

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Республика Беларусь

Цель. Изучить в эксперименте влияние проводимой терапии на состояние метаболизма животных с острой массивной кровопотерей.

Материал и методы. Опытная группа животных с острой кровопотерей была разделена на пять подгрупп. Первая подгруппа – крысы без лечения. Вторая подгруппа – крысы, которым после кровопускания вводили физиологический раствор. Третья подгруппа – крысы, получавшие аутокровь с физиологическим раствором. Четвертая подгруппа – крысы с реинфузией цельной аутокрови. Пятая подгруппа – крысы, которым после кровопускания вводили антиоксидантный комплекс «Цитофлавин». После лечения оценивали количество эритроцитов и концентрацию гемоглобина крови, показатели кислотно-щелочного состояния, биохимические показатели и антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови. Полученные данные сравнивали с показателями здоровых животных (контрольная группа).

Результаты. Экспериментально доказано, что введение солевого раствора, а также реинфузии аутокрови в количестве 50% от объема кровопотери с равным количеством физиологического раствора существенно не повлияло на метаболические процессы у животных после острой массивной кровопотери. Свободнорадикальные процессы, протекающие в организме с превалированием перекисного окисления и формированием окислительного стресса, невозможно отрегулировать даже путем массивной гемотрансфузии цельной аутокрови.

Полученные данные указывают на высокую эффективность применения антиоксидантного комплекса «Цитофлавин» для коррекции метаболических постгеморрагических нарушений. Введение препарата «Цитофлавин» ликвидирует превалирование перекисных процессов и купирует окислительный стресс.

Заключение. Активация процессов перекисного окисления приводит к росту концентрации мочевой кислоты как активного естественного антиоксиданта. Введение солевых растворов при кровопотере неспособно компенсировать кислотно-основное состояние организма, восполнить антиоксидантный потенциал и снизить процессы перекисного окисления. Массивная гемотрансфузия, равная объему острой кровопотери не приводит к стабилизации свободно-радикальных процессов в организме. Применение антиоксидантов при острой массивной кровопотере является эффективной мерой профилактики и купирования окислительного стресса.

Ключевые слова: кровопотеря, геморрагический шок, окислительный стресс, кислотно-основное состояние, гемотрансфузия, цитофлавин

Objectives. To study the impact of the conducted therapy on the metabolic state of animals with acute massive blood loss in experiment.

Methods. The experimental group of animals with acute blood loss was divided into five subgroups. The first subgroup was composed of the rats received no any treatment. The second subgroup included the rats underwent to the physiological saline injections after bleeding procedure. The third subgroup consisted of the rats underwent the injections of autologous blood with physiological saline. The fourth subgroup was made up of the rats with reinfusion of the whole autologous blood. The fifth subgroup consisted of the rats to whom the antioxidant complex "Cytoflavin" has been injected after bleeding procedure. After the treatment a red blood cell count and concentration of hemoglobin in the blood as well as indices of acid-base balance, biomedical parameters and antioxidant activity (AOA) of blood serum have been evaluated. The received data were compared with those of healthy animals (control group).

Results. It was experimentally proved that the injections of saline solution and reinfusion of autologous blood at the rate of 50% out of the blood loss volume with an equal volume of physiological saline did not significantly affect on the metabolic processes in animals after acute massive blood loss. Free-radical processes in the body with the prevalence of peroxidation and the formation of oxidative stress couldn't be adjusted even by massive whole autologous blood transfusion. The received data indicate the high efficiency of the antioxidant complex "Cytoflavin" for the correction of metabolic post hemorrhagic disorders. The introduction of the drug "Cytoflavin" eliminates the prevalence of peroxidation processes and stops oxidative stress.

Conclusions. The activation of peroxidation leads to the growth of uric acid concentration as an active natural antioxidant. The injection of saline solutions in massive blood loss is unable to compensate the acid-base balance of the body, supply of antioxidant potential and reduce peroxidation processes. Massive blood transfusion equal to the volume of acute blood loss does not lead to a stabilization of free-radical processes in the body. The use of antioxidants in acute massive blood loss is an effective measure to prevent and relieve oxidative stress.

Keywords: blood loss, hemorrhagic shock, oxidative stress, acid-base balance, blood transfusion, cytoflavin

Введение

Острая массивная кровопотеря неизбежно приводит к снижению объема циркулирующей крови, компенсаторному периферическому ангиоспазму, нарушению микроциркуляторного кровотока, что является причиной развития полиорганной недостаточности и способствует высокой летальности при острой массивной кровопотере [1]. Современная терапия острой кровопотери направлена на остановку кровотечения, обеспечение адекватного газообмена, ликвидацию гиповолемии, восстановление тканевой перфузии, борьбу с анемическим синдромом и гипокоагуляцией [2, 3]. При острой массивной кровопотере в патогенез вовлекаются все органы и ткани с формированием органной дисфункции, следовательно, особое внимание должно уделяться применению препаратов, направленных на протекцию клеток от губительного влияния гипоксии [4, 5]. Литературные данные свидетельствуют о важной роли анаэробного образования сукцината при аноксических и гипоксических состояниях, а также об активации окисления сукцината в условиях гипоксии. Отсюда следует, что в качестве средств поддержания бионергетических процессов в клетках в условиях кислородного голодания имеет смысл использовать собственно сукцинат [6]. Базисным механизмом гипоксии является нарушение функции митохондриальных ферментных комплексов, а восстановление доставки кислорода к клетке при гипоксии имеет положительный эффект в условиях функционирования дыхательной цепи [7]. В противном случае высокие концентрации кислорода, обладая токсическим действием, будут усугублять процессы альтерации клеток.

Современные исследователи уделяют большое внимание изучению свободно-радикальных процессов и состоянию антиоксидантной защиты у пациентов с острой кровопотерей [8, 9, 10]. В условиях острой постгеморрагической гипоксии происходит развитие окислительного стресса, истощение системы антиоксидантной защиты организма и появление прооксидантной активности сыворотки крови [8, 10]. Активация реакций перекисного окисления у пациентов с острой кровопотерей способствует накоплению большего количества веществ с прооксидантной активностью с развитием окислительного стресса, который усугубляет имеющуюся органную дисфунк-

цию у этих пациентов. Влияние переливания эритроцитной массы на свободнорадикальные процессы у пациентов с кровотечением изучено недостаточно, имеющиеся данные указывают на неспособность гемотрансфузией компенсировать антиоксидантный потенциал при массивной кровопотере. Неоднозначные литературные данные, освещающие данную проблему, способствовали экспериментальному изучению нами влияния инфузионных растворов на биохимические, кислотно-основные и свободно-радикальные процессы, протекающие в организме в условиях острой массивной кровопотери [11].

Целью данного исследования является изучение влияния проводимой терапии на степень органических повреждений, связанных с экспериментальной острой массивной кровопотерей.

Материал и методы

Эксперимент проводили на 181 половозрелом самце белой крысы, массой 200-220 г. Острую кровопотерю воспроизводили под галотановым наркозом по оригинальной методике разработанной нами (приоритетная справка № а20111466 от 21.12.11 г.) путем интракардиального забора 60-65% объема циркулирующей крови, со скоростью 2 мл/100 г в минуту. Кровопотеря составляла 35 мл/кг, что соответствует кровопотере тяжелой степени. Опытная группа была разделена на пять подгрупп. Первая подгруппа (n=37) – крысы в состоянии геморрагического шока без последующего лечения. Вторая подгруппа (n=32) – крысы, которым после кровопускания через 1 час вводили в вену основания хвоста 7 мл 0,9% NaCl. Третья подгруппа (n=24) – крысы, которым после кровопускания через 1 час вводили в вену основания хвоста кровь этого животного с 0,9% NaCl в соотношении 1:1 в объеме 7 мл. Четвертая подгруппа (n=27) – крысы с реифузией через 1 час после кровопускания в вену основания хвоста 7 мл аутокрови. Пятая подгруппа (n=31) – крысы, которым после кровопускания через 1 час вводили в вену основания хвоста антиоксидантный комплекс «Цитофлавин» из расчета 28,6 мг янтарной кислоты на 1 кг массы животного в 7 мл 0,9% NaCl. Через 1 час после введения препаратов оценивали показатели красной крови, кислотно-щелочного состояния, биохимические показатели и антиоксидантную активность

(АОА) сыворотки крови лабораторных животных, с последующим выводом из эксперимента для определения чистоты опыта. Животные, у которых при вскрытии был выявлен гемоторакс и повреждение легких, в эксперимент не включались. Полученные данные сравнивали с показателями здоровых животных (контрольная группа n=30).

Все экспериментальные исследования выполнялись в соответствии с требованиями сообщества «Европейская конвенция по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986). Выведение животных из эксперимента проводили после предварительной наркотизации галотаном путем декапитации в соответствии с требованием «Положения о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского университета и мерах по реализации требований биомедицинской этики».

Количество эритроцитов и уровень гемоглобина в крови измеряли на гематологическом анализаторе Nixon. Оценку биохимических показателей крови проводили унифицированным методом на анализаторе «ARCHITECT с 8000», США. Исследование кислотно-основного состояния, газов и электролитов венозной крови проводили на анализаторе «Stat Profile® Critical Care Xpress», США. Метод определения антиоксидантной активности сыворотки крови основан на реакции автоокисления адреналина в щелочной среде, которая, как известно, является супероксид-генерирующей и супероксид-детектирующей системой и позволяет определить анти- и прооксидантные свойства биологических материалов. Измерение накопления продуктов окисления адреналина (адренохрома) проводили по методике Т.В. Сироты

[12] в модификации А.И. Грицука с соавт. [13]. Способность биологических материалов ингибировать реакцию автоокисления адреналина оценивается как антиоксидантная активность, а активация данной реакции — как прооксидантная.

В работе использованы реактивы: 0,1% раствор адреналина гидрохлорида; NaCO₃ «Sigma» (США); NaHCO₃ «J.T.Baker» (Голландия).

Статистический анализ осуществляли с использованием параметрических и непараметрических методов. Нормальность полученных данных определяли используя Shapiro-Wilk's test. Количественные параметры представлены: в случае соответствия закона распределения нормальному — в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m); в случае, когда распределение отличалось от нормального — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й (LQ) — нижний квартиль и 75-й (UQ) — верхний квартиль). Был использован непараметрический метод статистического исследования: критерий Mann-Whitney U-test (для анализа различий двух независимых групп по количественному признаку). Использован также параметрический метод статистического исследования: критерий t (Student) test (для анализа различий двух независимых групп по количественному признаку). Корреляционный анализ проводили используя метод Spearman (для определения меры связи двух количественных параметров). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05.

Результаты

Полученные данные по величине оптической плотности в конечной точке измерения и результаты расчетов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Скорость окисления адреналина и оптическая плотность раствора в конечной точке измерения (M±m)

Группа	Оптическая плотность, у.е.	Скорость окисления адреналина, у.е./мин	Анти-прооксидантная активность, ед.акт/мл
Буфер	0,034±0,0013	0,019±0,0007	-
Контрольная группа	0,021±0,0008*	0,012±0,0004*	390±43 (+39%)
Первая подгруппа	0,056±0,002***	0,032±0,0012***	-650±71 (-65%)
Вторая подгруппа	0,044±0,0017***	0,025±0,001***	-280±42 (-28%)
Третья подгруппа	0,03±0,0011**	0,017±0,0007**	105±6 (+10,5%)
Четвертая подгруппа	0,026±0,001***	0,015±0,0006***	235±15 (+23,5%)
Пятая подгруппа	0,017±0,0007*	0,01±0,0004*	490±46 (+49%)

Примечание: * — статистически значимо по сравнению с буфером p<0,05, ** — статистически значимо по сравнению с контрольной группой p<0,05.

Из таблицы 1 видно, что сыворотка крови здоровых лабораторных животных (контрольная группа) обладала определенным уровнем антиоксидантной активности равной 390 ед. акт./мл, что составляло 39% ингибирования реакции автоокисления адреналина в присутствии такой сыворотки.

В присутствии сыворотки крови животных, перенесших острую кровопотерю (первая подгруппа), отмечалась активация реакции автоокисления адреналина. Ускорение скорости составляло 65%, что является показателем прооксидантной активности сыворотки крови этой подгруппы животных. Это обусловлено истощением антиоксидантных свойств сыворотки крови и значительным увеличением в ней веществ, обладающих прооксидантной активностью, что свидетельствует о некомпенсированном усилении свободнорадикальных процессов, являющихся важным звеном в формировании органной дисфункции при острой кровопотере.

В присутствии сыворотки крови животных, перенесших острую кровопотерю, с последующей компенсацией кровопотери физиологическим раствором (вторая подгруппа), отмечалась активация реакции автоокисления адреналина. Ускорение скорости составляло 28%, что является показателем прооксидантной активности сыворотки крови этой подгруппы животных. Это обусловлено присутствием в сыворотке крови веществ, обладающих прооксидантной активностью, что свидетельствует о невозможности компенсировать усиление свободнорадикальных процессов в организме в ответ на массивную кровопотерю, путем выполнения объема циркулирующей крови физиологическим раствором.

Сыворотка крови животных, перенесших острую кровопотерю, с последующей компенсацией кровопотери физиологическим раствором с кровью (третья подгруппа), ингибировала реакцию автоокисления адреналина. Торможение скорости составляло 10,5%, что является показателем слабой антиоксидантной

активности сыворотки крови этой подгруппы животных. Это обусловлено восполнением антиоксидантной защиты организма путем экзогенного поступления антиоксидантов вместе с реинфузией цельной крови в количестве 50% от объема кровопотери.

В присутствии сыворотки крови животных, перенесших острую кровопотерю, с последующей компенсацией кровопотери реинфузией аутокрови (четвертая подгруппа), отмечалось ингибирование реакции автоокисления адреналина. Торможение скорости составляло 23,5%, что является показателем антиоксидантной активности сыворотки крови этой подгруппы животных. Это обусловлено восполнением антиоксидантной защиты организма путем экзогенного поступления антиоксидантов вместе с цельной кровью в количестве 100% от объема кровопотери. В свою очередь показатель антиоксидантной активности сыворотки крови животных четвертой подгруппы был достоверно ниже показателя сыворотки крови животных контрольной подгруппы. Данный факт указывает на неспособность реинфузии аутокрови в объеме 100% от кровопотери восстановить антиоксидантный потенциал организма.

Сыворотка крови животных, перенесших острую кровопотерю, с последующей компенсацией кровопотери введением антиоксидантного комплекса «Цитофлавин» с физиологическим раствором (пятая подгруппа), ингибировала реакцию автоокисления адреналина. Торможение скорости составляло 49%, что является показателем антиоксидантной активности сыворотки крови этой подгруппы животных, которая достоверно не отличалась от показателя антиоксидантной активности крови здоровых животных.

Проведенные исследования показали, что у животных, перенесших острую массивную кровопотерю, без последующего лечения (первая подгруппа) в биохимических анализах крови наблюдались значимые гипопроотеинемия, гипергликемия, гиперуремия, гиперазотемия и

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови (Ме [25%-75%])

Группа	Мочевая кислота, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Белок, г/л	Креатинин, ммоль/л
Контрольная группа	98,8 [80-125]	4,4 [4,0-4,8]	7,5 [6,5-8,7]	59,7 [56-67]	41 [38,5-43]
Первая подгруппа	233,2 [140-210]*	6,6 [5,2-8,2]*	12 [7,2-15,7]*	49,4 [46-51]*	56 [51-59]*
Вторая подгруппа	192 [125-260]*	5,7 [4,3-6,2]*	12,4 [11,5-3,3]*	38 [37-39]*	51 [43-57]*
Третья подгруппа	183 [140-220]*	5,2 [5,1-5,3]*	7,1 [4,5-9,7]	45 [43-47]*	45 [42-51]
Четвертая подгруппа	134 [140-160]*	6,2 [5,8-6,2]*	9,8 [5,3-14]	62 [61-63]	57 [53-57]*
Пятая подгруппа	120 [110-140]	4,6 [4,1-4,4]	7,7 [7,2-8,2]	49 [48-50]	44 [38-48]

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели электролитного обмена крови (Ме [25%-75%])

Группа	Na ⁺ , ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Cl ⁻ , ммоль/л
Контрольная группа	141 [136-141,2]	5,5 [4,5-6,4]	103,4 [101-106,2]
Первая подгруппа	138,7 [138,9-139,5]	5 [4,5-5,4]	105 [103-107]
Вторая подгруппа	137 [134-138]	5,2 [4,8-5,1]	104 [101-108]
Третья подгруппа	141 [139-142]	6,6 [6,2-7,2]*	103 [102-104]
Четвертая подгруппа	139 [138-140]	5,8 [5,2-6,6]	104 [103-105]
Пятая подгруппа	137,5 [136,5-138,5]	4,9 [4,6-5,3]	102,4 [100-105,2]

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$.

статистически значимо выросла концентрация мочевой кислоты в 2,5 раза (таблица 2).

Изменения в биохимических анализах крови животных после введения физиологического раствора (вторая подгруппа) характеризовались достоверным снижением количества общего белка, ростом концентрации глюкозы, мочевины, гиперазотемией и статистически значимым ростом концентрации мочевой кислоты по сравнению с показателями контрольной группы. Вместе с тем, у животных, перенесших острую массивную кровопотерю с последующим введением цельной крови с физиологическим раствором (третья подгруппа), в биохимических анализах крови наблюдалось достоверное снижение количества белка вместе с увеличением концентрации мочевины и мочевой кислоты. После введения цельной крови животным, перенесшим острую массивную кровопотерю (четвертая подгруппа), в биохимических анализах крови определялся достоверный рост количества мочевины, креатинина и мочевой кислоты. У животных пятой подгруппы наблюдалась незначительная гипопропротеинемия, а остальные биохимические показатели крови достоверно не отличались от значений контрольной группы.

Исследования электролитного обмена показали, что у животных всех подгрупп уровень электролитов крови значимо не отличался от показателей здоровых животных, что представлено в таблице 3. Достоверный рост уровня калия в третьей подгруппе и тенденция

к повышению калия в четвертой подгруппе можно объяснить, с одной стороны, гипоксическим повреждением клетки, а с другой стороны, проводимой инфузией крови.

Показатели кислотно-основного состояния крови животных первой, второй, третьей и четвертой подгрупп указывали на развитие ацидоза, снижением уровня pH и стандартного бикарбоната крови ($\text{HCO}_3^-_{\text{std}}$) (таблица 4).

Увеличение внеклеточного дефицита оснований (BE_{ecf}) с одновременным достоверным ростом концентрации лактата подтверждает наличие истинного некомпенсированного метаболического лактат-ацидоза у животных этих подгрупп. В свою очередь, показатели кислотно-основного состояния крови животных пятой подгруппы не имели достоверных отличий от показателей кислотно-основного состояния животных контрольной группы.

Тяжесть кровопотери подтверждалась достоверным снижением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови лабораторных животных уже через 1 час после кровопотери (таблица 5).

Выраженная анемия у животных второй подгруппы обусловлена постинфузионной гемодилуцией в связи с введением физиологического раствора. У лабораторных животных четвертой подгруппы наблюдалось достоверное снижение гемоглобина по сравнению с контрольной группой. Значимого снижения эритроцитов крови не наблюдалось, что объясняется восполнением кровопотери реинфузией 100% объема аутокрови.

Таблица 4

Показатели кислотно-щелочного состояния животных после острой массивной кровопотери (Ме [25%-75%])

Группа	pH	$\text{HCO}_3^-_{\text{std}}$, ммоль/л	BE_{ecf} , ммоль/л	Лас, ммоль/л
Контрольная группа	7,33 [7,29-7,37]	25 [23-26,4]	0,3 [-2,3-2,7]	1,97 [1,6-2,4]
Первая подгруппа	7,26 [7,2-7,3]*	17,2 [17,3-17,6]*	-11,3 [-13,1- -10,1]*	6,8 [6,7-7,3]*
Вторая подгруппа	7,23 [7,16-7,27]*	21,9 [21,5-22,4]*	-7,9 [-13,6- -1,3]*	3,33 [2,1-5]*
Третья подгруппа	7,27 [7,18-7,35]	16,8 [15,1-21,3]*	-8,6 [-12,6- -4,6]*	4,9 [2,9-6,3]*
Четвертая подгруппа	7,26 [7,18-7,35]	15,6 [11,9-19,3]*	-9,4 [-11,6- -5,9]*	6,4 [4,7-8,3]*
Пятая подгруппа	7,3 [7,27-7,32]	24,2 [22,6-25,8]	2,2 [0,2-4,8]	2,45 [2,4-2,5]

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$.

Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови лабораторных животных (Ме [25%-75%])

Группа	Er, $\times 10^{12}$	Hb, г/л
Контрольная группа	6,2 [5-6,7]	139 [134-146]
Первая подгруппа	4,7 [4,4-4,9]*	101 [99-103]*
Вторая подгруппа	3,78 [3,75-3,81]*	85,5 [85-93]*
Третья подгруппа	4,4 [4,1-4,6]*	95 [94-97]*
Четвертая подгруппа	5,0 [4,8-5,2]	109 [104-113]*
Пятая подгруппа	4,5 [4,4-4,7]*	98 [93-101]*

Примечание: * – статистически значимо по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$.

Обсуждение

На основании приведенных лабораторных данных можно сделать определенные выводы о патогенетических механизмах геморрагического шока.

В результате массивной кровопотери, острой гиповолемии и компенсаторной централизации кровообращения, происходит нарушение тканевой перфузии, что приводит к микроциркуляторным расстройствам и развитию гипоксии. В сложившейся ситуации аэробный гликолиз переключается на бескислородный процесс с накоплением лактата и «закислением» тканей, что подтверждается полученными результатами исследования. В условиях развившейся тяжелой постгеморрагической анемии происходит активация процессов перекисного окисления, что, в свою очередь, мобилизует систему антиоксидантной защиты с последующим ее истощением. После острой массивной кровопотери более 60% объема циркулирующей крови уже через 1 час сыворотка крови лабораторных животных имела выраженную прооксидантную активность. Истощение антиоксидантного потенциала крови с превалированием ее прооксидантных свойств ведет к прогрессированию метаболических расстройств и развитию полиорганной недостаточности. Нарушение клеточного метаболизма в стрессовой ситуации характеризуется гиперметаболизмом с превалированием процессов катаболизма. Так адренергическое влияние на углеводный обмен проявляется в мобилизации гликогена и активации глюконеогенеза, косвенным свидетельством которого является гипергликемия и повышенное содержание мочевины крови. В этих условиях формируется состояние инсулинорезистентности, ограничивающее утилизацию глюкозы мышечной и жировой тканью и способствующее развитию так называемого «диабета травмы». Гиперуремия, гипоальбуминемия и гиперазотемия у животных опытной группы объясняется активацией катаболизма, утили-

зацией аминокислот, образующихся в процессе протеолиза в реакциях глюконеогенеза, поддерживающего гипергликемию. С другой стороны, повышение концентрации мочевины и креатинина у животных этой группы можно объяснить нарушением функции почек в связи с возникшей гиповолемией в условиях острой массивной кровопотери. Это, в конечном счете, способствует развитию отрицательного азотистого баланса и возникновению соответствующей клинической манифестации.

Таким образом, можно говорить о развившемся окислительном стрессе в первой подгруппе животных в условиях геморрагического шока с нарушением клеточного гомеостаза. Рост концентрации мочевой кислоты, как естественного наиболее активного низкомолекулярного водорастворимого антиоксиданта, на 150% у животных первой подгруппы по сравнению с показателем контрольной группы имеет компенсаторный характер в ответ на активизацию процессов перекисного окисления липидов с выраженной прооксидантной активностью сыворотки крови животных этой подгруппы.

Учитывая лабораторные данные животных второй подгруппы, можно сделать вывод о том, что введение солевого раствора с целью восполнения объема циркулирующей крови существенно не повлияло на метаболические процессы геморрагического шока. Выраженная прооксидантная активность сыворотки крови этой подгруппы животных свидетельствует о невозможности введением кристаллоидных растворов компенсировать усиление свободнорадикальных процессов в организме в ответ на массивную кровопотерю. Достоверное увеличение концентрации мочевой кислоты у животных данной подгруппы свидетельствует об интенсификации свободнорадикальных процессов. Прогрессирование гипоксии и метаболических нарушений, подтвержденных лабораторными данными второй подгруппы, несмотря на коррекцию гиповолемии, неизбежно приводит к прогрессированию геморрагического шока.

Восполнение объема циркулирующей крови после острой массивной кровопотери путем реинфузии аутокрови в количестве 50% от объема кровопотери с равным количеством физиологического раствора не приводит к стабилизации свободнорадикальных процессов в условиях геморрагического шока, что подтверждается лабораторными данными животных третьей подгруппы. Нарушение метаболизма и кислотно-основного состояния крови животных данной подгруппы характеризовались развитием метаболического лактат-ацидоза с активацией катаболизма. Количество естественных антиоксидантов, содержащихся в цельной перелитой крови, оказалось недостаточным для восстановления антиоксидантного статуса организма животного. Это подтверждается достоверно низкой антиоксидантной активностью сыворотки крови животных данной подгруппы, а достоверный рост концентрации мочевой кислоты указывает на прогрессирование окислительного стресса у этих животных.

На основании лабораторных данных животных четвертой подгруппы, можно сделать вывод о том, что восполнение объема циркулирующей крови путем реинфузии аутокрови в количестве 100% от объема кровопотери также существенно не повлияло на метаболические нарушения после острой массивной кровопотери. В показателях кислотно-основного состояния сохранялась картина метаболического лактат-ацидоза. Следует заметить, что количество естественных антиоксидантов, содержащихся в цельной перелитой крови, оказалось недостаточным для полного восстановления антиоксидантного статуса организма животного. Это подтверждается достоверно низкой антиоксидантной активностью сыворотки крови животных данной подгруппы относительно здоровых животных. Избыток перекисных процессов в организме данной подгруппы животных подтверждается достоверным увеличением концентрации мочевой кислоты в сыворотке их крови по сравнению с показателем контрольной группы. Прогрессирование гипоксии и метаболических нарушений, подтвержденных лабораторными данными животных четвертой подгруппы, несмотря на коррекцию гиповолемии, неизбежно приводит к прогрессированию геморрагического шока. Свободнорадикальные процессы, протекающие в организме с превалированием перекисного окисления и формированием окислительного стресса, невозможно отрегулировать даже путем массивной гемотрансфузии цельной аутокрови.

Показатели животных пятой подгруппы указывают на высокую эффективность применения антиоксидантного комплекса «Цитофлавин» для коррекции метаболических постгеморрагических нарушений. Значения биохимического анализа крови и кислотно-основного состояния животных пятой подгруппы достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Вместе с тем, рост антиоксидантной активности сыворотки крови с отсутствием достоверного отличия концентрации мочевой кислоты у животных данной подгруппы свидетельствует о ликвидации превалирования перекисных процессов и купировании окислительного стресса после введения препарата «Цитофлавин». Умеренное увеличение количества мочевой кислоты у животных данной подгруппы связано с метаболизмом рибоксина (инозина), который, как известно, метаболизирует в печени с образованием инозинмонофосфата с последующим его окислением до мочевой кислоты.

Выводы

1. В условиях острой гипоксии, вызванной массивной кровопотерей, развивается тяжелый окислительный стресс с истощением системы антиоксидантной защиты организма.
2. Интенсификация процессов перекисного окисления в организме приводит к росту концентрации мочевой кислоты как активного естественного антиоксиданта.
3. Восполнение кровопотери путем введения только солевых растворов не способно компенсировать кислотно-основное состояние организма, восполнить антиоксидантный потенциал и снизить процессы перекисного окисления.
4. Даже массивная гемотрансфузия, равная объему острой кровопотери, не приводит к стабилизации свободно-радикальных процессов в организме в связи с недостаточным содержанием естественных антиоксидантов.
5. Раннее применение препарата «Цитофлавин» в комплексе лечебных мероприятий острой массивной кровопотери достоверно увеличивает антиоксидантный потенциал сыворотки крови животных с одновременным снижением активности перекисного окисления и является эффективной мерой профилактики окислительного стресса.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов. Исследование финансировалось УО «Гомельский государственный медицинский университет».

ЛИТЕРАТУРА

1. Выбор инфузионного препарата для профилактики полиорганной недостаточности при острой массивной кровопотере (экспериментальное исследование) / А. Ю. Яковлев [и др.] // *Общ. реаниматология*. – 2010. – Т. VI, № 3. – С. 48–51.
2. Клигуненко Е. Н. Интенсивная терапия кровопотери / Е. Н. Клигуненко, О. В. Кравец. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.
3. Бутров А. В. Рациональная инфузионная терапия у больных в критических состояниях / А.В. Бутров, А.Ю. Борисов, С.В. Галенко // *Труд. пациент.* – 2006. – Т. 4, № 10. – С. 19–23.
4. Голубев А. М. Коррекция метаболических нарушений в почках при острой массивной кровопотере (экспериментальное исследование) / А. М. Голубев, Ф. А. Тамаева // *Общ. реаниматология*. – 2007. – Т. 3, № 5-6. – С. 38–42.
5. Мороз В. В. Стратегия и тактика применения антигипоксантов при критических состояниях / В. В. Мороз // *Фундам. проблемы реаниматологии (Избранные лекции и обзоры) : тр. ин-та общ. реаниматологии РАМН*. – 2005. – Т. IV. – С. 210–20.
6. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию / Е. И. Маевский [и др.] // *Биофизика*. – 2000 Дек. – Т. 1. – Ст. 3. – С. 32–36.
7. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергитических нарушений в патогенезе гипоксии / Л. Д. Лукьянова // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. – 2004. – № 2. – С. 2–11.
8. Моргунов С. С. Коррекция тканевой гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастродуоденальных кровотечениях / С. С. Моргунов // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. – 2011. – № 9. – С. 71–75.
9. Свободно-радикальные процессы у больных с желудочно-кишечными кровотечениями / Е. В. Силина [и др.] // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. – 2011. – № 12. – С. 64–70.
10. Особенности консервативной терапии пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки / В. А. Ступин [и др.] // *Фарматека*. – 2011. – № 2. – С. 58–63.
11. Зыблев С. Л. Антиоксидантная активность крови больных с острым гастродуоденальным кровотечением / С. Л. Зыблев, З. А. Дундаров // *Хирургия. Восточ. Европа*. – 2013. – № 1. – С. 12–23.
12. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений : пат. 2144674 РФ, МПК7 G01N33/52, G01N33/68 / Т. В. Сирота. – № 99103192/14 ; заявл. 24.02.1999 ; опубл. 20.01.2000. – 2000. – Бюл. № 2. – Ч. II. – С. 266.
13. Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости / А. И. Грицук [и др.] // *Биомед. химия*. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 601–607.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, д. 5,
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»,
кафедра хирургических болезней №2
с курсом детской хирургии,
тел. раб.: +375 232 48-24-11,
e-mail: S.zyblev@yandex.ru,
Зыблев Сергей Леонидович

Сведения об авторах

Зыблев С.Л., ассистент кафедры хирургических болезней №2 с курсом детской хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет».
Дундаров З.А., д.м.н., профессор, заведующий

кафедрой хирургических болезней №2 с курсом детской хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Поступила 15.05.2013 г.