

УДК: 591.111.4: 591.48: 615.21  
 © Федорова В.С., 2012

## ПОРУШЕННЯ ГАЗОВОГО І КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО СКЛАДУ КРОВІ ТВАРИН ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ТРАВМІ ТА ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНОМ Федорова В.С.

*Державний заклад «Луганський державний медичний університет»*

**Вступ.** У зв'язку з науково-технічним, виробничим і транспортним прогресом травматизм і особливо закрита черепно-мозкова травма (ЗЧМТ) стали найважливішою не тільки медичною, але й соціальною проблемою. Тим більше, що ЗЧМТ частіше зустрічається серед осіб найбільш активного молодого віку, має важкий перебіг і призводить до високої смертності та інвалідності [5, 9].

Невід'ємною складовою патогенезу травми головного мозку, що вивчається, є порушення вентиляції легенів і дифузії газів, а також, як наслідок, відбувається порушення кислотно-лужного складу (КЛС) [6]. Розлади легеневої вентиляції та газообміну мають особливе значення для ЗЧМТ, оскільки розвивається гіпоксія, яка індукує цілий каскад патологічних механізмів, що ведуть до загибелі організму. Отже доцільність розробки нових методичних підходів до оптимізації інтенсивної фармако-терапії ЗЧМТ є необхідною і своєчасною.

Раніше проведеними нами дослідженнями [4] було встановлено, що ацетилцистеїн володіє вельми високою фармако-терапевтичною ефективністю на моделі ЗЧМТ.

Зважаючи на вищевикладене, метою даних досліджень було визначення ступеню фармако-корегуючого впливу ацетилцистеїну на динаміку газового складу крові та КЛС щурів на моделі ЗЧМТ. Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Державного закладу «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Фармако-терапевтична ефективність застосування ацетилцистеїну на моделі закритої черепно-мозкової травми» (№ держреєстрації А61К31/00G01N21/00).

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведені на 60 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою 180-220 г у відповідності з методичними рекомендаціями ДП «Державного експертного Центру» (ДП «ДЕЦ») МОЗ України [1].

Експериментальною моделлю ЗЧМТ слугував патологічний процес, що розвивається у піддослідних тварин після нанесення їм удару вільнопадаючим (з висоти 80 см) вантажем (масою 45 г) по тим'яній ділянці черепа щура, за допомогою спеціального пристрою, розробленого на кафедрі фармакології ДЗ «Луганський державний медичний університет» [3]. Усі тварини були розподілені на 4 групи: інтактну (6 тварин), контрольну (ЗЧМТ без лікування),

дослідну (ЗЧМТ + ацетилцистеїн) та референтну (ЗЧМТ + ноотропіл) по 18 тварин у кожній групі. Щурам дослідної групи корекцію ЗЧМТ проводили ацетилцистеїном («Луганський хі-мфармацевт», Україна), препарат вводили у вигляді 2 % водного розчину внутрішньоочеревинно дворазово в дозі 137,1 мг/кг та 123,4 мг/кг через 0,5 і 6,5 год після початку моделювання ЗЧМТ. Контрольній групі щурів у такому ж режимі вводили еквівалентний об'єм 0,9% розчину натрію хлориду. Препаратом порівняння обрано ноотропіл («UCB S.A. Pharma Sector», Бельгія), який щурам вводили в ізомоларній дозі по відношенню до ацетилцистеїну і в ті ж проміжки часу.

Дослідження зразків венозної крові за умов патології, що вивчається, проводили на цифровому аналізаторі газів крові та електролітів OPTI CCA TS (виробництва OPTI Medical Osmetech, США). Дані, що отримані в експерименті, обробляли статистично за допомогою t-критерію Ст'юдента.

Для оцінки стану КЛС, а також електролітного балансу за умов ЗЧМТ визначали наступні параметри крові: рН крові;  $pO_2$  – парціальний тиск кисню;  $pCO_2$  – парціальний тиск вуглекислоти; ВЕ – дефіцит/надлишок буферних основ;  $stpH$  – стандартний іон водню;  $tCO_2$  – загальна концентрація вуглекислого газу;  $HCO_3^-$  – фактична концентрація бікарбонат-іону; ВВ – сума всіх буферних основ;  $stHCO_3^-$  – стандартний бікарбонат;  $sH^+$  – концентрація іонів водню;  $tHb$  – загальний гемоглобін;  $O_2ct$  – загальний вміст кисню на 100 мл крові;  $P_{50}(c)$  – напруга кисню при насиченні гемоглобіну киснем 50%.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані експериментальні дані щодо динаміки змін параметрів КЛС у крові щурів за умов ЗЧМТ представлені у табл. 1. Показник концентрації водневих іонів у крові є однією з найважливіших хімічних констант організму, відбиває стан метаболічних процесів і залежить від функціонування багатьох органів і систем [7]. Експериментально встановлено, що через 3-и доби після моделювання ЗЧМТ спостерігається невелике зниження рН крові та  $stpH$  в контрольній серії у бік ацидозу, різниця цих змін є вірогідною ( $P < 0,05$ ) по відношенню до щурів інтактної групи. При застосуванні ж ацетилцистеїну показник зберігається на рівні «здорових» щурів протягом всього експерименту ( $P > 0,05$ ).

Таблиця 1. Вплив ацетилцистеїну на динаміку змін параметрів кислотно-лужного стану крові щурів із ЗЧМТ

Показник, що досліджується	Група	Терміни дослідження (у добаз)		
		1	3	6
рН (од. рН)	Інтактна	7,42±0,013		
	Контрольна	7,41±0,013	7,36±0,02 *	7,37±0,018
	Дослідна	7,41±0,016 △	7,38±0,03	7,35±0,037
	Референтна	7,34±0,02 *	7,33±0,03 *	7,37±0,026
рСО <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	Інтактна	44,0±2,56		
	Контрольна	44,33±2,01	46,67±3,63	53,0±0,93 *
	Дослідна	47,17±2,24 △	49,83±4,60	47,5±2,55 •
	Референтна	58,5±3,41 *•	56,17±5,16	54,5±3,02 *
рО <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	Інтактна	44,0±1,66		
	Контрольна	54,17±1,39 *	46,67±1,71	48,0±1,71
	Дослідна	46,33±2,54 •	47,17±2,89	48,67±2,55
	Референтна	43,0±1,88 •	42,17±4,08	46,17±2,01
stрН (ум. од.)	Інтактна	7,45±0,01		
	Контрольна	7,436±0,02	7,40±0,006 *	7,45±0,02
	Дослідна	7,467±0,01	7,44±0,01 •	7,40±0,02
	Референтна	7,46±0,02	7,42±0,02	7,42±0,03
ВЕ (ммоль/л)	Інтактна	3,05±0,94		
	Контрольна	2,18±1,25	-0,21±0,48 *	0,4±1,67
	Дослідна	4,33±0,67	2,72±0,73 •	3,32±1,73
	Референтна	4,62±1,58	1,5±1,34	1,22±2,12
ВВ (ммоль/л)	Інтактна	47,97±1,47		
	Контрольна	48,65±2,21	44,67±1,76	50,68±2,12
	Дослідна	49,18±1,09	49,40±1,03 •	47,4±2,15
	Референтна	50,98±1,16	48,62±1,79	49,12±2,12
НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> (ммоль/л)	Інтактна	27,79±0,99		
	Контрольна	27,17±1,04	25,68±0,90	29,83±1,72
	Дослідна	29,43±0,60	28,73±0,83 •	27,33±1,32
	Референтна	31,33±1,17 •	28,6±1,15	27,18±2,06
stНСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> (ммоль/л)	Інтактна	26,91±0,81		
	Контрольна	26,03±1,09	23,98±0,33 *	26,82±1,43
	Дослідна	27,93±0,61	26,38±0,66 •	24,37±1,41
	Референтна	27,92±1,48	25,20±1,19	25,22±1,72
сН <sup>+</sup> (ммоль/л)	Інтактна	38,07±1,11		
	Контрольна	39,65±2,71	43,48±2,04 *	43,42±1,84 *
	Дослідна	38,65±1,42 △	41,73±3,19	45,65±3,4
	Референтна	45,35±2,34 *	47,45±4,16	42,82±2,65

Примітка: P<0,001-0,05 достовірність різниці в порівнянні з: \* – інтактною групою; • – з контрольною групою; △ – з референтною групою.

Оскільки, значення рН крові може залишатися у межах фізіологічної норми, навіть за наявності дисбалансу, за рахунок включення компенсаторних механізмів [7], то було доцільним дослідити й інші показники КЛС.

Тому надалі аналізували показник рСО<sub>2</sub>, який відображає баланс між синтезом вуглекислоти клітинами організму та видаленням її з крові легенями, отже будь-які зсуви парціального тиску вуглекислого газу свідчать про порушення вентиляції легенів. Так, рівень рСО<sub>2</sub> у контролі на 6-й добі експерименту, що вивчається, збільшується на 17 % та має вірогідний (P<0,05) характер порівняно з інтактними тваринами. Це свідчить про розвиток гіперкапнії та гіпоксемії, які є наслідком пригнічення дихального центру. Тобто за умов ЗЧМТ відбувається альвеолярна гіповентиляція і підвищення внутрішньочерепного тиску, що спостерігається при ацидозі та відображає респіраторну причину порушення КЛС. Разом

з тим, слід відмітити, що введення щурам ацетилцистеїну на тлі ЗЧМТ сприяє вірогідному (P<0,05) зниженню рСО<sub>2</sub> на 6-й добі експерименту, відносно контрольної серії.

У контрольній серії за умов патології, що вивчається, в першу добу експерименту збільшується кількість рО<sub>2</sub> на 20 % у порівнянні з інтактною групою.

У подальшому зареєстровано поступове відновлення рівня рО<sub>2</sub>. Тобто, оскільки дослідження проводяться у венозній крові щурів, то відбувається тканинна гіпоксемія, за рахунок зменшення надходження кисню у тканини, що вказує на порушення мозкового кровообігу [8]. У динаміці лікування тварин ацетилцистеїном на тлі ЗЧМТ простежується тенденція до відновлення рО<sub>2</sub> у порівнянні з контрольною серією вже на перших термінах дослідження. При цьому рівень рО<sub>2</sub> не має вірогідних (P>0,05) відмінностей з групою препарату-порівняння (ноотропіл) та інтактними тваринами.

Відомо, що в підтримці КЛС беруть участь не тільки легені, але й нирки шляхом секреції іонів водню та екскреції бікарбонатів. У зв'язку з цим, доцільно було дослідити наступні показники: дефіцит/надлишок буферних основ, суму всіх буферних основ, бікарбонат-іон та концентрацію іонів водню (табл. 1).

Так, при ЗЧМТ на 3-й добі дослідження реєструється досить вагомих дефіцит основ, рівень яких в 15 разів менше, ніж у "здорових" щурів. Величина ВЕ є найбільш інформативним показником метаболічних порушень КЛС, отже, дефіцит основ свідчить про те, що по мірі розвитку травматичної хвороби головного мозку КЛС крові зміщується у сторону метаболічного ацидозу. У тварин, які з лікувальною метою отримували ацетилцистеїн, відновлення ВЕ відбувається більш інтенсивними темпами і не має вірогідної ( $P>0,05$ ) різниці з інтактною групою.

Аналіз рівня концентрацій  $\text{ВВ}$ ,  $\text{HCO}_3^-$  та  $\text{stHCO}_3^-$  у тварин за умов ЗЧМТ показує, що ці показники у контрольній групі щурів на 3-й добі спостереження декілька знижуються на 7 %, 8 % і 11 %, відповідно, порівняно з інтактною групою. Оскільки бікарбонат-іон практично повністю визначає буферну місткість крові, то можна, напевно, стверджувати про розвиток метаболічного ацидозу в організмі тварин при ЗЧМТ. У дослідній групі ці показники на всіх строках дослідження залишаються майже незмінними ( $P>0,05$ ) по відношенню до інтактних тварин.

Враховуючи, що на тлі ЗЧМТ коливання рН крові знаходяться у межах фізіологічної

норми щурів, зниження  $\text{ВЕ}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{stHCO}_3^-$  та  $\text{ВВ}$  можна розглядати як прояви компенсованого метаболічного ацидозу, що узгоджується з даними літератури [2].

За умов моделювання ЗЧМТ на 3-й та 6-й добах дослідження відбувається вірогідне ( $P<0,05$ ) підвищення  $\text{sH}^+$  у порівнянні зі щурами інтактною групи. В той же час введення досліджуваного препарату реалізується зниженням рівня  $\text{sH}^+$  у середньому на 10-17 % відносно контрольної серії та не має достовірних ( $P>0,05$ ) відмінностей зі «здоровими» тваринами протягом усього експерименту, що підтверджується отриманими раніше результатами.

Як відомо, гемоглобін бере участь у процесі транспорту кисню та вуглекислого газу між легенями і клітинами інших органів, підтримує рН крові. Згідно з табл. 2, концентрація  $\text{tHb}$  за умов патології, що вивчається, вже починаючи з першої доби дослідження вірогідно ( $P>0,001$ ) підвищується на 16 %, порівняно зі «здоровими» тваринами, зберігаючись на цьому рівні протягом всього експерименту. Отже, у венозній крові через тканинну гіпоксію, що розвивається внаслідок стресу при травматичному пошкодженню головного мозку, відмічається відносне збільшення оксигенації в кров'яному руслі, при її незначному зниженні в артеріальній крові. Введення ж ацетилцистеїну реалізується у збереженні концентрації  $\text{tHb}$  на рівні інтактних тварин на всіх строках спостереження та не має вірогідних ( $P>0,05$ ) відмінностей.

**Таблиця 2.** Вплив ацетилцистеїну на динаміку змін кисневотранспортної функції крові щурів із ЗЧМТ

Показник, що досліджується	Група	Терміни дослідження (у добах)		
		1	3	6
tHb (моль/л)	Інтактна	9,02±0,22		
	Контрольна	10,73±0,30 *	9,60±0,15	10,55±0,18 *
	Дослідна	9,3±0,13 •△	8,80±0,18 •△	9,37±0,09 •
	Референтна	10,38±0,07 *	9,58±0,12	9,13±0,28 •
O <sub>2ct</sub> (об. %)	Інтактна	6,48±2,61		
	Контрольна	12,05±3,80	7,85±3,45	14,37±2,87 *
	Дослідна	7,97±3,51	12,13±2,54	9,70±2,4 •△
	Референтна	10,77±3,43	11,98±2,87	15,55±0,64 *
P <sub>50(c)</sub> (мм Hg)	Інтактна	29,53±0,39		
	Контрольна	30,32±0,24	32,05±0,18 *	32,13±0,32 *
	Дослідна	31,03±0,24 *	30,70±0,27 •	30,70±0,11 •
	Референтна	31,65±0,17 *•	31,42±0,17 *•	31,43±0,48 *

\*Примітка: див. табл. 1.

Відомо, що важливим фактором, який впливає на газообмін та характеризує оксигенацію крові в легенях, є загальна концентрація кисню. Оцінюючи динаміку вмісту  $\text{O}_2\text{ct}$  у венозній крові необхідно відмітити, що цей показник у контрольній серії істотно збільшується на 46 %, 18 % і 55 % через 1, 3 і 6 діб, відповідно, порівняно зі "здоровими" щурами, що вказує на зменшення поглинання кисню тканинами та свідчить про включення компенсаторних механізмів в організмі тварин. Треба

зауважити, що зазначений показник у дослідній серії впродовж всього експерименту не має вірогідних відмінностей від значень, що зареєстровані в інтактній групі.

Для визначення стану останньої ланки кисневотранспортної системи венозної крові – доступності кисню для тканин, виведений розрахунковий показник  $\text{P}_{50(c)}$ , що виражає афінитет гемоглобін-кисень. Вірогідне ( $P>0,001$ ) підвищення цього показника на 3-й добі дослідження на тлі ЗЧМТ у порівнянні зі "здоровими" щура-

ми, вказує на порушення умов насичення крові киснем у легенях і полегшення звільнення кисню з крові у тканинах, що призводить до зменшення спорідненості гемоглобіну до кисню, а також свідчить про зниження їх взаємодії на тлі метаболічного ацидозу. На фоні проведення фармакокорекції ацетилцистеїном реєструється вірогідне ( $P > 0,001$ ) зниження активності  $P_{50}(c)$  у порівнянні зі значеннями, ідентифікованими у контрольній серії тварин. Необхідно також підкреслити, що величина рівня  $P_{50}(c)$  при застосуванні ацетилцистеїну в умовах патології, що моделюється, відповідає показникам в інтактній та референтній серіях тварин.

**Висновки:** Таким чином, у тварин із ЗЧМТ визначаються значні зміни у системі гомеостазу, а саме порушення КЛС. Відміча-

ється компенсований метаболічний ацидоз, що супроводжується пригніченням дихального центру, виснаженням буферних систем організму на тлі порушення кисневотранспортної функції крові. Отримані нами результати експериментальних досліджень наглядно демонструють позитивний вплив ацетилцистеїну на газовий склад крові за рахунок швидкого включення захисно-компенсаторних механізмів і, як наслідок, препарат, що досліджується, запобігає розвитку метаболічного ацидозу, що розвивається після моделювання ЗЧМТ.

**Перспективи подальших досліджень.** Для підтвердження отриманих результатів у подальшому будуть проведені дослідження енергетичного та вуглеводного обміну у щурів із ЗЧМТ.

### ЛІТЕРАТУРА:

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / Під ред. член.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2002. – 567 с.
2. Згржебловская Л.В. Кислотно-щелочной статус у пострадавших с тяжелой политравмой при развитии синдрома полиорганной недостаточности / Л.В. Згржебловская, И.Р. Малыш // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 79-84.
3. Пат. 13678, Україна, МПК (2006) G09B 23/28. Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / Лук'ячук В.Д., Шевчук О.В., Бадінов О.В. заявники та патентовласники Луг. держ. мед. ун-т. – №u200509483; заявл. 10.10.05; опубл. 17.04.06, Бюл. № 4-8 с.
4. Федорова В.С. Фармакокорекція ацетилцистеїном вуглеводного обміну на моделі церебральної травми // В.С. Федорова // Актуальні питання теоретичної медицини, 21-22 квітня 2011р.: тези. – м. Суми, 2011. – С. 72-73.
5. Congenital and acquired brain injury. Epidemiology, pathophysiology, prognostication, innovative treatments, and prevention / A.W. Brown, E.P. Elovic, S. Kothari et al.] // Physical Med. Rehabil. – 2008. – Vol. 89, №3. – P. 3-8.
6. Cytokine, complemente and endotoxine profiles associated with the development of the adult respiratory syndrome after severe injury / T.G. Doelly, P. Meade, M. Jagles [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 22. – P. 768-776.
7. Eliason J.L. Metabolic consequences of acute limb ischemia and their clinical implications / J.L. Eliason, T.W. Wakefield // Semin. Vasc. Surg. – 2009. – № 22, V. 1. – P. 29-33.
8. Hyperventilation in head injury: a review / N. Stocchetti, A.I. Maas, A. Chieregato [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127, № 5. – P. 1812-1827.
9. Jimenez L. Traumatic brain injury and stroke / L. Jimenez, F. Davis // Nutrition Support for the Critically III Patient: A Guide to Practice. – 2004. – P. 529-540.

**Федорова В.С.** Порушення газового і кислотно-лужного складу крові тварин при церебральній травмі та фармакокорекції ацетилцистеїном // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 153-156.

Представлено вивчення порушень газового і кислотно-лужного стану венозної крові тварин в умовах закритої черепно-мозкової травми та перспективи їх корекції ацетилцистеїном. Експериментально доведено, що ацетилцистеїн, за рахунок швидкого включення захисно-компенсаторних механізмів, запобігає розвитку метаболічного ацидозу та змінам електролітного балансу крові при закритій черепно-мозковій травмі.

**Ключові слова:** закрыта черепно-мозговая травма, ацидоз, кисень, лікування, ацетилцистеїн.

**Федорова В.С.** Нарушения газового и кислотно-щелочного состава крови животных при церебральной травме и фармакокоррекции ацетилцистеином // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 153-156.

Представлено изучение нарушений газового и кислотно-щелочного состояния венозной крови животных в условиях закрытой черепно-мозговой травмы и перспективы их коррекции ацетилцистеином. Экспериментально доказано, что ацетилцистеин, за счет быстрого включения защитно-компенсаторных механизмов, предотвращает развитие метаболического ацидоза и изменениям электролитного баланса крови при закрытой черепно-мозговой травме.

**Ключевые слова:** закрытая черепно-мозговая травма, ацидоз, кислород, лечение, ацетилцистеин.

**Fedorova V.S.** Infringements of gas and acid-base structure of blood of animals at a cerebral injury and of pharmacocorrection by acetylcysteine // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 153-156.

In the article is given data about disturbances of gas and acid-base balance in venous blood of animals in conditions of the closed craniocerebral injury and prospect of their correction by acetylcysteine. It was experimentally established that acetylcysteine prevents metabolic acidosis development due to prompt activation of protective-adaptation processes and changes in electrolyte balance in closed craniocerebral trauma

**Key words:** closed craniocerebral injury, acidosis, oxygen, treatment, acetylcysteine.

Надійшла 10.11.2011 р.  
Рецензент: проф. Ю.М.Вовк