої крововтрати поряд з інфузійними розчинами. Вочевидь вони можуть бути успішно комбіновані з детоксикаційною інфузійною терапією й у разі інших невідкладних станів, наприклад, зумовлених COVID-19, як це пропонує [12].

Висновки

1. Через 3 год після гострої крововтрати в щурів зменшується об'ємна концентрація кисню ctO_2 , вміст натрію та підвищується вміст калію в крові на фоні посилення ПОЛ в еритроцитах.
2. Гемодез-Н (5 мл/кг) за крововтрати підвищує показник ctO_2 , вміст Ca^{2+} та знижує K^+ у крові, що відбувається разом з гальмуванням ПОЛ і підвищенням активності СОД в еритроцитах.
3. Мексидол (100 мг/кг) через 3 год після гострої крововтрати поліпшує всі показники газів крові, нормалізує рН і зменшує рівень ПОЛ в еритроцитах.
4. За гострої крововтрати комбінована дія Гемодезу-Н і мексидолу в тих самих дозах сприяє збереженню всіх позитивних ефектів, що притаманні самому антиоксиданту, і посилює вплив на вміст K^+ у крові та ТВКАП в еритроцитах.
5. Результати дослідження свідчать про доцільність вивчення інших сукцинатовмісних сполук, зокрема, реамберину, та їхніх комбінацій з розчинами колоїдів при експериментальній гострій крововтраті.

Конфлікт інтересів відсутній.

1. G. B. D. causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017. V. 390 (10100). P. 1151–1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9).
2. Пшениснов К. В., Александрович Ю. С. Массивная кровопотеря в педиатрической практике. *Гематология и трансфузиология*. 2020. Т. 65, № 1. С. 70–86. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-70-86>.
3. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. D. R. Spahn, B. Bouillon, V. Cerny et al. *Crit Care*. 2019. V. 23, № 98. <https://doi.org/1186/s13054-019-2347-3>.
4. О патогенезе синдрома острой кровопотери. А. Г. Васильев, Н. В. Хайцев, А. Л. Балашов и др. *Педиатр*. 2019. Т. 10, № 3. С. 93–100. <https://doi.org/10.17816/PED10393-100>.
5. Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Реаниматология*. 2016. Т. 12, № 2. С. 66–89. <https://doi.org/10.15360/1813597795201652566589>.
6. Closed-loop and decision-assist guided fluid therapy of human hemorrhage. G. Hundeshagen, G. C. Kramer, N. M. Ribeiro et al. *Crit Care Med*. 2017. V. 45 (10). P. e1068–e1074. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002593>.
7. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов. Е. В. Григорьев, К. М. Лебединский, А. В. Щеголев и др. *Анестезиология и реаниматология*. 2020. № 1. С. 5–14. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/anestesiolog/2020/1/downloads/ru/1020175632020011005>.
8. Видаль. Справочник лекарственных средств. Гемодез-Н. Дата обновления 2020.04.14. URL: https://www.vidal.ru/drugs/haemodex-n__18079.
9. Кирова Ю. И., Германова Э. Л. Новые аспекты энерготропного действия мексидола. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018. Т. 62, № 4. С. 42–46. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.36-40>.
10. Зарубина И. В. Метаболическая коррекция полиорганной недостаточности в раннем периоде травматического токсикоза. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012. Т. 10, № 4. С. 3–15. <https://doi.org/10.17816/RCF1043-15>.
11. Коррекция показателей системы крови, дыхательной и сердечно-сосудистой систем белых крыс при острой массивной кровопотере сукцинатсодержащими препаратами. А. Г. Васильев, Н. В. Хайцев, А. Л. Балашов и др. *Российские биомедицинские исследования*. 2019. Т. 4, № 4. С. 17–28. <https://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-pokazateley-sistemy-krovi-dyhatelnoy-i-serdechno-sosudistoy-sistem-belyh-krysh-pri-ostroy-massivnoy-krovopotere>.
12. Воронина Т. А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 18, № 2. С. 97–102. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>.
13. Zhang L., Wang H. Targeting the NF-E2-related factor 2 pathway: a novel strategy for traumatic brain injury. *Mol. Neurobiol*. 2018. V. 55 (2). P. 1773–1785. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0456-z>.

14. Влияние мексидола на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии. Е. А. Якушева, П. Ю. Мильников, И. В. Черных, А. В. Шулькин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018. Т. 118 (5). С. 63–67. <https://doi.org/10.17116/jnevro.20181186163-67>.
15. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1, в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. Е. А. Якушева, П. Ю. Мильников, И. В. Черных, А. В. Шулькин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 10. С. 62–66. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101>.
16. Parasuraman S., Raveendran R., Kesavan R. Blood sample collection in small laboratory animals. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2010. V. 1 (2). P. 87–93. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.72350>.
17. Hasan A. Handbook of blood gas / Acid–Base Interpretation. London: Springer-Verlag, 2009. 362 p.
18. Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии*. 1987. Т. 33, № 1. С. 118–122.
19. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии*. 1999. Т. 45, № 3. С. 263–272.
20. Власенко Н. О., Важнича О. М. Вплив 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату на регенераторну реакцію еритроноу при гострій кровотраті. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 181–185. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2013.1.2339>.
21. Влияние мексидола на физическую работоспособность и уровень лактата в крови крыс в условиях световых десинхронозов. Т. А. Замощина, А. А. Гостюхина, К. В. Зайцев и др. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018. Т. 118, № 11. С. 82–86. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811811182>.

О. М. Важнича, Р. В. Луценко, Н. О. Власенко, Н. М. Дев'яткіна
Ефекти сукцинатовмісного препарату та його комбінації з колоїдним інфузійним розчином при експериментальній терапії кровотрати

Стратегія лікування гострої кровотрати базується на сучасних уявленнях про її патогенез, який включає як анемічний синдром, так і гіпоксію, коагулопатію, порушення мікроциркуляції, поліорганну недостатність. З огляду на це інфузійний розчин «Гемодез-Н» може бути використаний при геморагічному шоці. Також існують докази корисності при кровотраті сукцинатовмісних препаратів, зокрема, мексидолу, однак поєднана дія цих засобів раніше не досліджувалась.

Мета дослідження – вивчити вплив мексидолу, Гемодезу-Н та їхню комбіновану дію на газу, електrolіти та ліпопероксидацію в крові при гострій кровотраті в лабораторних тварин.

Експерименти проведені на 28 білих щурах-самцях. Кровотрату моделювали пункцією серця щурів під ефірним наркозом. Мексидол (100 мг/кг), Гемодез-Н (5 мл/кг) або їхню комбінацію в тих самих дозах вводили інтраперитонеально відразу після кровотрати. Щурам з контрольною патологією ін'єкціювали розчинник. Через 3 год після кровотрати в крові з лівого шлуночка серця визначали парціальний тиск вуглекислого газу (рCO₂) та кисню (рO₂), насичення гемоглобіну киснем (% sO₂), об'ємну концентрацію кисню (ctO₂), водневий показник (pH), вміст бікарбонату (HCO₃⁻), іонів натрію (Na⁺), калію (K⁺) і кальцію (Ca²⁺). Оцінювали вміст продуктів, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБКАП), та активність супероксиддисмутазы (СОД) в еритроцитах. Результати обробляли за програмами Statistica for Windows 8.0, використовуючи однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з апостеріорним тестом Fisher LSD.

Після кровотрати з введенням розчинника рCO₂, рO₂ та % sO₂ знаходилися на рівні інтактного контролю, а ctO₂ знижувався. При корекції кровотрати мексидолом та його комбінацією з Гемодезом-Н рCO₂ зменшувався в 1,2 разу, а рO₂ зростав у 1,6 разу. Реєструвалося збільшення % sO₂ порівняно з контрольною патологією. Обидва досліджувані препарати та їхня комбінація підвищували ctO₂ в 1,5 разу. Кровотрата характеризувалася зниженням концентрації Na⁺ та підвищенням вмісту K⁺ у крові без змін інших електrolітів і pH. Під впливом мексидолу відбувалося зростання pH. Під дією Гемодезу-Н знижувався вміст K⁺ і зростав вміст Ca²⁺. Комбінована дія препаратів викликала збільшення pH і не впливала на решту електrolітів. Втрата крові спричиняла накопичення ТБКАП в еритроцитах у 3,8 разу без змін активності СОД порівняно з інтактними тваринами. Мексидол і Гемодез-Н нормалізували вміст ТБКАП, а їхній комбінований ефект був найвиразнішим. Введення поодиночі мексидолу або Гемодезу-Н викликало підвищення активності СОД, а одночасне застосування обох препаратів збільшувало активність СОД у тому самому ступені, що й кожен препарат окремо.

Отже, за гострої кровотрати комбінована дія Гемодезу-Н і мексидолу зберігає всі позитивні ефекти, притаманні самому антиоксиданту, посилює вплив на вміст K⁺ у крові і ТБКАП в еритроцитах. Це підтверджує необхідність включення сукцинатовмісних засобів, зокрема мексидолу, до схем лікування гострої кровотрати поряд з кровозамінними розчинами.

Ключові слова: мексидол, полівінілпіролідон, гостра кровотрата, газу крові, електrolіти, пероксидне окиснення ліпідів

Е. М. Важничая, Р. В. Луценко, Н. А. Власенко, Н. Н. Девяткина
Эффекты сукцинатсодержащего препарата и его комбинации с коллоидным инфузионным раствором при экспериментальной терапии кровопотери

Стратегия лечения острой кровопотери базируется на современных представлениях о ее патогенезе, включающем как анемический синдром, так и гипоксию, коагулопатию, нарушение микроциркуляции, полиорганную недостаточность. Учитывая это, инфузионный раствор «Гемодез-Н» может быть использован при геморрагическом шоке. Также существуют доказательства пользы при кровопотере сукцинатсодержащих препаратов, в частности мексидола, однако совместное действие этих средств ранее не исследовалось.

Цель исследования – изучить влияние мексидола, Гемодеза-Н и их комбинированное действие на газы, электролиты и липопероксидацию в крови при острой кровопотере у лабораторных животных.

Эксперименты проведены на 28 белых крысах-самцах. Кровопотерю моделировали пункцией сердца крыс под эфирным наркозом. Мексидол (100 мг/кг), Гемодез-Н (5 мл/кг) или их комбинация в тех же дозах вводили интраперитонеально сразу после кровопотери. Крысам с контрольной патологией инъецировали растворитель. Через 3 ч после кровопотери в крови из левого желудочка сердца определяли парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) и кислорода ($p\text{O}_2$), насыщение гемоглобина кислородом (% $s\text{O}_2$), объемную концентрацию кислорода ($ct\text{O}_2$), водородный показатель (pH), содержание бикарбоната (HCO_3^-), ионов натрия (Na^+), калия (K^+) и кальция (Ca^{2+}). Оценивали содержание продуктов, которые реагируют с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБКАП), и активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах. Результаты обрабатывали по программам Statistica for Windows 8.0, используя однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным тестом Fisher LSD.

После кровопотери с введением растворителя $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ и % $s\text{O}_2$ находились на уровне интактного контроля, а $ct\text{O}_2$ снижался. При коррекции кровопотери мексидолом и его комбинацией с Гемодезом-Н $p\text{CO}_2$ уменьшался в 1,2 раза, а $p\text{O}_2$ возрастал в 1,6 раза. Регистрировалось увеличение % $s\text{O}_2$ по сравнению с контрольной патологией. Оба исследуемых препарата и их комбинация повышали $ct\text{O}_2$ в 1,5 раза. Кровопотеря характеризовалась снижением концентрации Na^+ и повышением содержания K^+ в крови без изменений других электролитов и pH. Под влиянием мексидола происходил рост pH. Под действием Гемодеза-Н снижалось содержание K^+ и возрастало содержание Ca^{2+} . Комбинированное действие препаратов вызвало увеличение pH и не влияло на другие электролиты. Потеря крови приводила к накоплению ТБКАП в эритроцитах в 3,8 раза без изменений активности СОД по сравнению с интактными животными. Мексидол и Гемодез-Н нормализовали содержание ТБКАП, а их комбинированный эффект был наиболее отчетлив. Введение по отдельности мексидола и Гемодеза-Н вызывало повышение активности СОД, а одновременное применение обоих препаратов увеличивало активность СОД в той же степени, что и каждый препарат в отдельности.

Таким образом, при острой кровопотере комбинированное действие Гемодеза-Н и мексидола сохраняет все положительные эффекты, свойственные самому антиоксиданту, и усиливает влияние на содержание K^+ в крови и ТБКАП в эритроцитах. Это подтверждает необходимость включения сукцинатсодержащих средств, в частности мексидола, в схемы лечения острой кровопотери наряду с кровезаменительными растворами.

Ключевые слова: мексидол, поливинилпирролидон, острая кровопотеря, газы крови, электролиты, перекисное окисление липидов

Е. М. Vazhnichaya, R. V. Lutsenko, N. O. Vlasenko, N. M. Deviatkina
Effects of succinate-containing drug and its combination with colloidal infusion solution in the experimental therapy of blood loss

The strategy of the acute blood loss treatment is based on modern ideas about its pathogenesis, including both anemic syndrome and hypoxia, coagulopathy, microcirculation disorders, and multiorgan failure. Given this, the infusion solution «Hemodez-N» can be used in hemorrhagic shock. There is also evidence of usefulness in blood loss of succinate-containing drugs, in particular mexidol, but the combined effect of these remedies has not been previously studied.

The aim of the study was to research the effect of mexidol, Hemodez-N and their combined effect on gases, electrolytes and lipid peroxidation in the blood under acute blood loss in laboratory animals.

The experiments were performed on 28 albino male rats. Blood loss was simulated by the heart puncture under ether anesthesia. Mexidol (100 mg/kg), Hemodez-N (5 ml/kg) or their combination at the same doses were administered intraperitoneally immediately after blood loss. Rats with control pathology were injected with the solvent. 3 hours after blood loss in the left ventricular blood the partial pressures of carbon dioxide ($p\text{CO}_2$) and oxygen ($p\text{O}_2$), hemoglobin saturation by oxygen (% $s\text{O}_2$), oxygen volume ($ct\text{O}_2$), hydrogen index (pH), bicarbonate (HCO_3^-), sodium (Na^+), potassium (K^+) and calcium (Ca^{2+}) were determined. The content of products that react with 2-thiobarbituric acid (TBAAP) and the activity of superoxide dismutase (SOD) in erythrocytes were evaluated. The results were processed by Statistica for Windows 8.0 software using one-way ANOVA variance analysis with a posteriori Fisher LSD test.

After blood loss with the solvent administration, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ and % $s\text{O}_2$ were at the level of intact control, and $ct\text{O}_2$ decreased. When correcting blood loss with mexidol and its combination with Hemodez-N, $p\text{CO}_2$

decreased 1.2 times and pO_2 increased 1.6 times. An increase in % sO_2 compared to control pathology was recorded. Both study drugs and their combination increased ctO_2 by 1.5 times. Blood loss was characterized by a decrease in Na^+ concentration and an increase in K^+ content in the blood without changes in other electrolytes and pH. Under the influence of mexidol, there was an increase in pH. Under the action of Hemodez-N, the K^+ content decreased and the Ca^{2+} content increased. The combined action of the drugs caused an increase in pH and did not affect other electrolytes. Blood loss led to the accumulation of TBAAP in erythrocytes 3.8 times without changes in the activity of SOD compared to intact animals. Mexidol and Hemodez-N normalized the content of TBAAP, and their combined effect was most pronounced. The separate administration of mexidol and Hemodez-N caused an increase in the SOD activity, and the simultaneous use of both drugs increased the activity of SOD to the same extent as each drug separately.

Thus, in acute blood loss, the combined action of Hemodez-N and mexidol retains all the positive effects inherent in the antioxidant itself, and enhances the effect on the content of K^+ in the blood and TBAAP in erythrocytes. This confirms the need to include succinate-containing agents, in particular mexidol, in the treatment of acute blood loss, along with blood substitute solutions.

Key words: mexidol, polyvinylpyrrolidone, acute blood loss, blood gases, electrolytes, lipid peroxidation

ORCID ID авторів:

Важнича О. М. (ORCID ID 0000 0002 5022 2352);

Луценко Р. В. (ORCID ID 0000 0003 0277 0458);

Власенко Н. О. (ORCID ID 0000 0003 2159 5229);

Дев'яткіна Н. М. (ORCID ID 0000 0003 0137 2124).

Надійшла: 20 січня 2022 р.

Прийнята до друку: 16 лютого 2022 р.

Контактна особа: Важнича Олена Митрофанівна, доктор медичних наук, професор, кафедра експериментальної та клінічної фармакології, Полтавський державний медичний університет, буд. 23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36011. Тел.: + 38 0 66 634 72 73. Електронна пошта: vzhnichaya@ukr.net