

Кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник Филиала федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Пущино, Россия

ЭФФЕКТЫ ПЕРФТОРАНА ПРИ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС CD НА ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГОВОЙ И СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Реферат

В исследовании изучали специфическую противоишемическую активность препарата Перфторан в сравнении с физиологическим раствором при внутривенном введении самцам крыс CD в процессе глобальной ишемии головного мозга, вызванной билатеральной окклюзией сонных артерий с одновременным снижением артериального давления путем массивного кровозабора.

Тестируемое вещество и вещество сравнения вводили в объеме 20% от объема циркулирующей крови (ОЦК). В качестве контрольного вещества использовали растворитель – физиологический раствор 0.9% NaCl (Физраствор).

Для достижения ишемии головного мозга пережимали оба ствола общих сонных артерий и одновременно забирали из левой сонной артерии кровь до момента падения среднего артериального давления (САД) до уровня 20 - 60 мм рт ст. Ишемия длилась 60 минут. Показатели САД и кровотока регистрировали перед ишемией и в течение всего периода ишемии. Вещества вводили сразу после наступления ишемии головного мозга через внутривенный катетер. На всех стадиях эксперимента регистрировали САД и локальный мозговой кровоток (ЛМК).

В период ишемии введение Перфторана вызвало достоверно значимое повышение САД в течение 20 минут, а также достоверно значимое по сравнению с группой Физраствор повышение ЛМК в течение всего периода ишемии (60 минут). Введение физиологического раствора не влияло на изменение регистрируемых показателей

Таким образом, исследование противоишемической активности Перфторана показало его выраженное противоишемическое действие, как на системном уровне, так и на уровне локального мозгового кровотока.

Введение

Массивная кровопотеря сопровождается каскадом патологических реакций всех систем органов. В частности, страдает сердечно-сосудистая система. Развивается геморрагический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Происходит спазмирование и эмболизация крупных

и мелких сосудов, что приводит к ишемизации органов и тканей. В частности, головной мозг, орган, наиболее чувствительный к ишемии, страдает от нарушения кровоснабжения вследствие спазма или тромбоза крупных магистральных артерий (сонные артерии, базилярные артерии).

При подобных состояниях важно восполнить недостающий объем циркулирующей крови. Причем многими авторами показано, что массивные трансфузии свежезамороженной крови могут приводить к тяжелым, и, зачастую, необратимым последствиям. В результате массивированных трансфузий такой крови развивается гипотермия, ацидоз, микротромбирование мелких сосудов, ведущие в конечном итоге к развитию ДВС-синдрома с полиорганной недостаточностью [10]. Важным является также улучшение реологических и газотранспортных свойств крови. В ситуации, когда спазм или эмболизация сосудов, как крупных, так и мелких, а также нарушение свертывающей системы крови препятствует поступлению необходимого количества красных кровяных телец к ишемизированным органам и тканям, необходимо применять переносчики кислорода. К таким препаратам относится Перфторан – кровезаменитель с газотранспортной функцией. Перфторан - представляет собой субмикронную эмульсию с газотранспортными свойствами, содержащую 10 об.% ПФОС, которые являются химически инертными соединениями, не подвергающимися метаболическим превращениям в организме человека и животных.

Показаниями к применению Перфторана являются гиповолемия, нарушения микроциркуляции, противоишемическая защита органов, отключаемых временно от кровотока или предназначенных к трансплантации, глубокая изоволемическая гемодилюция и т.д.[2]. Частицы ПФУ, размер которых в 100 раз меньше размера эритроцита, могут проникать и в спазмированные микрососуды. При этом улучшается микроциркуляция крови. Особенно важно это в альвеолах легких, т.к. при этом ускоряется обогащение крови кислородом [3]. На каждый эритроцит приходится свыше 105 частичек эмульсии. Таким образом, каждый эритроцит может быть окутан облаком из движущихся в кровотоке частичек F-углерода в 3-4 слоя. Поскольку кислород в ПФУ растворяется в 20 раз лучше, чем в воде, то такая конденсированная среда вокруг эритроцитов в несколько раз увеличивает эффективную поверхность газообмена [8].

Как было показано в ряде исследований, [1, 4] Перфторан оказывает противоишемическое действие даже в небольших дозах. Инфузии Перфторана при критических состояниях наиболее часто применяются у больных с массивной кровопотерей, признаками респираторного дистресс-синдрома, жировой эмболии, ДВС-синдроме, с черепно-мозговой травмой, инфарктом миокарда, перитонитом, сепсисом, полиорганной недостаточностью, в трансплантологии [5]. В то же время инфузии Перфторана при массивной кровопотере обеспечивают безопасность инфузионно-трансфузионной терапии, поскольку он устраняет спазм периферических сосудов, восстанавливает периферическое кровообращение и микроциркуляцию [7].

Данные зарубежных исследователей-клиницистов в области применения ПФУ в хирургии при массивных кровопотерях согласуются с вышеописанными [6, 3]

Важнейшая задача терапии массивной кровопотери - обеспечить сохранность

функций головного мозга в острый период. Целью нашего исследования явилось оценить влияние Перфторана на мозговой кровоток и артериальное давление крыс CD в период глобальной ишемии, вызванной массивной кровопотерей и окклюзией сонных артерий.

Материалы и методы

Животных в наркотизированном состоянии подвергали билатеральной окклюзии общих стволов сонных артерий с одновременной гиповолемической гипотензией. Таким образом, была достигнута глобальная ишемия головного мозга. Ишемия длилась 60 минут. Все процедуры проводились под контролем среднего артериального давления (САД) и относительного мозгового кровотока. Показатели мозгового кровотока и САД регистрировали за 10 минут до окклюзии и гиповолемии и в течение всего периода окклюзии. Введение веществ осуществляли в объеме 20% от объема циркулирующей крови (ОЦК) сразу после наступления гиповолемической гипотензии. Гипотензию провоцировали забором крови до момента падения давления до 20 - 60 мм рт ст. Все регистрируемые показатели обсчитывали для всех групп и сравнивали группы между собой.

Каждому животному были вживлены три катетера – один в бедренную артерию для регистрации артериального давления, другой в бедренную вену для введения веществ, третий в левую сонную артерию для забора крови.

Вживление катетеров в бедренную вену, сонную и бедренную артерии проводили по следующей схеме. Для имплантации катетеров в бедренную артерию и вену делали надрез предварительного очищенного от шерсти участка кожи в области паха, вдоль брюшины. Выделяли сосуд и очищали его от соединительной ткани. Брли сосуд на две лигатуры. Выделяли участок сосуда, берут его на две лигатуры. На сосуде между лигатурами делали небольшой разрез сосудистыми ножницами. В образовавшееся отверстие вставляли бранши сосудистого пинцета, раздвигали их и между ними вставляли кончик катетера. Отпускали дистальную лигатуру, проталкивали катетер дальше по сосуду до амортизационного кольца (на 2-3 см). Для имплантации катетера в сонную артерию делали продольный разрез кожи по срединной линии шеи длиной 1.5-2см, осторожно отодвигали слюнные железы и мышцы. Аккуратно, стараясь не повредить нервы, выделяли участок общего ствола сонной артерии длиной 0.5-0.7 см. Выделенный участок сосуда очищали от соединительной ткани. Под выделенный участок артерии подводили три лигатуры. Далее процедуры аналогичны вживлению катетера в бедренную артерию. Разрезы не закрывали швом, поскольку опыт острый.

На общий ствол правой сонной артерии была одета свободная петля окклюдера. Для регистрации относительного мозгового кровотока с помощью лазерного доплеровского флоуметра у животных был сделан разрез кожи в области виска. Затем делали надрез височной мышцы. Височную кость осушали с помощью ватного тампона и к ней присоединяли датчик флоуметра (PeriFlux 5000, Perimed, Швеция) так, чтобы исключить его смещение в процессе регистрации кровотока.

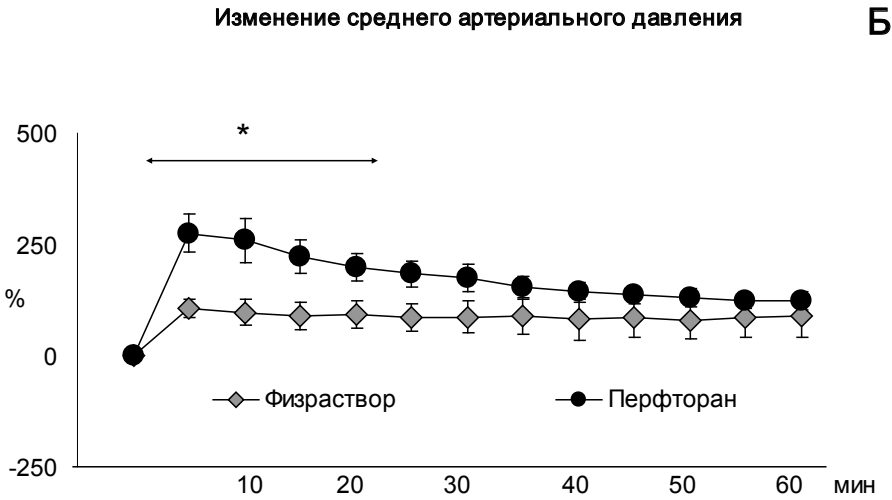
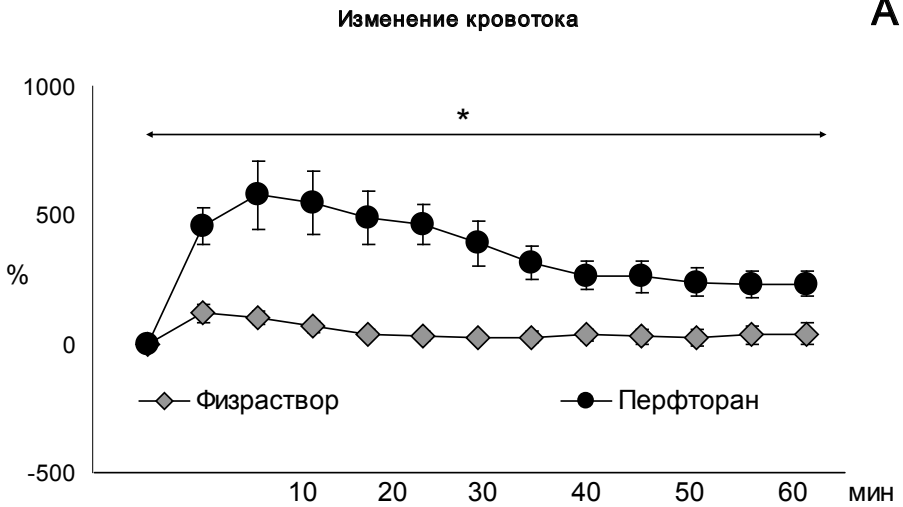
После присоединения переходника для датчика к височной кости и вживления катетеров в бедренные сосуды, записывали в электронном виде исходные показатели САД и кровотока в течение 5-ти минут. Затем инициировали окклюзию,

вставив в левую сонную артерию катетер и затягивая петлю окклюдера на правой сонной артерии. Вновь регистрировали и записывали в файл показатели САД и кровотока в течение минуты. Через артериальный катетер в левой сонной артерии забирали кровь (в объеме приблизительно 30 - 40% от ОЦК) пока САД не падало до 20 - 60 мм рт ст. Падение САД должно было оставаться стойким не менее 3-х минут. Если САД поднималось в течение 3-х минут, забирали дополнительный объем крови до повторного падения САД. Если САД сохранялось на нужном уровне в течение 3-х минут, записывали в электронном виде значения показателей САД и кровотока в течение минуты, после чего в яремную вену через катетер вводили вещества в объеме 20% от ОЦК. Показатели САД и кровотока записывали в файл в течение 60 минут после введения. По истечении этого срока животных подвергали эвтаназии.

Результаты

В условиях эксперимента Перфторан значимо ($p > 0,05$) влиял на САД (подъем в течение 20 минут) и ЛМК (подъем в течение 60 минут).

В период ишемии введение Перфторана вызвало достоверно значимое повышение САД в течение 20 минут, а также достоверно значимое по сравнению с группой Физраствор повышение ЛМК в течение всего периода ишемии (60 минут). Введение физиологического раствора не влияло на изменение регистрируемых показателей.



* - $p < 0,05$ между группой Перфторан и Физраствор по Mann-Whitney U Test расчет производился в % относительно точки «ишемия + падение САД», которая принималась за 0

Рисунок 1. Изменение локального мозгового кровотока (А) и среднего артериального давления (Б)

Таким образом, исследование эффективности Перфторана при глобальной ишемии головного мозга, спровоцированной окклюзией сонных артерий на фоне массивной кровопотери, показало его выраженное противоишемическое действие, как на системном уровне, так и на уровне локального мозгового кровотока. Результаты свидетельствуют о перспективности применения Перфторана при экстремальных состояниях, сопряженных с ишемическим поражением головного мозга.

Литература

1. Воробьев С.И., Ладиков Ю.В., Образцов В.В., Иваницкий Г.Р. // Бюлл. эксперимент, биол. и медицины - 1990. - №6. - С.19-21
2. Перфторан-кровезаменитель с газотранспортной функцией. Инструкция для врачей клиник. - СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова -Санкт-Петербург, 2001.
3. Keipert, PE, Faithfull, NS, Bradley, JD, *et al.* : Oxygen delivery augmentation by low-dose perfluorochemical emulsion during profound normovolemic hemodilution. // Adv Exp Med Biol 1994, 345:197–204
4. Kolluri S., Heros R.C., Hedley-Whyte E.T., Vonsattel J.P., Miller D., Zervas N.T. Effect of Fluosol on oxygen availability, regional cerebral blood flow, and infarct size in a model of temporary focal cerebral ischemia // Stroke.- 1986 Sep-Oct;- V.17(5).- P.976-1180.
5. Ma X.L., Zhao R.R., Zang Y.M., Wang F.Z. A comparative study of the effects of hemodilution with dextran and fluorocarbon emulsion on the changes in blood viscosity and collateral flow during myocardial ischemia// Yao Xue Xue Bao. -1987.- Sep;22(9).-P.641-644
6. Monk T.G., Winston R.S., Wahr J.A. Perflubron Emulsion Study Group: Safety and coagulation profile following administration of perflubron emulsion in patients undergoing moderate blood loss surgery. // Anesthesiology, 1998.
7. Spahn D.R., Leone B.J., Reves J.G., Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. // Anesth Analg 1994, 78:1000–1021
8. Wall T.C., Topol E.J., Califf R.M. *et al.* // Circulation 1992; 86 (Suppl) 1: 642
9. Weinmann E.E., Salzman E.W. // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – N 2. – P. 1630 – 1641.