

glutathione, oxidative thiol groups sum has been evaluated. In the 18th day of investigation the content of heat shock proteins' level has been fallen also. The drugs containing selenium restore the content of the thiol-disulfide system markers of non-enzymic link on the 4th day and the heat shock proteins' level on the 18th day. Cysteine selenite had the most expressive effect on all markers of thiol-disulfide system and heat shock proteins' level. It was conjugated with the structure of cysteine selenite. Cysteine selenite contains of thiol groups, triazol ring and selenium. It may also influence on the activity of aerobic glycolysis and other markers of energetic metabolism expressively. Cysteine selenite changes the activity of the compounds on the dicarbonic and tricarbonic regions.

So the compounds containing selenium have neuroprotective properties in the acute cerebrovascular insufficiency.

Keywords: compounds containing of selenium, acute cerebrovascular insufficiency, thiol-disulfide system, heat shock proteins level.

Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.

Стаття надійшла 07.11.2017 року

DOI 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-117-122

УДК 616.45-001.1/3:616-005.1-036.11:615.001.5

Дев'яткіна Т. О., Важнича О. М., Власенко Н. О.

СТРЕСОРНІ МЕХАНІЗМИ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

pharma.umsa.poltava@gmail.com

Робота була фрагментом планової ініціативної НДР «Пошук засобів та біологічно активних речовин з числа похідних 2-оксоіндолу та 3-оксипіридину для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).

Вступ. Крововтрата являє собою комплекс компенсаторних і патологічних реакцій що виникають у відповідь на кровотечу [11, 12, 17]. Кровотеча супроводжує травми, операції, пологи; вона виникає при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, буває ускладненням антикоагулянтної та фібринолітичної терапії [17]. Неконтрольована кровотеча викликає значну кількість смертних випадків, пов'язаних із тяжкою травмою, і є провідною причиною смерті в цій ситуації, яку можна попередити [16].

Зміни функцій організму при гострій крововтраті мають універсальний адаптивний, або точніше компенсаторний характер. Різниця між цими поняттями полягає в тому, що адаптація має місце тоді, коли відбувається значне посилення інтенсивності зовнішнього фактору, але напруження пристосувальних систем запобігає розвитку патології [11]. Компенсація розвивається за дії патогенних факторів, коли наявне ушкодження, а показники гомеостазу виходять за межі норми. Основу адаптації і компенсації становлять одні й ті ж механізми, зокрема стрес-реалізуючі системи. Лімітація їх активності інгібіторами центральної нервової системи, зокрема загальними анестетиками, нейролептиками, транквілізаторами, наркотичними анальгетиками, становить суть класичної стреспротекції [14]. Хоча гостра крововтрата доволі часто зустрічається в клініці і достатньо вивчена, роль згаданої вище стреспротекції в модифікації розвитку її компенса-

торних реакцій досліджена недостатньо і потребує подальшої уваги.

Мета роботи – вивчити вплив лікарських засобів зі стреспротективними властивостями на перебіг компенсаторних реакцій при гострій експериментальній крововтраті.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди було виконано на 99 білих статевозрілих щурах-самцях, яких утримували в стандартних умовах віварію на раціоні змішаного тику та вільному доступі до води. Проведення експериментів не викликало заперечень комісії з біоетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

Експерименти виконані з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006).

Згрупування дослідів мало наступний вигляд:

1. Гостра крововтрата як контрольна патологія;
2. Гостра крововтрата з введенням мексидолу;
3. Гостра крововтрата з введенням натрію оксибутирату. У всіх серіях експериментів дослідження показників проводили через 3, 24 і 72 год та 5 діб від моменту вилучення крові. Кожній серії відповідала група інтактних тварин (контроль), показники якої приймали за вихідний рівень на початку дослідження. Строки дослідження обирали виходячи з даних літератури про тривалість фаз компенсаторних реакцій при гострій крововтраті [11].

Гостру крововтрату моделювали шляхом пункції серця й вилучення 25% об'єму циркулюючої крові під кетаміновим наркозом (1,5-2 мг/кг, внутрішньочеревинно) [5].

З метою профілактики стресорних зрушень тваринам вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (мексидол) у вигляді комерційного препарату (ООО Медицинский центр «Эллара», РФ). Мексидол належить до клініко-фармакологічної групи 16.049 (антиоксидантний препарат), а за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (АТХ) – до групи N07XX (інші засоби, що діють на нервову систему) [9]. Вибір дози (100 мг/кг) і шляху введення препарату (інтраперитонеально) було здійснено на основі літературних даних щодо його ефективності за умов гострого стресу [2,6]. Вона узгоджується з терапевтичною дозою препарату (10-300 мг/кг) і значно менша за летальну дозу (LD_{50}) (625-1025 мг/кг) [3]. При крововтраті мексидол вводили в профілактичному режимі за 30 хв. перед вилученням крові.

Тваринам інших груп вводили натрію оксибутират (ГОМК-Na). Цей засіб за класифікацією АТХ належить до групи N01AX11 (загальні анестетики) і має анксиолітичний, седативний, ноотропний та антигіпоксичний ефекти [9], виявляє захисну дію при стресі [8]. Натрію оксибутират (ПАТ «Фармак», Україна) вводили інтраперитонеально за 30 хв. до крововтрати в дозі 100 мг/кг, яку вибирали як середню терапевтичну дозу для лабораторних щурів [7]. Об'єм розчинів препаратів або ізотонічного розчину натрію хлориду, який вводили щурам з контрольною патологією, залежно від індивідуальної маси тварини становив 0,8-1 мл.

Тварин виводили з експерименту в зазначені вище терміни, піддаючи евтаназії шляхом знекровлення під загальною анестезією кетаміном.

Відомо, що гіпертрофія надниркових залоз і зменшення маси тимусу, а також ушкодження слизової оболонки шлунку (СОШ) – закономірні вияви стрес-синдрому (тріада Сельє) [4,14]. Це стало підставою для визначення загальносоматичних показників організму як критерію інтенсивності стресорного впливу та інтегральної оцінки успішності його фармакологічної профілактики. Для визначення маси тимусу й надниркових залоз органи звільняли від зайвої сполучної тканини та зважували на торсійних вагах. Ваговий коефіцієнт обчислювали, як відношення маси органу до маси тіла тварини, помножене на 100 [13]. Шлунок розтинали вздовж малої кривизни, промивали проточною водою й досліджували слизову оболонку за допомогою збільшувального скла ($\times 4$, $\times 8$). Звертали увагу на наявність виразок, ерозій, крововиливів. Обчислювали частоту виразкоутворення – кількість тварин у групі, які мають виразки, а також множинність виразкоутворення – середню кількість виразок, що припадає на одну тварину [13].

У крові вивчали гематологічні показники, які характеризують стан еритроцитів. Загальну кількість еритроцитів (RBC) визначали в камері Горяєва, гематокрит (Hct) досліджували за допомогою гематокритної центрифуги, загальний гемоглобін (Hb) – стандартним гемоглобінціанідним методом [15].

Одержаний цифровий матеріал обробляли за допомогою комп'ютерних програм Statistica for Windows 8.0. При цьому обчислювали середню М

та її помилку m ; оцінювали вірогідність різниці між групами за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з апостеріорним тестом Fisher LSD.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що через 3 год. після вилучення крові без фармакокорекції ваговий індекс надниркових залоз зростає в порівнянні з контролем ($p < 0,05$) (табл. 1). У цей період спостерігається зменшення вагового індексу тимусу ($p < 0,02$), але не знайдено виразок СОШ. Через 24 год. після крововтрати реєструється гіпертрофія надниркових залоз, ваговий індекс яких збільшений у 1,7 рази ($p < 0,001$), та інволюція тимусу, ваговий індекс якого знижений у 1,3 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з вихідним рівнем. Виразки СОШ відсутні. Зазначена спрямованість процесів зберігається й через 72 год. після крововтрати. Крім гіпертрофії надниркових залоз та інволюції лімфоїдних органів, на цей момент має місце виразкоутворення в СОШ у 50% тварин (табл. 1). У терміні 5 діб після крововтрати спостерігається відновлення вагового індексу тимусу до рівня контролю. Водночас ваговий індекс надниркових залоз ще підвищений у 1,5 рази ($p < 0,005$) у порівнянні з таким в інтактних щурів. Пептичні виразки СОШ відсутні.

Введення мексидолу перед вилученням крові не запобігає гіпертрофії надниркових залоз при дослідженні через 3 год. порівняно із крововтратою без фармакокорекції (табл. 1). У цей період вплив препарату характеризується вірогідно більшим ваговим індексом тимусу ($p < 0,005$) у порівнянні з контрольною патологією. Через 24 год. після крововтрати вплив мексидолу виявляється зниженням вагового індексу надниркових залоз у 1,5 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з патологічним фоном. Ваговий індекс тимусу більший в 1,3 рази ($p < 0,001$), ніж при крововтраті без корекції, і не відрізняється від початкового рівня. На фоні введення мексидолу через 72 год. ваговий індекс надниркових залоз зменшується в 1,4 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною патологією, а ваговий індекс тимусу має тенденцію до збільшення. Виразок СОШ не виявлено. Через 5 діб вплив даного препарату позначається лише на масі тимусу, яка вірогідно перевищує за своїм ваговим індексом аналогічний показник при крововтраті без фармакокорекції.

Через 3 год. після крововтрати з введенням ГОМК-Na вагові індекси надниркових залоз і тимусу не змінюються порівняно з контрольною патологією і не відрізняються від аналогічних показників при застосуванні мексидолу (табл. 1). Через 24 год. під дією ГОМК-Na спостерігається зменшення вагового індексу надниркових залоз ($p < 0,001$) та зростання вагового індексу тимусу ($p < 0,005$), яке виражене слабше, ніж аналогічні зміни під впливом мексидолу ($p < 0,001$). Через 72 год. препарат знижує ваговий індекс надниркових залоз ($p < 0,001$), а через 5 діб – збільшує ваговий коефіцієнт тимусу ($p < 0,001$) у порівнянні з контрольною патологією, що подібне до ефектів мексидолу в ці терміни експерименту. У тварин, які одержували ГОМК-Na,

Таблиця 1.

Стан вагових індексів внутрішніх органів та слизової оболонки шлунку при гострій крововтраті та її фармакокорекції мексидолом і натрію оксибутиратом (M±m)

Термін спостережень	Характер впливу	Вагові індекси, од.		Слизова оболонка шлунку
		надниркові залози	тимус	Множинність виразок, од.
Початок	Інтактні (n=7)	0,019±0,001	0,076±0,002	0
3 год	Крововтрата (n=8)	0,026±0,002*	0,070±0,001*	0
	Крововтрата + мексидол (n=8)	0,023±0,001*	0,076±0,001**	0
	Крововтрата + ГОМК-Na (n=5)	0,028±0,002*	0,076±0,006	0
24 год	Крововтрата (n=7)	0,032±0,002*	0,057±0,002*	0
	Крововтрата + мексидол (n=7)	0,022±0,001**	0,073±0,002**	0
	Крововтрата + ГОМК-Na (n=5)	0,020±0,001**	0,066±0,002**,*	0
72 год	Крововтрата (n=6)	0,037±0,002*	0,052±0,002*	0,4±0,2
	Крововтрата + мексидол (n=6)	0,027±0,001*,**	0,050±0,001*	0
	Крововтрата + ГОМК-Na (n=5)	0,021±0,003**	0,042±0,008*	0
5 діб	Крововтрата (n=6)	0,028±0,001*	0,074±0,001	0
	Крововтрата + мексидол (n=5)	0,025±0,001*	0,080±0,001**	0
	Крововтрата + ГОМК-Na (n=5)	0,025±0,005*	0,094±0,009*,**	0

Примітки:

1. * – p<0,05 у порівнянні з початком спостережень (контроль).
2. ** – p<0,05 у порівнянні з відповідним терміном крововтрати без фармакологічної корекції (контрольна патологія).
3. * – p<0,05 між ГОМК-Na та мексидолом.
4. n – кількість тварин у групі.

виразково-ерозивних ушкоджень СОШ не відмічається.

Отже, гостра крововтрата супроводжується гіпертрофією надниркових залоз, інволюцією тимусу та утворенням виразок у шлунку тварин, хоча останнє має місце лише в терміні 72 год. після вилучення крові. Максимум змін загальносоматичних показників припадає на 24-72 год. після втрати крові. Профілактичне введення мексидолу запобігає розвитку характерних для стресу загальносоматичних зрушень, що найбільш послідовно виявляється через 24 год. після крововтрати. Цей фармакодинамічний ефект подібний до ефекту ГОМК-Na, а в терміні 24 год перевищує його стосовно маси тимусу.

При вивченні гематологічних показників встановлено, що протягом перших 3 год. після гострої крововтрати RBC зменшується в 1,2 рази (p<0,002), Hct знижується також у 1,2 разу (p<0,001), а рівень Hb падає на 14% (p<0,005) порівняно з таким в інтактних тварин на початку спостережень (табл. 2). Через 24 год. після крововтрати вдвічі зменшується RBC, Hb та Hct (p<0,001) порівняно з контролем. У терміні 72 год. після гострої крововтрати зберігаються значні порушення показників «червоної» крові: RBC, Hct та Hb знижені відповідно в 2 рази (p<0,001), 2,1 разу (p<0,001) та 1,9 разу (p<0,001) у порівнянні з початковим рівнем. Протягом наступних днів відбувається нормалізація порушених гематологічних параметрів і через 5 діб RBC, Hb, Hct суттєво не відрізняються від контролю.

Через 3 год. після гострої крововтрати в білих щурів з профілактичним введенням мексидолу не реєструється істотних відмінностей RBC, Hct і Hb від контрольної патології (табл. 2). Через 24 год. тварини з втратою крові та введенням цього препарату мають RBC у 1,8 рази вищу (p<0,001) за таку в щурів без фармакологічної корекції. Під дією мексидолу Hb в 1,7 рази (p<0,001), а Hct – в 1,8 рази (p<0,001) більші, ніж аналогічні показники при крововтраті без введення препарату. У терміні 72 год. після крововтрати мексидол збільшує RBC у 1,4 рази (p<0,001) порівняно з патологічним фоном.

При цьому Hct та загальний Hb зростають рівною мірою в 1,5 рази (p<0,001). Через 5 діб після крововтрати на фоні введення мексидолу RBC та Hct істотно не відрізняються від контрольної патології. Водночас застосування досліджуваного препарату характеризується рівнем Hb, який на 17% (p<0,002) більший за такий у щурів без фармакологічної корекції. ГОМК-Na через 3 год. після крововтрати істотно не змінює RBC, Hct і Hb у порівнянні з контрольною патологією, причому RBC є нижчою за таку при введенні мексидолу (p<0,05). Через 24 год. ГОМК-Na вірогідно підвищує RBC, Hct і Hb у порівнянні з крововтратою без фармакологічної корекції: його коригуючий вплив такий же, як у мексидолу стосовно Hct і Hb, і слабший, ніж у попереднього засобу, стосовно RBC (p<0,05). Через 72 год. під дією цього препарату RBC, Hct і Hb вірогідно зростають і сильніше наближуються до норми, ніж під впливом мексидолу (p<0,001, p<0,001 та p<0,05 відповідно). Наприкінці спостережень на фоні застосування натрію оксибутирату RBC, Hct і Hb нормалізуються, але є меншими за такі при застосуванні мексидолу в 1,2 разу (p<0,05).

Як бачимо, лікарські засоби зі стреспротективною активністю при помірній гострій крововтраті не тільки попереджують розвиток загальносома-

Загальна кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та гематокрит при гострій крововтраті та її фармакокорекції мексидолом і натрію оксидутиратом (M±m)

Термін спостережень	Характер впливу	Показники		
		RBC, x10 ¹² /л	Hb, г/л	Hct, од.
Початок	Інтактні (n=6)	6,02±0,15	110,3±4,0	0,31±0,01
3 год	Крововтрата (n=7)	4,83±0,16*	95,9±0,6*	0,25±0,01*
	Крововтрата + мексидол (n=8)	5,42±0,28	105,6±5,4	0,29±0,02
	Крововтрата + ГОМК-Na (n=5)	4,5±0,07**	95,3±2,7*	0,25±0,01*
24 год	Крововтрата (n=11)	3,36±0,47*	61,1±6,0*	0,17±0,02*
	Крововтрата + мексидол (n=8)	5,95±0,36**	103,8±5,2**	0,30±0,02**
	Крововтрата + ГОМК-Na (n=5)	4,8±0,25***	105,0±3,21**	0,27±0,02**
72 год	Крововтрата (n=7)	3,08±0,17*	58,0±2,3*	0,15±0,01*
	Крововтрата + мексидол (n=6)	4,33±0,05***	87,3±1,1***	0,22±0,01***
	Крововтрата + ГОМК-Na (n=5)	5,92±0,33***	110,3±2,3***	0,33±0,01***
5 діб	Крововтрата (n=12)	6,08 ±0,24	110,6±3,5	0,32±0,07
	Крововтрата + мексидол (n=14)	6,33±0,22	129,4±4,1***	0,37±0,01*
	Крововтрата + ГОМК-Na (n=5)	5,44±0,20*	117,7±2,4*	0,32±0,01*

Примітки:

- * – p<0,05 у порівнянні з початком спостережень (контроль).
- ** – p<0,05 у порівнянні з відповідним терміном крововтрати без фармакологічної корекції (контрольна патологія).
- ♦ – p<0,05 між ГОМК-Na та мексидолом.
- n – кількість тварин у групі.

тичних зрушень, характерних для активації стрес-реалізуючих систем, а й зменшують вияви анемії, викликані крововтратою.

Отже, у ході експериментів нами підтверджено, що гостра крововтрата, відтворена шляхом вилучення 25% об'єму циркулюючої крові, супроводжується розвитком гіпертрофії надниркових залоз, інволюції тимусу та утворенням виразок у шлунку – триади Сельє. Це означає, що вона має класичні ознаки стресорної реакції і являє собою окремих випадок загального адаптаційного синдрому – анемічний, або еритропоетичний стрес.

Якщо на перше місце ставити виразність триади Сельє як неспецифічний компонент даної стрес-реакції, то можна відмітити, що розпал зрушень припадає на 24-72 год. після вилучення крові (стадія тривоги загального адаптаційного синдрому). Спонтанне відновлення показників відбувається в межах 5 діб після крововтрати, що взагалі характерно для розвитку стадії резистентності стрес-синдрому (адаптації).

З іншої точки зору, яка на перше місце при крововтраті ставить її специфічний компонент і зрушення в системі крові, термін 3 год. після вилучення крові відповідає фазі рефлекторної компенсації, 24-72 год. – фазі гідремічної компенсації, а 5 діб

Таблиця 2. – фазі кістково-мозкової компенсації крововтрати [11]. Це означає, що максимально виразні порушення кількості еритроцитів та інших показників «червоної» крові припадають на гідремічну фазу, а їх відновлення – на фазу кістково-мозкової компенсації крововтрати.

Поєднуючи обидва зазначені вище підходи, можна стверджувати, що рефлекторні компенсаторні реакції та гідремія при гострій крововтраті співпадають зі стадією тривоги загального адаптаційного синдрому, а кістково-мозкова компенсація – зі стадією резистентності, причому активація еритропоезу, типова для цієї стадії стрес-синдрому, при анемічному стресі набуває особливої виразності [1,4].

Мексидол, введений білим щурам перед гострою крововтратою, запобігає розвиткові загальносоматичних зрушень, характерних для загального адаптаційного синдрому, що подібно до його дії за інших видів гострого стресу [2,6] і виражене сильніше за дію ГОМК-Na. Вочевидь, цей

ефект слід розцінювати як вияв відомої центральної анксиолітичної активності препарату, результатом якої є гальмування ініціальних ланок стрес-реакції та їх головних ефекторів – симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем [3]. Нами показано, що профілактичне введення цього препарату сприяє підтриманню нормальної кількості еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту через 24-72 год. після вилучення крові (фаза гідремічної компенсації крововтрати, стадія тривоги стрес-синдрому). Вочевидь, такий розвиток процесів може пояснюватись як гальмуванням центральних ланок стрес-реакції, так і прискореним підключенням еритропоетичних механізмів компенсації. Такі результати узгоджуються з даними літератури щодо легшого перебігу крововтрати та геморагічного шоку на фоні дії морфіну або спирту етилового [12]. Слід відмітити, що ГОМК-Na при гострій крововтраті також активує регенераторну реакцію кісткового мозку, що узгоджується з даними літератури стосовно подібної дії за умов гіпоксії [10] і означає, що описаний ефект може бути спільною рисою фармакодинаміки стреспротекторів, які, крім анксиолітичної, мають антигіпоксичну дію.

Виявлені у ході експериментальної фармакопрофілактики гострої крововтрати особливості дії

мексидолу і ГОМК-На потрібно враховувати, застосовуючи дані препарати в тих клінічних ситуаціях, коли можлива прогнозована крововтрата, наприклад, при підготовці до операцій та їх фармакологічному супроводі.

Висновки

1. Гостра крововтрата із вилученням 25% об'єму циркулюючої крові у білих щурів супроводжується формуванням тріади Сельє з вираженою гіпертрофією надниркових залоз та інволюцією тимусу й порівняно слабким ушкодженням СОШ.

2. При помірній гострій кровотраті максимального виразні порушення показників «червоної» крові

припадають на стадію тривоги, а їх відновлення – на стадію резистентності стрес-синдрому, викликаного вилученням крові.

3. Стреспротективні засоби мексидол (100 мг/кг) і ГОМК-На (100 мг/кг), введені за 30 хв. перед крововтратою, попереджують повномасштабну активацію стрес-реалізуючих систем, що підтверджується меншою виразністю тріади Сельє, і послаблюють вияви постгеморагічної анемії.

Перспективи подальших досліджень. У наступному передбачається проаналізувати вплив мексидолу та ГОМК-На на еритропоетичні механізми компенсації гострої кровотрати.

Література

1. Vazhnycha O.M. Adaptivni reaktsiyi systemy krovi pry diyi na orhanizm nadzvychaynykh podraznykiv / O.M. Vazhnycha // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. – 2012. – Т. 12, вып. 4 (40). – С. 209-213.
2. Vlyuanye meksydola na mahnyy-kal'tseyevoye ravnovesye y йndotelyal'nyuy dysfunktsyyu pry operatsyonnom stresse / V.A. Baturyn, V.V. Fysher, S.A. Serheev [y dr.] // Saratovskyy nauchno-medytsynskyy zhurnal. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 167-170.
3. Voronyna T.A. Antyoksydant meksydol. Osnovnye neyropsykhotropnye йffekty y mekhanizm deystviya / T.A. Voronyna // Psykhofarmakolohyya y byolohycheskaya narkolohyya. – 2001. – № 1. – С. 2-12.
4. Horyzontov P.D. Stress y systema krovy / P.D. Horyzontov, O.Y. Belousova, M.Y. Fedotova. – М.: Medytsyna, 1983. – 240 s.
5. Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv: metod. rekomendatsiyi / nauk. red. O.V. Stefanov. – К.: Avitsena, 2001. – 527 s.
6. Kryukova N.O. Йffektyvnost' meksydola y dyosmyna pry stresse u zhyvotnykh / N.O. Kryukova, V.E. Novykov // Vestnyk Smolenskoй hosudarstvennoy medytsynskoy akademyyi. – 2012. – № 2. – С. 27-30.
7. Laboratornye zhyvotnye. Razvedenye, sodержanye, yspol'zovanye v йksperymente / Y.P. Zapadnyuk, V.Y. Zapadnyuk, E.A. Zakharyya, V.V. Zapadnyuk. – К.: Vyshcha shkola, 1983. – 383 s.
8. Laryonov L.P. Osobennosti vremennoy orhanyzatsyyi bolevoy chuvstvytel'nosti laboratornykh zhyvotnykh v йksperymente na fone proyzvodnoho g-oksymaslyanoy kysloty (ГОМК) natryya oksybutyrata / L.P. Laryonov, H.F. Fylyppova, Y.M. Fatykhov // Vladykavkazskyy medyko-byolohycheskyy vestnyk. – 2013. – Т. 16, № 24-25. – С. 30-34.
9. Mashkovskyy M.D. Lekarstvennye sredstva (16-e yzd.) / M.D. Mashkovskyy. – М.: Novaya Volna, 2017. – 1216 s.
10. Patent na yzobrenenye № 2302664, RF, MPK G09B23/28, A61P25, A61K38/19. Sposob korrektsyy narushenyy йrytroyza pry йksperymental'noy йntsefalopatyy / Hol'dberh E.D., Dyhay A.M. Zyuz'kov H.N.; zayavitel' y patentoobladatel': HU NY farmakolohyy TNTS SO RAMN.
11. Patofyziolohyya. Uchebnyk v 2 tomakh. Tom 1 / Pod red. V.V. Novytskoho, E.D. Hol'dberha, O.Y. Urazovoy. – М.: НЙОТАR-Medya, 2012. – 848 s.
12. Povzun S.A. Vazhneyshye syndromy: patohenez y patolohycheskaya anatomyya / S.A. Povzun. – SPb.: OOO «YPK «KOSTA», 2009. – 480 s.
13. Problema normy v toksykolohyyi (sovremennyye predstavlenyya y metodycheskye podkhody, osnovnyye parametry y konstanty) / Y.M. Trakhtenberh, R.E. Sova, V.O. Sheftel' [y dr.]; pod red. Y.M. Trakhtenberha. – М.: Medytsyna, 1991. – 208 s.
14. Pshennykova M.H. Fenomen stressa. Йmotsyonal'nyy stress y eho rol' v patolohyyi // Aktual'nye problemy patofyziolohyyi: yzbrannyye lektsyy / pod red. B.B. Moroza. – М.: Medytsyna, 2001. – С. 220-353.
15. Rukovodstvo k prakticheskyim zanyatyam po klynycheskoй laboratornoy dyahnostyke / M.A. Bazarnova, V.T. Morozova, Y.N. Zayka [y dr.]; pod red. M.A. Bazarnovoy, V.T. Morozovoy. – К.: Vysh. shk., 1988. – 318 s.
16. A systematic review of neuroprotective strategies during hypovolemia and hemorrhagic shock / M. Nistor, W. Behringer, M. Schmidt [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. E2247.
17. Hurwitz A. Acquired Bleeding Disorders / A. Hurwitz, R. Massone, B.L. Lopez // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2017. – Vol. 32, № 6. – P. 1123-1145.

СТРЕСОРНІ МЕХАНІЗМИ ГОСТРОЇ КРОВОТРАТИ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дев'яткіна Т. О., Важнича О. М., Власенко Н. О.

Резюме. В експериментах на білих щурах показано, що гостра крововтрата із вилученням 25% циркулюючої крові супроводжується формуванням тріади Сельє з гіпертрофією надниркових залоз, інволюцією тимусу й слабким ушкодженням слизової оболонки шлунка. Максимально виразні порушення показників «червоної» крові припадають на стадію тривоги, а їх відновлення – на стадію резистентності стрес-синдрому, викликаного вилученням крові. Стреспротективні засоби мексидол (100 мг/кг) і натрію оксибутират (100 мг/кг), введені за 30 хвилин перед крововтратою, попереджують повномасштабну активацію стрес-реалізуючих систем, що підтверджується меншою виразністю тріади Сельє, і послаблюють вияви постгеморагічної анемії.

Ключові слова: гостра крововтрата, стрес-синдром, мексидол, натрію оксибутират.

СТРЕССОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Девяткина Т. А., Важничая Е. М., Власенко Н. А.

Резюме. В экспериментах на белых крысах показано, что острая кровопотеря с удалением 25% циркулирующей крови сопровождается формированием триады Селье с гипертрофией надпочечников, инволюцией тимуса и слабым повреждением слизистой оболочки желудка. Максимально выраженные нарушения показателей «красной» крови приходятся на стадию тревоги, а их восстановление – на стадию резистентности стресс-синдрома, вызванного потерей крови. Стресспротективные средства мексидол (100 мг/кг) и натрия оксибутират (100 мг/кг), введенные за 30 минут до кровопотери, предупреждают полномасштабную активацию стресс-реализующих систем, что подтверждается меньшей выраженностью триады Селье, и ослабляют проявления постгеморрагической анемии.

Ключевые слова: острая кровопотеря, стресс-синдром, мексидол, натрия оксибутират.

STRESSORIC MECHANISMS OF ACUTE BLOOD LOSS AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION IN THE EXPERIMENT

Deviatkina T. O., Vazhnycha O. M., Vlasenko N. O.

Abstract. Blood loss is a complex of compensatory and pathological reactions that arise in response to bleeding. Changes in the body's functions in acute blood loss have universal adaptive, or more precisely, compensatory character. The basis of adaptation and compensation are the same mechanisms, in particular, stress-realising systems. Limiting their activity by inhibitors of the central nervous system is the essence of the classical protection of stress, but its role in the modifying of compensatory reactions in blood loss is not sufficiently investigated.

Research aim is to study the influence of drugs with stress-protective properties on the development of compensatory reactions in acute experimental blood loss.

Object and methods. Experiments were performed on 99 albino male rats, which have been undergone acute blood loss and its pharmacocorrection with mexidol (100 mg/kg, intraperitoneally) or sodium oxybutyrate (100 mg/kg, intraperitoneally) administered 30 min prior to hemorrhage. Acute blood loss was modeled by puncture of the heart and extracting 25% of circulating blood under ketamine anesthesia. The volume of drugs solutions or isotonic sodium chloride solution, which was administered to rats with control pathology, ranged from 0.8 to 1 ml, depending on the individual weight of the animal. In all series of experiments, the study was performed at 3, 24 and 72 h and 5 days after the moment of blood extraction. Animals were taken out from the experiment by euthanasia under the ketamine general anesthesia. Each series had a group of intact animals (control). The masses of thymus and adrenal glands were determined and their weight coefficients were calculated. Presence of ulcers in the stomach was evaluated, their frequency and multiplicity were calculated. In the blood, red blood cells count, hematocrit and total hemoglobin were determined. The probability of the difference between the groups was estimated using a single-factor ANOVA dispersion analysis with Fisher's LSD a posteriori test.

Results and discussion. Acute blood loss is accompanied by hypertrophy of the adrenal glands, involution of the thymus and formation of ulcers in the stomach of animals, although the ulcers occur only within 72 h after the blood extraction. The maximal changes in general-somatic parameters are registered 24-72 h after the blood loss. Mexidol's administration prevents the development of typical stressor general-somatic changes, that manifests itself the most consistently 24 h after the start of experiment. This pharmacodynamic effect is similar to the effect of sodium oxybutyrate.

Acute blood loss is accompanied by a decrease in red blood cells count, hematocrit and total hemoglobin in the period from 3 to 72 h and their recovery in 5 days after the blood extraction. In acute blood loss, the investigated drugs with stress-protective activity not only prevent the development of general-somatic changes, which are characteristic for the activation of stress-realising systems, but also reduce the appearance of anemia caused by the blood extraction.

Conclusion. Consequently, we have confirmed that acute blood loss has classical signs of stress reaction and is a separate case of general adaptive syndrome – anemic, or erythropoietic stress. Reflex compensatory reactions and hydremia in acute blood loss coincide with the anxiety stage of the general adaptive syndrome, and bone marrow compensation – with the stage of resistance. The activation of erythropoiesis, in general, is typical for this stage of the stress syndrome, but in anemic stress it becomes particularly expressive. Positive effects of mexidol and sodium oxybutyrate on adaptive-compensatory response in acute blood loss can be explained by the inhibition of central links of the stress reaction and the accelerated connection of erythropoietic compensation mechanisms. Such results are in the agreement with the literature data on less severity of blood loss and hemorrhagic shock in the background of the action of morphine or ethyl alcohol.

Keywords: acute blood loss, stress syndrome, mexidol, sodium oxybutyrate.

Рецензент – проф. Бобирьов В. М.

Стаття надійшла 23.10.2017 року