

УДК 616.12-008.331.1.001.57:616.34-005:612.121:577.15:615.225

**В.И. Сапегин,
И.Д. Сапегин*,
Ф.Н. Ильченко**

ВЛИЯНИЕ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА, ТИОТРИАЗОЛИНА, ГОРДОКСА И МИДОКАЛМА НА КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ И ОГРАНИЧЕННЫЙ ПРОТЕОЛИЗ В КИШЕЧНОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского
кафедра хирургии № 2
кафедра фармакологии
Бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, 95006, Крым
Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky
Surgery departament N 2
Pharmacology departament
Lenin Boulvar, 5/7, Simferopol, 95006, Crimea
e-mail: igor13ds@gmail.com*

Ключевые слова: синдром интраабдоминальной гипертензии, кишечное кровообращение, кислотно-основное состояние, ограниченный протеолиз, L-лизин эсцинат, тиотриазолин, апротинин, толперизон

Key words: Abdominal Compartment Syndrome, intestinal blood circulation, acid-base balance, limited proteolysis, thiotriazolol, L-lysine escinat, tolperison, aprotinin

Реферат. Вплив L-лізину есцинату, тіотриазоліну, гордоксу та мідокалму на напругу кисню в стінці кишечника, а також кислотно-лужний стан та обмежений протеоліз у кишечній венозній крові в умовах моделювання інтраабдомінальної гіпертензії. Сапегін В.І., Сапегін І.Д., Ильченко Ф.М. У гострих експериментах на кроликах вивчено напругу кисню в стінці кишечника, зміни кислотно-лужного стану, а також обмеженого протеолізу та його інгібіторів у кишечній венозній крові та захисну дію щодо цих змін L-лізину есцинату (0,15 мг/кг в/в одноразово), тіотриазоліну (25 мг/кг в/в одноразово), апротиніну (гордоксу) (10000 ОД/кг в/в одноразово) при послідовному моделюванні стандартних рівнів інтраабдомінальної гіпертензії (ІАГ) — 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 мм водного стовбчика, а також толперісону (мідокалму) (5 мг/кг внутрішньовенно одноразово) при моделюванні стабільної 3-годинної ІАГ 200 мм водного стовбчика. Моделювання ІАГ здійснювалося за допомогою стенду нашої конструкції. Під впливом ІАГ розвивається компенсований метаболічний ацидоз у кишечній венозній крові і гіпервентиляція легень у відповідь, зниження напруги кисню у тканинах, а також активація обмеженого протеолізу та зниження інгібіторного потенціалу в кишечній венозній крові. За ступенем попередження метаболічного ацидозу досліджені препарати розподіляються таким чином: гордокс > тіотриазолін = L-лізину есцинат = мідокалм, а за попередженням зниження напруги кисню у тканинах — тіотриазолін > L-лізину есцинат > мідокалм > гордокс, що пов'язано з різною швидкістю надходження продуктів обміну в кров, за рахунок впливу на кровообіг і транскapілярний обмін. За ступенем попередження змін протеолітичної активності та інгібіторного потенціалу досліджені препарати розподіляються таким чином: гордокс > мідокалм > тіотриазолін > L-лізину есцинат, що у гордокса пов'язано з безпосереднім інгібуванням протеолізу, а в інших препаратів — зі зменшенням ішемічного пошкодження тканин. У зв'язку з різним механізмом дії тіотриазолін, L-лізину есцинат та мідокалм можуть бути одночасно рекомендовані для комплексного консервативного лікування у хворих на синдром інтраабдомінальної гіпертензії.

Abstract. L-lysine escinat, thiotriazolol, gordox and mydocalm influence on oxygen tension in the intestinal wall and acid-base balance and limited proteolysis in intestinal venous blood in terms of intraabdominal hypertension modeling. Sapegin V.I., Sapegin I.D., Ichenko F.N. In acute experiments on rabbits there were studied changes in oxygen tension in the intestinal wall tissues, acid-base balance and limited proteolysis and its inhibitors in intestinal venous blood, protective action of L-lysine escinat (0,15 mg/kg / single dose), thiotriazolol (25 mg/kg / single dose), aprotinin (gordox) (10,000 units/kg / single dose) in sequential modeling of standard levels increasing of intraabdominal hypertension (IAH) — 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 m H₂O, and also of tolperison (mydocalm) (5 mg/kg / single dose) on modeling of stable 3-hour IAH 200 m H₂O. The IAH modeling was performed by means of stand of our construction. Under the influence of IAH the compensated metabolic acidosis in intestinal venous blood with a compensative hyperpnoe develops, decline of oxygen tension in tissues and activating of a limited proteolysis as well as

decline of its inhibitors activity in intestinal venous blood occur. By the degree of metabolic acidosis prevention investigational preparations were distributed as follows $gordox > thiotriazolol = L\text{-lysine escinat} = mydocalm$, and by prevention of decline of oxygen tension in tissues — $thiotriazolol > L\text{-lysine escinat} > mydocalm > gordox$, it is connected with different rate of methabolic products excretion into the blood, due to the influence on blood circulation and transcapillary exchange. By the degree of prevention of proteolytic activity and inhibitory potential changes, investigational preparations were distributed as follows: $gordox > mydocalm > thiotriazolol > L\text{-lysine escinat}$, this is connected with inhibition of proteolysis in $gordox$, and in other ones — with reduction of ischemic damage of tissues. Owing to different mechanism of action thiotriazolol, $L\text{-lysine escinat}$ and $mydocalm$ may be simultaneously recommended for a conservative treatment of patients with intraabdominal hypertension syndrome.

Синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), в англоязычной литературе — Abdominal Compartment Syndrome, — это симптомокомплекс, развивающийся вследствие повышения давления в брюшной полости выше 12 мм ртутного столба и ведущий к нарушению кровоснабжения органов с развитием полиорганной недостаточности (ПОН) [14]. При этом, несмотря на то, что кишечное кровоснабжение страдает в первую очередь, СИАГ диагностируется преимущественно на основании наличия ПОН.

Компрессия кишечника ведет к нарушению микроциркуляции и тромбообразованию в мелких сосудах с развитием ишемии кишечной стенки и внутриклеточного ацидоза. Ацидоз нарушает проницаемость мембран, способствуя развитию отёка, трансудации и экссудации жидкости, что усугубляет интраабдоминальную гипертензию (ИАГ), образуя порочный круг [24]. Поэтому непосредственная оценка состояния кишечного кровообращения и разработка на её основе хирургической тактики и послеоперационной фармакотерапии является крайне актуальной проблемой.

Развитие ацидоза в тканях стенки кишечника неизбежно влечёт за собой аналогичные изменения в кишечной венозной крови, ведущие к расходу буферных систем и компенсаторным реакциям со стороны органов, обеспечивающих постоянство кислотно-основного состояния (КОС) — легких, почек, печени. Поэтому, с одной стороны, в комплексе послеоперационной фармакотерапии больных с СИАГ представляют интерес средства, влияющие на кровообращение и трансапиллярный обмен, а также метаболические процессы, повышая устойчивость тканей к гипоксии. С другой стороны, оценка их эффективности должна включать исследование показателей КОС, причём не в системном кровотоке, а в венозной крови, оттекающей от кишечника, что повышает чувствительность исследования.

В условиях экстравазальной компрессии при ИАГ возможности проявления эффектов сосудорасширяющих средств крайне ограничены, что

делает необходимым поиск других путей улучшения кровообращения и кислородного баланса тканей.

Первый путь — предупреждение отёка путём непосредственного уменьшения проницаемости мембран. В связи с этим нами исследован новый препарат украинской корпорации "Артериум" — L-лизина эсцинат, в молекуле содержится эсцин конского каштана и остаток аминокислоты L-лизина, отвечающий за прохождение через тканевые барьеры [5]. Эсцин защищает сосудистую стенку путем угнетения гиалуронидазы и синтеза антитромбина клетками ретикуло-эндотелиальной системы, что также способствует улучшению реологии крови и препятствует стазу. Учитывая, что при ИАГ нарушается преимущественно венозный кровоток, следует обратить внимание на венотонические свойства эсцинов [17]. Доказаны противовоспалительный и противоотёчный эффекты эсцина [11].

Второй путь — повышение устойчивости тканей к гипоксии с помощью средств метаболической коррекции. В связи с этим нами исследован хорошо известный препарат тиотриазолин (морфолиний 3-метил-1,2,4-триазаолин-5-тиоацетат). Механизм его действия заключается в стимуляции адаптивного протеинсинтеза, улучшении утилизации лактата, повышении сопряжения окисления и фосфорилирования, ингибировании перекисного окисления липидов [9].

Третий путь — уменьшение повреждения тканей за счёт протеолиза в процессе ишемического повреждения в результате активации внутриклеточных протеолитических ферментов [15]. Для кишечника этот процесс усугубляется также за счёт проникновения панкреатических ферментов из просвета кишечника вследствие дегенерации слизистого мусцинового барьера при ишемии кишечника [15]. Поэтому в комплексе послеоперационной фармакотерапии больных с СИАГ представляют интерес ингибиторы протеолитических ферментов. Ингибиторы протеаз показали свою эффективность при нарушениях мозгового кровообращения [13]. Они препятствуют ишемической смерти нейронов за счёт угнетения тканевого плазминогена [22], а также

препятствуют протеолитической деградации внеклеточного матрикса в результате ингибирования металлопротеаз — Zn^{2+} -эндопептидаз [21]. В то же время они известны как ингибиторы фибринолиза за счёт подавления образования калликреина и тромбина [12], а также оказывают антиагрегантный эффект, уменьшая экспрессию активных гликопротеиновых $IIb-IIIa$ рецепторов [18, 23]. Поэтому наряду с цитопротекторным действием они могут способствовать тромбозу сосудов кишечника в условиях интраабдоминальной гипертензии (ИАГ). Следовательно рекомендовать их в клинике без экспериментального подтверждения на животных не следует. Поэтому, с одной стороны, при ИАГ нами исследован ингибитор протеолиза апротинин (гордокс). С другой стороны, на фоне действия всех исследованных препаратов определяли показатели ограниченного протеолиза в кишечной венозной крови.

Четвертый путь и, пожалуй, самый интересный — уменьшить саму ИАГ путём расслабления поперечно-полосатой мускулатуры передней брюшной стенки.

Помимо патологии брюшной полости, одним из важнейших факторов развития интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) является повышение тонуса мышц передней брюшной стенки. Так, у спортсменов при поднятии штанги давление в брюшной полости может достигать 375 мм рт. ст., что более чем в 10 раз превышает ИАГ, встречающуюся у больных [16]. Кроме того, в клинике придаётся большое значение вторичному спазму брюшных мышц во время кашля, боли или при раздражении брюшины [20]. Для этой цели при ИАГ предлагается использовать периферические мышечные релаксанты на фоне пролонгированного наркоза с искусственной вентиляцией лёгких [2], что возможно только в течение суток и опасно развитием паралича диафрагмы с остановкой дыхания. Тем не менее в неврологии при различных спастических состояниях уже давно применяются центральные миорелаксанты с различными механизмами действия, которые не вызывают паралича диафрагмы и могут применяться достаточно долго, порой пожизненно. Поэтому введение центральных миорелаксантов в схемы консервативного лечения больных с ИАГ представляет большой интерес и требует в первую очередь экспериментального подтверждения. Поэтому при ИАГ нами исследован единственный среди центральных миорелаксантов, выпускаемый в инъекционной форме — толперизон (мидокалм).

Таким образом, целью нашего исследования является изучение влияния L-лизина эсцината, тиотриазолина, гордокса и мидокалма на показатели кислотно-основного состояния и ограниченного протеолиза в кишечной венозной крови в условиях моделирования на кроликах интраабдоминальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Опыты проведены на кроликах породы шиншилла обоего пола с учётом требований биоэтики. С целью обеспечения стандартизации исследуемых ИАГ было использовано их моделирование с помощью разработанного нами специального стенда [8]. Данный стенд представляет собой деревянный короб с полкой, устанавливаемой на переменной высоте. На этой полке устанавливается стеклянная ёмкость с водой, подкрашенной для удобства наблюдения бриллиантовым зелёным. На задней стенке короба установлена измерительная линейка и жесткая прозрачная полиуретановая трубка для измерения ВД в миллиметрах водного столба. Стеклянная ёмкость через кран и тройник соединяется с измерительной полиуретановой трубкой и эластичным полиолефиновым контейнером от капельницы объёмом 100 мл. Этот контейнер в незаполненном состоянии под кетаминным наркозом (2 мг/кг внутривенно) устанавливается в брюшную полость кролика. Трубку контейнера выводили наружу, рана вокруг трубки ушивалась. С целью уменьшения влияния на кровообращение после прекращения действия наркоза какие-либо средства для наркоза более не вводились.

Использовался следующий дизайн эксперимента. После вскрытия брюшной полости гепаринизированным шприцом брали кровь из одной из брыжеечных вен, которая считалась контрольной. После ушивания раны вокруг трубки вводился исследуемый препарат. Далее в опытах с L-лизина эсцинатом, тиотриазолином и гордоксом стеклянную ёмкость с водой устанавливали на высоту, соответствующую первому моделируемому уровню ИАГ — 50 мм водного столба. Затем каждые 30 минут уровень ИАГ повышали до 100, 150, 200, 250, 300, 350 мм водного столба. По достижении ИАГ 350 мм водного столба через 30 минут снимали швы передней брюшной стенки и брали опытную кровь из брыжеечной артерии. В опытах с мидокалмом моделировался только один уровень ИАГ — 200 мм водного столба и опытная кровь бралась через 3 часа.

Моделируемые уровни перекрывают диапазон ИАГ согласно известным ныне классификациям

по J.M. Burch [19] и предложенной II Всемирным конгрессом по СИАГ (Noosa, Australia, 6-8 декабря 2004) (табл.). Уровень 200 мм водного столба при изучении мидокалма выбран нами по

данным экспериментов с постепенно нарастающей ИАГ — после этого уровня начинаются необратимые изменения в тканях.

Классификации степеней повышения ВБД

Степени повышения ВБД	ВБД в различных единицах			
	по Burch J.M.		по решению II Всемирного конгресса по СИАГ	
	mm Hg	m H ₂ O	mm Hg	m H ₂ O
1	10-15	136-204	12-15	163-204
2	16-25	204-340	16-20	218-271
3	26-35	340-476	21-25	285-340
4	35 и выше	476 и выше	25 и выше	340 и выше

В полученной крови исследовали кислотно-основное состояние по методу Зиггарда-Эндерсона [10]. Ограниченный протеолиз оценивали по трипсиноподобной (ТПА-БАЭЭ) [4] и элластазоподобной активности (ЭПА) [1], а ингибиторный потенциал — по уровню α_1 -антитрипсина (АТА-БАЭЭ) [6] и кислотостабильных ингибиторов (КСИ-БАЭЭ) [1, 7].

Также для сравнительного анализа кислотно-основного состояния использовали ранее полученные полярографическим методом [3] данные о напряжении кислорода в тканях стенки кишечника.

Изучаемые лекарственные средства использовались в виде следующих препаратов и доз: L-лизина эсцинат вводился в виде одноименного препарата фирмы "Артериум" (Украина) в дозе 0,15 мг/кг внутривенно в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида, тиотриазолин — в виде одноименного препарата НПО "Фарматон" (Украина) в дозе 25 мг/кг внутривенно (2,5% раствор), аprotинин — в виде препарата гордокс фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия) в дозе 10000 ЕД/кг внутривенно, толперизон — в виде препарата мидокалм (ампулы по 1 мл 10 % раствора) фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия) в дозе 5 мг/кг внутривенно.

Абсолютные результаты вычисления всех показателей переводили в $\pm\%$ к исходному уровню и для полученных значений вычисляли средние величины. Методика оценки достоверности различий основывалась на следующем. Во-первых, полученные данные имеют распределение отличное от нормального. Во-вторых, в связи с тем, что контрольные и опытные данные были зарегистрированы в одном эксперименте у одних и тех же животных, полученные статистические выборки следует считать зави-

симыми. Поэтому достоверность различий оценивалась по непараметрическому Т-критерию Уилкоксона для зависимых выборок. Вычисление проводили с помощью электронных таблиц Lotus 1-2-3 for OS/2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения показателей в % к контролю представлены на графиках. Учитывая относительно более значительные изменения сдвига буферных оснований (ВЕ) по сравнению с другими показателями КОС, график ВЕ построен относительно отдельной оси с другим масштабом (рис. 1). Также для облегчения анализа на графиках отражены изменения напряжения кислорода (pO_2) в стенке кишечника по данным наших предшествующих исследований.

Характер изменений КОС при нарастающей ИАГ и стабильной ИАГ-200 без применения препаратов аналогичен и более выражен при ИАГ-200. Снижение истинного бикарбоната (АВ), суммы буферных оснований (ВВ) и сдвига буферных оснований (ВЕ) свидетельствует о развитии ацидоза. Тем не менее, незначительное изменение рН (на -0,07 и -0,10 ЕД соответственно) свидетельствует о компенсированном характере ацидоза. Компенсация осуществляется не только за счёт указанного расходования буферных систем, но и за счёт гипервентиляции лёгких, о котором свидетельствует снижение напряжения углекислого газа крови (pCO_2). Снижение стандартного бикарбоната (SB) на фоне снижения pCO_2 указывает на метаболический характер ацидоза. Описанные изменения КОС коррелируют с выраженной гипоксией тканей в стенке кишечника по данным полярографического определения pO_2 в стенке кишечника.

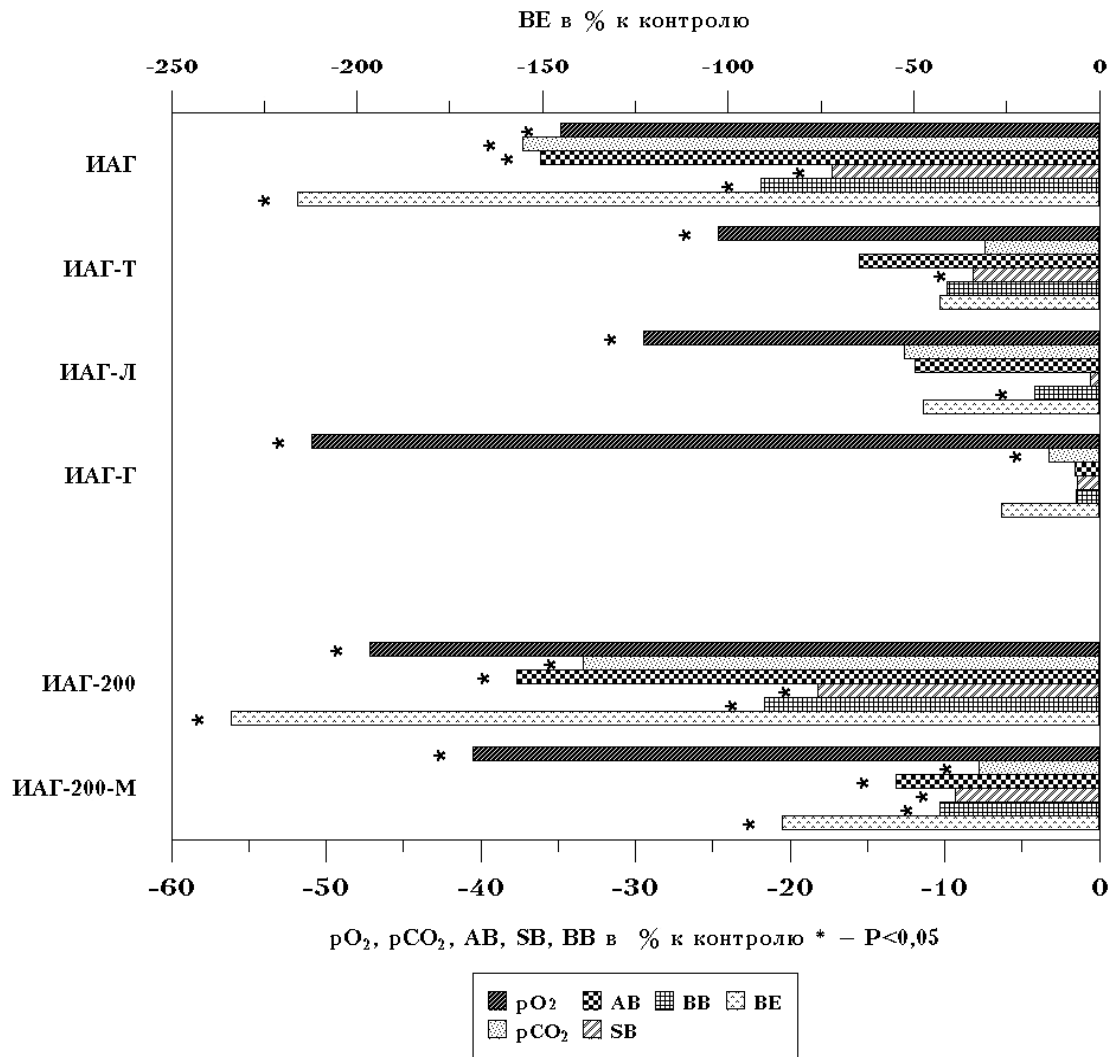


Рис. 1. Изменения напряжения кислорода (pO_2) в тканях кишечника и показателей КОС (pCO_2 , АВ, СВ, ВВ, ВЕ) в кишечной венозной крови бодрствующих кроликов (в % к исходному уровню) в условиях моделирования последовательно нарастающих стандартных уровней интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) с регистрацией показателей при ИАГ 350 мм в.с. без применения препаратов и на фоне действия L-лизина эсцината (Л), тиотриазолина (Т) и гордокса (Г), а также после 3-часового моделирования стабильной ИАГ 200 в.с. (ИАГ-200) без применения препаратов и на фоне действия толперизона (М)

Наблюдаемые изменения КОС в кишечной венозной крови являются следствием не только изменения КОС в тканях, но и скорости кровотока и транскапиллярного обмена, которые влияют на выведение продуктов обмена в кровь. Поэтому изменения КОС под действием изученных препаратов не всегда коррелировали с изменениями pO_2 в тканях. Наиболее выраженная корреляция отмечена под влиянием тиотриазолина, действие которого направлено на повышение устойчивости тканей к гипоксии и, в меньшей степени, на предупреждение отёка и улучшение кровообращения. Поэтому тиотриазолин оказал выраженный защитный эффект как на снижение pO_2 , так и на показатели КОС. В то же время L-лизина эсцинат в меньшей степени

уменьшал гипоксию, но влияние на КОС у него сопоставимо с тиотриазолином. Это объясняется преимущественным влиянием препарата на сосудистую стенку и венотоническим действием, которое, по данным наших предшествующих исследований, в условиях выраженной экстравазальной компрессии при ИАГ 350 мм в.с. уже не способствует улучшению кровообращения, а наоборот, ухудшает его. Поэтому уменьшение изменений КОС под действием L-лизина эсцината в значительной степени зависит от уменьшения поступления продуктов обмена в кровь.

Ещё более выраженный диссонанс между изменениями pO_2 и КОС отмечен под действием гордокса. Так, pO_2 снижалось больше, чем без применения препаратов, а показатели КОС

восстанавливались лучше, чем на фоне L-лизина эсцината и тиотриазолина. По данным наших предшествующих исследований, влияние гордокса на кровообращение было хуже, чем у всех остальных препаратов. Поэтому полученные результаты мы объясняем преимущественно снижением поступления продуктов обмена в кровь за счет ухудшения кровообращения, возможно в результате тромбоза. Данные о действии мидокалма получены через 3 часа наблюдения, когда эффект препарата частично снизился (по данным изменения ИАГ и кровотока максимальный эффект наблюдался через 1-1,5 часа). Однако его эффективность в отношении КОС была сопоставима с L-лизина эсцинатом и тиотриазолином, но антигипоксический эффект на данном промежутке времени существенно ниже. Это можно

объяснить нарастанием экстравазальной компрессии и уменьшением поступления продуктов обмена в кровь.

График изменений показателей ограниченного протеолиза и ингибиторного потенциала представлен на рисунке 2. Характер указанных изменений при нарастающей ИАГ и стабильной ИАГ-200 без применения препаратов аналогичен и более выражен при ИАГ-200. В обоих случаях отмечается рост трипсиноподобной (ТПА-БАЭЭ) и эластазоподобной (ЭПА) активностей, как свидетельство активации ограниченного протеолиза на фоне снижения ингибиторного потенциала в виде уменьшения активности α_1 -антитрипсина (АТА-БАЭЭ) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ-БАЭЭ).

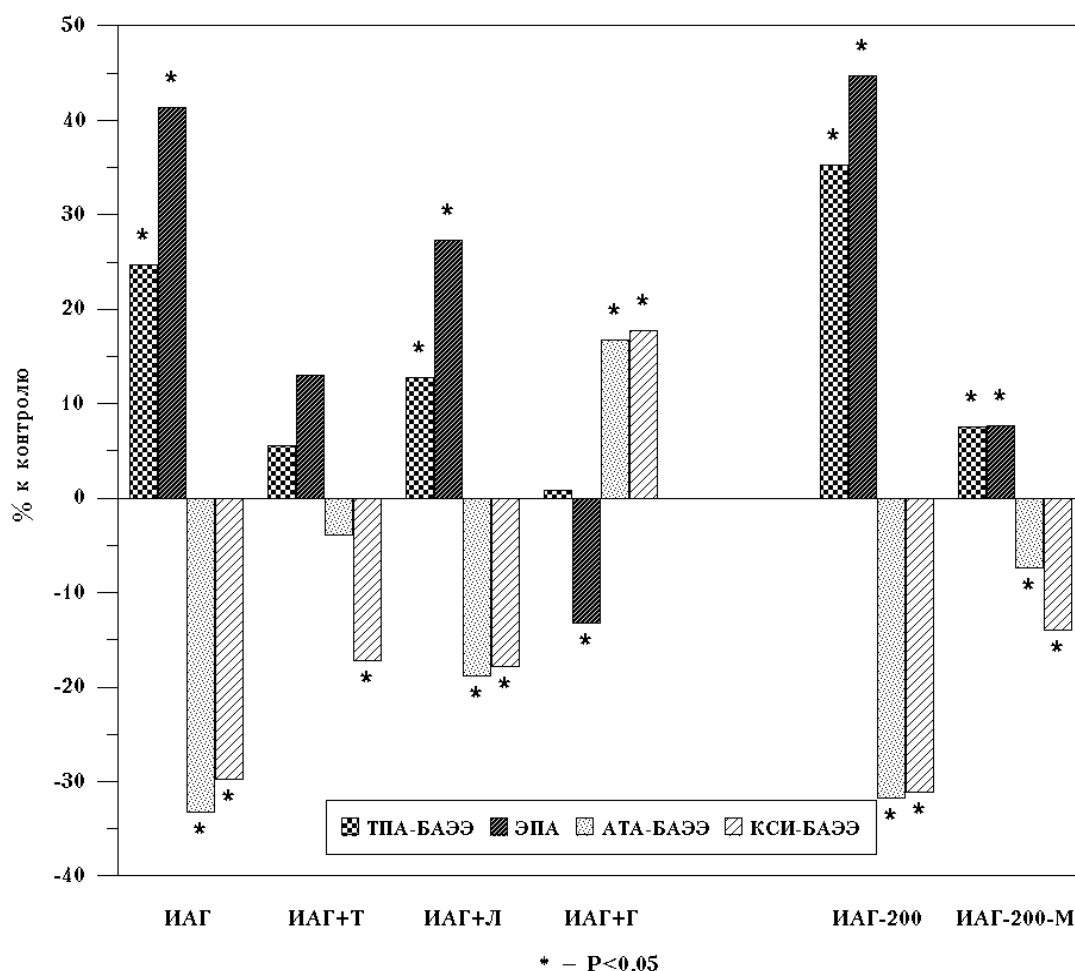


Рис. 2. Изменения трипсиноподобной активности (ТПА-БАЭЭ), эластазоподобной активности (ЭПА), активности α_1 -антитрипсина (АТА-БАЭЭ) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ-БАЭЭ) в кишечной венозной крови бодрствующих кроликов (в % к исходному уровню) в условиях моделирования последовательно нарастающих стандартных уровней интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) с регистрацией показателей при ИАГ 350 мм в.с. без применения препаратов и на фоне действия L-лизина эсцината (Л), тиотриазолина (Т) и гордокса (Г), а также после 3-часового моделирования стабильной ИАГ 200 в.с. (ИАГ-200) без применения препаратов и на фоне действия толперизона (М)

Как и в случае с КОС, количество протеолитических ферментов и их ингибиторов в крови существенно зависит от состояния кровообращения и транскапиллярного обмена. Кроме того, соответствующие изменения в тканях существенно зависят от степени их ишемического повреждения. Поэтому наибольшее влияние на баланс протеолитической активности и ингибиторного потенциала оказал прямой ингибитор протеолиза — гордокс, который не только уменьшил активность АТА-БАЭЭ, но и вызвал абсолютное снижение ЭПА на фоне абсолютного роста ингибиторного потенциала. Полученные результаты можно также объяснить и уменьшением поступления ферментов в кров за счёт ухудшения кровообращения и транскапиллярного обмена. Действие остальных изученных препаратов на протеолитическую активность и ингибиторный потенциал опосредовано через уменьшение ишемического повреждения тканей. Среди них наилучший результат показали мидокалм и тиотриазолин, несколько хуже — L-лизина эсцинат. Для всех этих препаратов характерно частичное уменьшение роста активности ТПА-БАЭЭ и ЭПА, а также частичное уменьшение снижения АТА-БАЭЭ и КСИ-БАЭЭ. Эффект этих препаратов соответствует их влиянию на кровообращение и кислородный баланс в тканях.

ВЫВОДЫ

1. Под влиянием интраабдоминальной гипертензии развивается компенсированный метабо-

лический ацидоз в кишечной венозной крови с ответной гипервентиляцией лёгких, снижение напряжения кислорода в тканях, а также активация ограниченного протеолиза и снижение ингибиторного потенциала в кишечной венозной крови.

2. По степени предупреждения метаболического ацидоза исследованные препараты распределились следующим образом: гордокс > тиотриазолин = L-лизина эсцинат = мидокалм, а по предупреждению снижения напряжения кислорода в тканях — тиотриазолин > L-лизина эсцинат > мидокалм > гордокс, что связано с разной скоростью поступления продуктов обмена в кровь, за счёт влияния на кровообращение и транскапиллярный обмен.

3. По степени предупреждения изменений протеолитической активности и ингибиторного потенциала исследованные препараты распределились следующим образом: гордокс > мидокалм > тиотриазолин > L-лизина эсцинат, что у гордокса связано с прямым ингибированием протеолиза, а у остальных препаратов — с уменьшением ишемического повреждения тканей.

4. В связи с разным механизмом действия тиотриазолин, L-лизина эсцинат и мидокалм могут одновременно быть рекомендованы для комплекса консервативного лечения у больных с синдромом интраабдоминальной гипертензии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных ингибиторов протеиназ в бронхоальвеолярном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии / О.Г. Оглоблина, Л.В. Платонова, Л.В. Мясникова [и др.] // Вопросы мед. химии. — 1980. — №3. — С.387-392.
2. Губайдуллин Р.Р. Агрессологические аспекты внутрибрюшной гипертензии / Р. Р. Губайдуллин // Анестезиология и реаниматология — 2005. — № 7. — С. 14-18.
3. Коваленко Е.А. Полярнографическое определение кислорода в организме / Е.А.Коваленко, В.А. Березовский, И.М. Эпштейн. — М.: Медицина, 1975. — 231 с.
4. Кринская А.В. Количественное определение калликрейна и калликреиногена в сыворотке (плазме) крови человека / А.В. Кринская, Т.С. Пасхина // Современные методы биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 163-170.
5. L-лизина эсцинат: препарат который спасает жизнь... // Провизор. — 2002. — № 12. — С. 26-27.
6. Нартикова В. Ф. Определение антитриптической активности в сыворотке крови

человека / В. Ф. Нартикова, Т. С. Пасхина // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 188-191.

7. Нартикова В.Ф. Очистка и свойства кислотостабильного ингибитора трипсина из сыворотки крови кролик / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Биохимия. — 1969. — № 2. — С. 282-292.

8. Сапегін В.І. Визначення безпечних для кишечника рівнів інтраабдоминальної гіпертензії з позицій збереження регуляції локального кровообігу / В.І. Сапегін, Ф.М. Ільченко, І.Д. Сапегін // Клініч. хірургія. — 2014. — № 3. — С. 56-59.

9. Тишкин В. С. Клинико-экспериментальное исследование эффективности средств метаболической коррекции в комбинированной терапии острого инфаркта миокарда: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук. / В.С. Тишкин. — М., 1990. — 32 с.

10. A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood / O. Siggard-Anderson, K. Engel, K. Jorgensen, P. Astrup // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1960. — N 12. — P. 172.

11. Anti-inflammatory effects of escin are correlated with the glucocorticoid receptor/NF- κ B signaling pathway, but not the COX/PGE₂ signaling pathway / H. Wang, L. Zhang, N. Jiang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* — 2013. — Vol. 6, N 2. — P. 419-422.

12. Aprotinin inhibits thrombin formation and monocyte tissue factor in simulated cardiopulmonary bypass / M. M. Khan, N. Gikakis, S. Miyamoto [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 68, N 2. — P. 473-478.

13. Aprotinin to improve cerebral outcome after hypothermic circulatory arrest: a study in a surviving porcine model / J. Heikkinen, T. Kaakinen, S. Dahlbacka [et al.] // *Heart Surg. Forum.* — 2006. — Vol. 9, N 4. — P. 719-724.

14. Arterial baroreflex function is an important determinant of acute cerebral ischemia in rats with middle cerebral artery occlusion / A.J. Liu, G. Ling, J. Wu [et al.] // *Life Sci.* — 2008. — Vol. 83, N 11-12. — P. 388-393.

15. Chang M. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into the intestinal wall / M. Chang, E.B. Kistler, G. W. Schmid-Schonbein // *Shock.* — 2012. — Vol. 37, N 3. — P. 297-305.

16. Effect of abdominal belts on intra-abdominal pressure, intra-muscular pressure in erector spinae muscles and myoelectrical activities of trunk muscles / K. Miyamoto, N. Linuma, M. Maeda [et al.] // *Clinical Biomechanics.* — 1999. — Vol. 14, N 2. — P. 79-87.

17. Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium / C. Bogelet, I. H. Roland, N. Ninane [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 345, N 1. — P. 95.

18. Harmon, D. The effect of aprotinin on hypoxia-reoxygenation-induced changes in neutrophil and endothelial function / D. Harmon, W. Lan, G. Shorten // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2004. — Vol. 21, N 12. — P. 973-979.

19. Hunter J. D. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome / J. D. Hunter, Z. Damani // *Anaesthesia.* — 2004. — N 59. — P. 899 — 907.

20. Possible harmful effects of high intra-abdominal pressure on the pelvic girdle / J. Mens, G. H. Van Dijke, A. Pool-Goudzwaard [et al.] // *J. Biomechanics.* — 2006. — Vol. 39, N 4. — P. 627-635.

21. Production of MMPs in human cerebral endothelial cells and their role in shedding adhesion molecules / V. Hummel, B. A. Kallmann, S. Wagner [et al.] // *J. Neuropathol Exp. Neurol.* — 2001. — Vol. 60, N 4. — P. 320-327.

22. Takahashi H. Role of tissue plasminogen activator/plasmin cascade in delayed neuronal death after transient forebrain ischemia / H. Takahashi, N. Nagai, T. Urano // *Neurosci Lett.* — 2005. — Vol. 381, N 1-2. — P. 189-193.

23. The effects of aprotinin on platelets in vitro using whole blood flow cytometry / S. A. Kozek-Langenecker, S. F. Mohammad, T. Masaki [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2000. — Vol. 90, N 1. — P. 12-16.

24. The impact of ischemic preconditioning on hemodynamic, biochemical and inflammatory alterations induced by intra-abdominal hypertension: an experimental study in a porcine model / A. Avraamidou, A. Marinis, S. Asonitis [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* — 2012. — Vol. 397, N 8. — P. 1333-1341.

REFERENCES

1. Ogloblina OG, Platonova LV, Myasnikova LV. [Proteinase activity of granulocytes and the level of acid-proteinase inhibitors in broncho-alveolar secretions of children with different etiologies bronchopathology]. *Voprosy med. khimii.* 1980;3:387-92. Russian.

2. Gubaydullin RR. [Agressologicheskie aspects of intra-abdominal hypertension]. *Anesteziol. i reanimatol.* 2005;7:14-18. Russian.

3. Kovalenko EA., Berezovskiy VA, Epshteyn IM. [Polarographic determination of oxygen in the body]. *M.: Meditsina.* 1975;231. Russian.

4. Krinskaya AV, Pashkina TS. [Quantitative determination of kallikrein and kallikreinogena in serum (plasma) of human blood]. *Sovremennye metody biokhimi.* M.: Meditsina. 1977;163-70. Russian.

5. [L-lysine aescinat: the drug that saves lives ...]. *Provizor.* 2002;12:26-27. Russian.

6. Nartikova VF, Pashkina TS. [Definition of anti-triptic activity in human serum]. *Sovremennye metody v biokhimi.* M.: Meditsina. 1977;188-91. Russian.

7. Nartikova VF, Pashkina TS. [Purification and properties of acid-trypsin inhibitor from the serum of a rabbit]. *Biokhimiya.* 1969;2:282-92. Russian.

8. Sapegin VI, Il'chenko FM, Sapegin ID. [Determining safe levels of intestinal intra-abdominal hypertension from positions of preserving the local regulation of blood circulation]. *Klinichna khirurgiya.* 2014;3:56-59. Ukrainian.

9. Tishkin VS. [Clinical and experimental study of the effectiveness of metabolic correction in the combined therapy of acute myocardial infarction]. *Avtoref. diss. d-ra med. nauk.* — M.; 1990. Russian.

10. Siggard-Anderson O, Engel K, Jorgensen K, Astrup P. A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1960;12:172.

11. Wang H, Zhang L, Jiang N. Anti-inflammatory effects of escin are correlated with the glucocorticoid receptor/NF- κ B signaling pathway, but not the COX/PGE₂ signaling pathway. *Exp. Ther. Med.* 2013;6(2):419-22.

12. Khan MM, Gikakis N, Miyamoto S. Aprotinin inhibits thrombin formation and monocyte tissue factor in simulated cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;68(2):473-8.

13. Heikkinen J, Kaakinen T, Dahlbacka S. Aprotinin to improve cerebral outcome after hypothermic

circulatory arrest: a study in a surviving porcine model. *Heart Surg. Forum.* 2006;9(4):719-24.

14. Liu AJ, Ling G, Wu J. Arterial baroreflex function is an important determinant of acute cerebral ischemia in rats with middle cerebral artery occlusion. *Life Sci.* 2008;83(11-12):388-93.

15. Chang M, Kistler EB, Schmid-Schonbein GW. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into the intestinal wall. *Shock.* 2012;37(3):297-305.

16. Miyamoto K, Linuma N, Maeda M. Effect of abdominal belts on intra-abdominal pressure, intramuscular pressure in erector spinae muscles and myoelectrical activities of trunk muscles. *Clinical Biomechanics.* 1999;14(2):79-87.

17. Bogelet C, Roland IH, Ninane N. Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium. *Eur. J. Pharmacol.* 1998;345(1):95.

18. Harmon D, Lan W, Shorten G. The effect of aprotinin on hypoxia-reoxygenation-induced changes in neutrophil and endothelial function. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2004;21(12):973-9.

19. Hunter JD, Damani Z. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Anaesthesia.* 2004;59:899-907.

20. Mens J, Van Dijke GH, Pool-Goudzwaard A. Possible harmful effects of high intra-abdominal pressure on the pelvic girdle. *Journal of Biomechanics.* 2006;39(4):627-35.

21. Hummel V, Kallmann BA, Wagner S. Production of MMPs in human cerebral endothelial cells and their role in shedding adhesion molecules. *J. Neuropathol Exp. Neurol.* 2001;60(4):320-7.

22. Takahashi H, Nagai N, Urano T. Role of tissue plasminogen activator/plasmin cascade in delayed neuronal death after transient forebrain ischemia. *Neurosci Lett.* 2005;381(1-2):189-93.

23. Kozek-Langenecker SA, Mohammad SF, Masaki T. The effects of aprotinin on platelets in vitro using whole blood flow cytometry. *Anesth Analg* 2000;90(1):12-16.

24. Avraamidou A, Marinis A, Asonitis S. The impact of ischemic preconditioning on hemodynamic, biochemical and inflammatory alterations induced by intra-abdominal hypertension: an experimental study in a porcine model. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(8):1333-41.

Стаття надійшла до редакції
27.08.2014



УДК 612.82:612.017-053:616.8-009.62-092.9:577.115.3

О.М. Демченко

ВІКОВИЙ АСПЕКТ АДАПТИВНОЇ РЕАКЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ЕМОЦІЙНО-БОЛЬОВОГО СТАНУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

кафедра фізіології

(зав. - д. мед. н., проф. О.Г. Родинський)

Дніпропетровськ, 49044, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of physiology

Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: demchenko-em@rambler.ru

Ключові слова: спонтанна поведінкова активність, просторова пам'ять, поліненасичені жирні кислоти, гіпокамп, кора

Key words: spontaneous behavioral activity, spatial memory, unsaturated fatty acids, hippocampus, neocortex

Реферат. Возрастной аспект адаптационной реакции центральной нервной системы в условиях эмоционально-болевого состояния. Демченко Е.М. В экспериментах на крысах двух возрастов изучали формирование высшей адаптивной реакции в послеоперационном периоде. Было установлено угнетение ориентировочно-двигательной и эмоциональной активности у молодых (5-6 месяцев) и старых крыс (20-24 месяцев) с большим эффектом у животных первой возрастной группы. У молодых крыс отмечалось также торможение пространственной памяти – количество выработанных пищедобывательных реакций снизилось на