

УДК:616.831-005.4-001.6

**А.І. Семененко**Вінницький національний медичний  
університет ім. М.І. Пирогова**АНАЛІЗ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ВПЛИВУ  
0,9% РОЗЧИНУ NaCl НА ЗМІНИ ЗАГАЛЬ-  
НОГО АНАЛІЗУ КРОВІ В ЩУРІВ ІЗ  
ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ****Ключові слова:** гостре порушення  
мозкового кровообігу, 0,9% розчин  
NaCl.**Резюме.** У досліджах на щурах з модельним гострим порушенням мозкового кровотоку (двостороння перев'язка внутрішніх сонних артерій) встановлено, що застосування 0,9 % розчину NaCl в дозі 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу) щодоби через кожні 12 год протягом 7-ми діб порівняно з тваринами, що не отримували жодного фармакологічного забезпечення, супроводжувалося вірогідним зменшенням лейкоцитозу в 1,5 раза. Ескалація ШОЕ та зростання відносно контролю кількості сегментоядерних нейтрофілів ( $p < 0,05$ ) може вказувати на гетерогенність ішемічного вогнища. Це можна пояснити поганою мікроциркуляторною динамікою. Терапевтичний ефект, що був отриманий в експерименті від введення 0,9 % розчину NaCl, є підставою для більш поглибленого вивчення захисної дії на головний мозок різних інфузійних розчинів при гострому порушенні мозкового кровотоку.**Вступ**

Зважаючи на регуляторну функцію головного мозку у функціонуванні та підтриманні гомеостазу, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) являє собою значну надпорогову стресову реакцію організму, яка супроводжується суттєвими гемодинамічними змінами у мікро- та макрогемодинаміці, імунному статусі та функціонуванні симпатoadреналової системи [1, 6]. Активація симпатoadреналової системи, як відповідь на ішемічно-гіпоксичне ураження центральної нервової системи (ЦНС), тягне за собою функціональні зміни в регуляцію капілярного кровотоку, що призводить до виходу крові із депо (кишечник, печінка, селезінка, шкіра) [4].

**Мета роботи**

У рамках комплексного вивчення впливу різних інфузійних засобів на головний мозок при експериментальному ГПМК, метою цієї роботи є дослідити динаміку показників загального аналізу крові щурів без лікування та на фоні застосування фізіологічного 0,9 % розчину NaCl.

**Матеріали та методи**

Досліди проведено на 35 білих щурах-самцях масою 160-170 г, які перебували в стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з "Загальними принципами роботи на тваринах", затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 26.02.2006 р. ГПМК моделювали шляхом

двобічної перев'язки внутрішніх сонних артерій. Розчин 0,9 % NaCl вводили внутрішньовенно в умовно ефективній дозі по 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу). Перше введення проводили через 30 хв після ГПМК і далі щодоби через кожні 12 год впродовж 7-ми діб. Тварини групи контрольної патології не отримували жодної терапії (ГПМК без лікування).

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента у випадках нормального розподілу, непараметричний критерій W Уайта - за його відсутності, парний критерій Т Вілкоксона - для визначення змін у динаміці всередині групи. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

**Обговорення результатів дослідження**

Шоковий, масивний викид катехоламінів у перші години ГПМК, змінюється виснаженням симпатичного відділу ЦНС у кінець гострого періоду інсульту. У цей час переважає гальмівний процес і спостерігається лейкопенія. Це ймовірно обумовлено виснаженням судинного та кістково-мозкового, гранулоцитарних резервів [2, 3, 5].

Подібна картина мала місце на 4-ту добу необоротної білатеральної оклюзії внутрішніх сонних артерій у щурів групи контрольної патології, які не отримували жодного фармакологічного забезпечення (табл. 1). Так у зазначений період ГПМК відмічалась тенденція до лейкоцитопенії ( $p > 0,05$ ), яка проявилась зменшенням, відносно інтактних тварин, кількості лейкоцитів у середньому на 35,9 %. При цьому, відсоток сегмен-

Таблиця 1

Гематологічні зміни крові у гострий період експериментального ішемічного інсульту (4-та доба) на тлі окремої інфузії 0,9 % розчину NaCl ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

| Дослідні групи                            | Показники              |                 |                         |               |             |                       |                       |             |
|---|------------------------|-----------------|-------------------------|---------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-------------|
|   | Лейкоцити $10^9$       | Гемоглобін, г/л | Еритроцити $10^{12}$    | Гематокрит, % | ШОЕ, мм/год | Сегментоядерні, %     | Лімфоцити, %          | Моноцити, % |
| Інтактні щурі                             | 11,7±2,3               | 100,7±6,5       | 5,43±0,37               | 38,0±1,8      | 3,0±1,1     | 25,0±4,4              | 63,3±4,4              | 9,0±0,9     |
| Контрольна патологія (ГПМК без лікування) | 7,5±0,7                | 126,4±7,8*      | 4,62±0,15               | 41,7±1,6      | 1,7±0,4*    | 14,7±2,0*             | 77,7±2,1*             | 5,7±0,5*    |
| ГПМК + 0,9% розчин NaCl                   | 20,4±1,8* <sup>#</sup> | 135,0±1,9*      | 7,18±0,16* <sup>#</sup> | 42,9±1,4      | 2,9±0,6     | 29,4±5,2 <sup>#</sup> | 62,3±4,8 <sup>#</sup> | 5,9±0,3*    |

**Примітки:** 1. \* -  $p < 0,05$  відносно інтактних тварин; 2. <sup>#</sup> -  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології (без лікування)

тоядернихнейтрофілів зменшився в середньому в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Переважання процесів некробіозу в умовах тотальної редукції мозкового кровотоку, знайшло своє віддзеркалення у зменшенні, відносно інтактних тварин, кількості моноцитів (в середньому на 36,7 %,  $p < 0,05$ ), які як відомо активуються під час реалізації апоптотичних програм [2, 3, 5]. Очевидно, що в групі щурів з ГПМК, яким не проводили лікування, зважаючи на деградацію вмісту моноцитів, процеси некрозу переважають над запрограмованими механізмами загибелі ішемізованих клітин, що неодмінно збільшує зону нейродеструкції. Пригнічення імунної відповіді організму в зазначений період також характеризує зменшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в середньому в 1,8 рази ( $p < 0,05$ ).

Окрім лейкоцитарної формули, патобіохімічні зміни мали місце і в показниках червоної крові (табл. 1). Так, наприкінці гострого періоду експериментального інсульту, у щурів групи контрольної патології зафіксовано підвищення, відносно інтактних тварин, вмісту гемоглобіну ( $p < 0,05$ ) та рівня гематокриту ( $p > 0,05$ ) в середньому відповідно на 25,6 та 9,7%.

Зростання останнього показника, свідчить про розвиток гемоконцентрації, яка є характерним для тромбозу та тромбоемболій, які супроводжуються зневодненням, депонуванням крові, погіршенням мікроциркуляторних процесів та розладами центральної гемодинаміки. Підвищення вмісту гемоглобіну в цей період ГПМК є відносним, і воно також пов'язано із гемоконцентрацією та не супроводжується зростанням кисневої ємності крові та покращенням доставки кисню до ішемізованих тканин [4, 5]. В умовах даного пато-

логічного стану в зазначений період експерименту відмічена тенденція до еритроцитопенії (кількість еритроцитів знизилась порівняно із інтактними щурами в середньому на 14,9 %,  $p > 0,05$ ). Вона носить відносний характер та обумовлена секвестрацією крові в депо та зменшенням об'єму циркулюючої крові за рахунок застійних явищ внаслідок пригнічення насосної діяльності міокарда.

На сьому добу ГПМК, що відповідає підгострому періоду експериментального інсульту серед щурів контрольної патології, які вижили (після 4-ї доби летальність не відмічалась або носила випадковий, одиничний характер) в гематологічних показниках крові зафіксовані зрушення характерні для стадії резистентності до дії стресогенного чинника, які не переросли у стадію виснаження (табл. 2). У вказаний період, патоморфологічно та функціонально у головному мозку має місце розкриття колатералей, покращення кровопостачання нейронів, зменшується прояв церебродіально дисфункції, розвивається гіпертрофія кори наднирників зі стійким підвищенням секреції стероїдів (у тому числі і нейростероїдів) та адреналіну [3, 6]. Вони збільшують кількість циркулюючої крові, підвищують артеріальний тиск. У цій стадії підвищується стійкість та протидія організму до надзвичайних подразників (ретромбоз, пізня реканалізація, венозний стаз).

Дійсно, як показали результати наших досліджень мала місце тенденція ( $p > 0,05$ ) до підвищення лейкоцитів та сегментоядерних нейтрофілів порівняно із попереднім строком в середньому на 41,3 та 43,1%. Причому зазначені показники в групі контрольної патології наближаються до ана-

Таблиця 2

Гематологічні зміни крові у гострий період експериментального ішемічного інсульту (7-ма доба) на тлі окремої інфузії 0,9 % розчину NaCl (M±m, n+7)

| Дослідні групи                            | Показники                 |                            |                             |               |                                 |                   |              |             |
|---|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|---------------------------------|-------------------|--------------|-------------|
|   | Лейкоцити 10 <sup>9</sup> | Гемоглобін, г/л            | Еритроцити 10 <sup>12</sup> | Гематокрит, % | ШОЕ, мм/год                     | Сегментоядерні, % | Лімфоцити, % | Моноцити, % |
| Інтактні щурі                             | 11,7±<br>2,3              | 100,7±<br>6,5              | 5,43±<br>0,37               | 38,0±<br>1,8  | 3,0±1,1                         | 25,0±<br>4,4      | 63,3±<br>4,4 | 9,0±0,9     |
| Контрольна патологія (ГПМК без лікування) | 10,6±<br>2,4              | 113,7±<br>7,5              | 5,15±<br>0,57               | 43,7±<br>1,4* | 1,9±0,3*                        | 21,0±<br>4,7      | 70,3±<br>5,0 | 6,6±0,8     |
| ГПМК + 0,9% розчин NaCl                   | 13,3±<br>2,3 <sup>Ⓢ</sup> | 111,0±<br>9,3 <sup>Ⓢ</sup> | 5,95±<br>0,46 <sup>Ⓢ</sup>  | 42,3±<br>4,5  | 6,9±<br>3,1<br>* <sup>#</sup> Ⓢ | 30,1±4,<br>6*     | 59,3±<br>4,1 | 7,9±1,2     |

**Примітки:** 1. \* - p<0,05 відносно інтактних тварин; 2. # - p<0,05 відносно групи контрольної патології (без лікування)

логічних у інтактних тварин. Також мала місце тенденція до зростання рівня моноцитів відносно 4-ї доби ГПМК, що вказує на поступове підвищення кількості апоптотичних клітин, які утилізуються макрофагально [6].

Терапія щурів з ГПМК 0,9 % розчином NaCl, за окремими гематологічними показниками чинила неоднозначний вплив на перебіг гострої церебральної ішемії. На 4-ту добу терапії, достовірні відмінності відносно групи контрольної патології мали місце при моніторингу рівня лейкоцитів (лейкоцитоз, із підвищенням кількості клітин у 2,7 раза), еритроцитів (їх кількість зросла у 2,7 раза) та сегментоядерних нейтрофілів (їх відсоткова частка підвищилась удвічі). Якщо еритроцитом носив відносний характер і був пов'язаний із гемоконцентрацією, то підвищення загальної кількості лейкоцитів та відсотку сегментоядерних нейтрофілів можна пояснити розвитком фази резистентності та активації імунної системи у відповідь на запальний асептичний процес [4, 5]. Формування запальної реакції у вогнищі ішемічного ураження мозку є характерним у випадку необоротної ішемії, коли некротичні зміни переважають над апоптотичною елімінацією гібернованих клітин. Так як відомо, що некроз патоморфологічно характеризується порушенням мембранної цілісності з виходом медіаторів запалення назовні [6].

На сьому добу застосування 0,9 % розчину NaCl у щурів з ГПМК спостерігається вірогідне зменшення лейкоцитозу в 1,5 раза, що зважаючи на ескалацію ШОЕ та зростання відносно контролю кількості сегментоядерних нейтрофілів (p<0,05) може вказувати на гетерогенність ішемічного вогнища, що можна пояснити все ж таки

поганою мікроциркуляторною динамікою, завдяки чому постійно підтримується сталий поріг аноксії.

### Висновки

1. При 7-ми денному застосуванні 0,9 % розчину NaCl у щурів з ГПМК відбувається організація ішемічного вогнища із адекватною імунною відповіддю. Динаміка рівня гемоглобіну, як і ШОЕ залишилися без вірогідних змін, однак кількість еритроцитів достовірно не відрізнялась від інтактних тварин.

2. На фоні застосування 0,9 % розчину NaCl у умовах експериментального ГПМК та в контрольній групі щурів гематокрит продемонстрував тенденцію до зростання по відношенню до інтактних тварин, що вказує на збереження гемоконцентрації та можливість ретромбозу церебральних судин.

### Перспективи подальших досліджень

Терапевтичний ефект, який був отриманий в експерименті від інфузійної терапії 0,9 % розчину NaCl, є підставою для більш поглибленого вивчення захисної дії різних інфузійних розчинів на головний мозок при ГПМК.

**Література.** 1. Булгакова О.С. Общий клинический анализ крови как метод определения постстрессорной реабилитации / О.С.Булгакова, В.И.Баранцева// Успехи современного естествознания. Медицинские науки. - №6. - 2009. - С. 22-27. 2. Интерпретация гематологических исследований / Л.М.Верхоглядова, Л.В.Курганова, А.Ю.Качур [и др.] // Ветеринарный Госпиталь. - №1. - 2005. - С.35-40. 3. Петрик И. А. Модулирующее действие производного 3,2'-спиро-пироло-2-оксидола на формирование стероидной нейротоксичности, кардиоцеребральной дисфункции и течение нейроапоптоза в условиях экспериментального ишемического инсульта / И. А. Петрик, О.В.

Ходаковская, С. Ю. Штрыголь, А. А. Ходаковский // Врач-аспирант. - Воронеж, 2014. - № 6(67). - С. 44-53. 4. Роль иммунной системы в выборе адаптационной стратегии организма / [Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. др.]. - Челябинск, 1998. - С.211. 5. Система крови и неспецифическая резистентность в экстремальных условиях / [Н.В.Васильев, Ю.М.Захаров, Т.И. Коляда др.]. - Новосибирск: ВО Наука, 1992. - С.257. 6. Ходаківський О.А. Патогенетичне обґрунтування доцільності використання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда (експериментальне дослідження) : автореф. дис. д. мед. н. : спец. 14.03.05 - фармакологія / О. А. Ходаківський. - Одеса., 2014. - 24 с.

**АНАЛИЗ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ 0,9% РАСТВОРА NaCl НА ИЗМЕНЕНИЯ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ У КРЫС С ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ**

*А.И. Семененко*

**Резюме.** В опытах на крысах с модельным Острым нарушением мозгового кровотока (двусторонняя перевязка внутренних сонных артерий) установлено, что применение 0,9% раствора NaCl в дозе 2,5 мл/кг 2 раза/день (5,0 мл/кг в сутки) ежедневно через каждые 12 ч в течение 7-ми суток по сравнению с животными, не получавшими фармакологическое обеспечение, сопровождалось достоверным уменьшением лейкоцитоза в 1,5 раза. Эскалация СОЭ и рост относительно контроля количества сегментоядерных нейтрофилов ( $p < 0,05$ ) может указывать на гетерогенность ишемического очага. Это можно объяснить плохой микроциркуляторной динамикой. Терапевтический эффект полученный в эксперименте от введения 0,9% раствора NaCl, является основанием для более углубленного изучения

защитного действия на мозг различных инфузионных растворов при остром нарушении мозгового кровотока.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, 0,9% раствор NaCl.

**ANALYSIS OF THE THERAPEUTIC EFFECTS OF 0.9% NaCl SOLUTION ON CHANGES IN BLOOD COUNT IN RATS WITH ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA**

*A.I. Semenenko*

**Abstract.** In experiments on rats with model of acute disorder of cerebral circulation (bilateral ligation of internal carotid arteries) it was found that the administration of 0.9% NaCl solution at a dose of 2.5 ml/kg 2 times/day (5.0 ml/kg per day) daily every 12 hours for 7 days was accompanied by a significant decrease in white blood cell count by 1.5 times compared with animals that did not receive any pharmacological support. The escalation of ESR and growth of a number of segmented neutrophils ( $p < 0.05$ ) relative to controls may indicate the heterogeneity of ischemic region. This can be explained by poor microcirculatory dynamics. The therapeutic effect obtained in the experiment with the introduction of 0.9% NaCl solution is the basis for more profound study of protective effect of different infusion solutions on the brain at acute disorders of cerebral circulation.

**Key words:** acute stroke, 0.9% NaCl solution.

**Pirogov National Memorial Medical University**

*Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №4 (54). - P.151-154.*

*Надійшла до редакції 30.10.2015*

*Рецензент – д.мед.н., доц. І.І. Кричун*

*© А.И. Семененко, 2015*