

0

**Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільська державна медична академія
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України**

Форманчук Олег Костянтинович

УДК 616-005.1:616-001:36-085.225

**ВПЛИВ АНТАГОНІСТІВ І АГОНІСТА
ОПАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ НА ПЕРЕБІГ ШОКУ ВІД ПОЄДНАНОЇ ДІЇ
МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ ТА ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ**
(експериментальне дослідження)

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в експериментальній лабораторії 1120 Центрального військового клінічного госпіталю Західного оперативного командування.

Науковий керівник: доктор медичних наук **Шерман Давид Миронович**, 1120 Центральний військовий клінічний госпіталь Західного оперативного командування (м. Львів), завідувач експериментальною лабораторією.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Файфура Василь Васильович**, Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук, професор **Абрамов Андрій Володимирович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології.

Провідна установа: Донецький державний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, кафедра патологічної фізіології, м. Донецьк.

Захист дисертації відбудеться “ 20 ” травня 2004 р. о “ 12 ” годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий “ 19 ” квітня_2004 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Боднар Я. Я.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. За останні десятиріччя отримані значні успіхи в лікуванні шоку, особливо геморагічного. Досягнення сучасної хірургії, травматології, трансфузіології і реаніматології значно знизили смертність при ньому. Перш за все це стосується постраждалих, які поступають в стаціонар у ранньому періоді шоку. Лікування його пізнього періоду поки що залишається важкою і далеко не вирішеною задачею. На даний час це одна із актуальних проблем теоретичної і практичної медицини, особливо у зв'язку з різким збільшенням виробничого травматизму, почастищенням техногенних катастроф, стихійних лих, локальних війн, терористичних актів і “кримінальних війн” (Б.Г. Апанасенко, Г.М. Бесаев, И.В. Гальцева и др., 1990; Л.М. Клячкин, М.Н. Лебедева, И.Л. Клячкин, 1997; О.О. Шалімов, В.Я. Білий, Г.В. Гайко та ін., 2002).

В Україні, як і в інших країнах світу, травми стали першочерговою проблемою як цивільної системи охорони здоров'я, так і військової медицини. Смертність внаслідок травм в Україні складає 91,8 випадків на 100 тисяч населення, або 5,99 % за питомою вагою в загальній структурі смертності населення. За останні 10 років вона збільшилася на 24,4 випадки на 100 тисяч населення і досягає 32,68 % (С.О. Гур'єв, Н.М. Барамія, Я.Л. Заруцький та ін., 2002). Труднощі лікування постраждалих з важкими травмами обумовили збереження високої летальності – до 18-24 % (Ф.С. Глумчер, А.В. Макаров, Г.Г. Суслов, С.А. Дубров, 2002).

Приймає глобальний характер і стає досить нагальною проблема політравми. У структурі травм мирного часу частка множинних і поєднаних ушкоджень, перебіг яких ускладнюється шоком, сягає 20-25 %, а під час сучасних воєнних конфліктів – 50-70 % (О.О. Шалімов, В.Я. Білий, Г.В. Гайко та ін., 2002). Про відсутність адекватного лікування свідчить висока летальність, яка при травматичному шоку досягає 40-60 % (Э.А. Нечаев, И.А. Ерюхин, 1994; А.Б. Сингалевский, И.Ю. Малых, 2001), а при геморагічному – 80 % (А.Є. Король, С.Л. Рачкевич, А.Я. Король, 2000). Навіть у добре оснащених стаціонарах вона не стає меншою 11 % (D.A. Hill, R.H. West, S. Roncal, 1995), а у спеціалізованих військових лікувальних закладах коливається в межах 10,3-10,6 % (А.И. Левшанков, Б.С. Уваров, Ю.С. Полушин, 1991).

Особливо важко перебігає шок, спричинений поєднанням травми і крововтрати, які одночасно виявляються у 75-90 % постраждалих з важкою механічною травмою (О.С. Насонкин, А.В. Четкин, 1991). Із них 31 % помирає протягом перших 2 год, 12 % – між 2 і 24 год, а ще 11 % – після першої доби (S.R. Neckbert, N.V. Vedder, B. Hoffman et al., 1998). Ця ситуація обумовлена тим, що такий травматичний шок є не простою комбінацією нервово-больового і геморагічного шоку, а являє собою нову патологію внаслідок взаємного обтяження дії травмуючих факторів (И.А. Ерюхин, В.И. Хрупкин, 1996; Б.О. Мільков, В.В. Яцків, Н.М. Хмелевський та ін., 1998; Л.В.

Усенко, Г.В. Панченко, С.Б. Куликов, 2002). Особливого значення ця проблема набуває у військово-польовій хірургії та медицині катастроф (В.В. Бугрим, 1990; Д.М. Шерман, 1991; В.Я. Белый, Ф.И. Панов, 1997). У зв'язку з цим ведеться пошук більш ефективних лікувальних засобів.

За останні роки викликає зацікавленість можливість використання при шоку антагоністів і агоністів опіатних рецепторів. Ефективності цих препаратів присвячена низка публікацій, однак їх дані не однозначні. Поряд з виявленням сприятливої дії налоксону (В.И. Удовиченко, 1990; К. Komjati, P. Sandor, N. Sandor et al., 1997), є докази погіршення перебігу патологічного процесу (В.В. Яснецов, В.Г. Мотин, 1983; Sh.M. Muldoon, J.E. McKenzie, F.J. Collins, 1988). Суперечливі дані і відносно ефективності даларгіну. Показані як позитивний вплив препарату (Г.К. Золоев, 1989; В.Д. Слепушкин, 1995), так і негативні наслідки його застосування (Е.А. Донских, Л.М. Кожевников, 1989; Г.Г. Шамкулашвили, Г.Г. Думбадзе, Т.В. Мchedlishvili, 1991).

Інтерпретація механізму дії цих препаратів при шоку різної етіології також дискусійна. Головним чином, це обумовлено тим, що одні дослідники розглядають активацію ендогенної опіоїдної системи (ЕОС) як вирішальний патогенетичний фактор шоку (В.Д. Слепушкин, Ю. Гресслер, 1990; Г.К. Золоев, Е.С. Аргинтаев, Л.А. Алекминская, Ж.Д. Беспалова, 1992), а інші вважають її активацію важливою ланкою в механізмах формування захисного синдрому торпідності – основоположного діагностичного критерію шоку (В.Г. Мотин, В.В. Яснецов, 1986; Е.О. Брагин, В.В. Яснецов, 1991).

Враховуючи, що у постраждалих з травматичним шоком анатомічні пошкодження майже завжди супроводжуються гострою крововтратою, а при поступленні в стаціонар у пізньому періоді спостерігається висока летальність, необхідно визнати актуальним дослідження ефективності вказаних вище препаратів при шоку від поєднаної дії механічної травми та гострої крововтрати.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до планового наукового дослідження 1120 Центрального військового клінічного госпіталю Західного оперативного командування, затвердженого головним військово-медичним управлінням Міністерства оборони України на тему “Актуальність проблеми шоку для військової медицини” (номер державної реєстрації 0100U004756). Автор особисто виконав розділ “Вплив антагоністів і агоніста опіатних рецепторів на перебіг шоку від поєднаної дії механічної травми та гострої крововтрати”, матеріали якої викладені у дисертації.

Мета дослідження: з'ясувати вплив налоксону, налорфіну і даларгіну на перебіг шоку, що спричинений поєднанням дії механічної травми та гострої крововтрати.

Задачі дослідження:

1) з'ясувати доцільність внутрішньовенного введення налоксону, налорфіну і даларгіну в різні періоди експериментального шоку, спричиненого поєднанням механічної травми та гострої крововтрати;

2) дослідити вплив реінфузії крові в пізньому періоді шоку вказаної етіології;

3) при позитивних результатах дослідження рекомендувати перевірку перерахованих препаратів у клінічних умовах при лікуванні постраждалих з травмами і крововтратою, що супроводжуються шоком.

Об'єкт дослідження: шок від поєднання механічної травми і гострої крововтрати у кролів.

Предмет дослідження: вплив антагоністів і агоніста опіатних рецепторів на перебіг шоку, що виник від поєданого впливу механічної травми та гострої крововтрати.

Методи дослідження: кімографія для безперервної реєстрації артеріального тиску (АТ) та визначення фаз екстремальної реакції і періодів шоку; електроенцефалографія (ЕЕГ) з метою реєстрації біоелектричної активності головного мозку; електрокардіографія (ЕКГ) для запису функціонального стану серця; мікроскопія судин кон'юнктиви з метою об'єктивізації змін мікроциркуляторного русла; визначення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і плазми (ОЦП) для оцінки загального кровообігу; вимірювання температури в прямій кишці і м'язах для аналізу терморегуляції; визначення реакцій тварини на больове, звукове і світлове подразнення для уточнення ступеня розвитку синдрому торпідності.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше експериментально встановлено, що від поєднання не шокогенних механічної травми і гострої крововтрати у кролів настає синдром взаємного обтяження і виникає смертельний шок. Вперше доказано, що внутрішньовенні введення в ранньому періоді шоку налоксону, налорфіну є не ефективними, а тільки застосування даларгіну достовірно і суттєво збільшує тривалість життя піддослідних тварин. Аналогічне застосування цих препаратів в пізньому періоді шоку, як і сама реінфузія крові, не справляють позитивного впливу. Вперше показано, що внутрішньовенні введення налоксону, налорфіну чи даларгіну в пізньому періоді шоку, після попередньої реінфузії крові, достовірно і суттєво продовжують життя тварин. Вперше підтверджено, що після усунення дефіциту ОЦК реінфузією крові введення налоксону зменшує пригнічуючий вплив ендорфінів на серцево-судинну систему, проявляються агоністичні властивості налорфіну та відновлюється антистресовий, антигіпоксичний і гіпобіотичний впливи даларгіну.

Практичне значення одержаних результатів. Патогенетично обґрунтовано доцільність застосування даларгіну в ранньому періоді експериментального шоку від поєднання анатомічних пошкоджень і гострої крововтрати, а в його пізньому періоді – налоксону, налорфіну чи даларгіну після попередньої реінфузії крові.

Результати проведеного дослідження можуть бути використані в навчальному процесі у вищих медичних навчальних закладах, враховуватися при проведенні наукових досліджень з проблеми шоку, а також для удосконалення методів вивчення патогенезу шоку і корекції розладів при ньому.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах пато-логічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Тернопільської медичної академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автору належить основна ідея розробки теоретичного і практичного напрямків роботи. Усі експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів автор виконав особисто. Аналіз і узагальнення результатів досліджень, основні положення, що виносяться на захист та висновки сформульовані автором. У науковій праці у співавторстві опублікований матеріал отриманий дисертантом. Автором сформульовані практичні рекомендації, відредаговано і оформлено роботу.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження, що висвітлені в дисертації, оприлюднені на VIII Конгресі Світової федерації лікарських товариств (Львів-Трускавець, 2000), на III Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченому 100-річчю від дня народження академіка АМН СРСР М.М. Горєва (Одеса, 2000), на I Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги” (Київ, 2002) та на засіданні науково-методичного бюро 1120 Центрального військового клінічного госпіталю Західного оперативного командування (Львів, 2003).

Публікації. Основний зміст дисертації викладений у 9 наукових працях. Із них 6 статей опубліковані у фахових виданнях, затверджених переліком ВАК України (5 статей без співавторів), двоє тез – в матеріалах конгресів, одні тези – в матеріалах науково-практичної конференції.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою. Її обсяг – 162 сторінки комп’ютерного тексту. Дисертація включає вступ, чотири розділи, висновки, рекомендації щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, список використаних джерел і додатки. Робота ілюстрована 58 рисунками і 23 таблицями. Список літератури складається із 292 джерел. Бібліографічний опис використаних літературних джерел, ілюстрації, таблиці та додатки викладені на 50 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Досліди виконані на 75 дорослих кролях різної статі масою (2,4±0,1) кг у відповідності та дотриманням до вимог “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985). На кожній тварині проведено один дослід.

1. Під місцевою новокаїновою анестезією (0,25 % розчин) виконувалася операція виділення

правої стегнової артерії і оголення обох загальних сонних артерій. Під ліву сонну артерію підводилася лігатура для дослідження синокаротидного рефлексу (СКР) на перетискання судини протягом 10 с. У праву сонну артерію вводили силіконовий катетер, що з'єднувався з ртутним манометром. Проводили безперервний запис АТ при швидкості руху паперової стрічки кімографа 3 мм/хв. Це дозволило отримати безперервну криву АТ і об'єктивно оцінити загальні закономірності динаміки екстремальної реакції та розрізнити періоди шоку.

2. Дихальні рухи грудної клітки записувалися на паперовій стрічці цього ж кімографа за допомогою пневмографа і капсули Марєя.

3. Температура в прямій кишці і м'язах правого стегна вимірювалася електротермометром ТПЕМ-І.

4. Стан мікроциркуляції визначався за змінами судин кон'юнктиви, що досліджувалися стереоскопічним мікроскопом МБС-2. Для отримання кількісних даних використовувалася вимірювальна сітка окуляра чи об'єкт-мікрометр.

5. ОЦК вимірювали модифікованим методом інтегральної реографії тіла (Н.М.Шестаков, 1977), ОЦП визначали на основі показників гематокриту (Гк).

6. Гематокритне число вираховували за загальноприйнятою методикою при 3000 об/хв центрифуги протягом 20 хв.

7. Біоелектрична активність головного мозку (загальна ЕЕГ) реєструвалася на електроенцефалографі 4ЕЕГ-І при біполярному відведенні голковими електродами із симетричних точок тім'яних ділянок. При цьому застосовувалася фото- (10 спалахів за 1 с) і фоностимуляція (1000 Гц, 100 дБ) протягом 10 с з перервами між ними також в 10 с.

8. Біоелектрична активність серця (ЕКГ) реєструвалася голковими електродами на одному із каналів цього ж приладу в II стандартному відведенні.

9. Враховувалися рухові і голосові реакції на фоностимуляцію і больове подразнення при поколюванні в ділянці носа ін'єкційною голкою протягом 10 с. Інтенсивність реакції оцінювалася за п'ятибальною системою: добра – (++++), задовільна – (+++), слабка – (++) , дуже слабка – (+), відсутність реакції – (-).

10. Травма за методикою Кеннона полягала в нанесенні кількох серій по 50 ударів (з перервами між серіями в 1-3 хв) по внутрішній поверхні лівого стегна залізним стержнем масою 150 г, обтягнутим товстостінною гумовою трубкою, до падіння АТ на 30-40 мм рт. ст. Шкіра і стегнова кістка не пошкоджувалися. Через 3-4 хв здійснювали одномоментне кровопускання катетером з правої стегнової артерії для зниження АТ до рівня 40-45 мм рт. ст.

11. Досліджували профілактичну і лікувальну дію антагоністів (налоксон, налорфін) і агоніста (даларгін) опіатних рецепторів. Налоксон фірми DUPONT PHARMA (Німеччина) застосовували в дозі 0,1 мг/кг, налорфін фірми CHINOIN BUDAPEST (Угорщина) – в дозах 0,5 і 2,0 мг/кг, а

синтетичний опіодний пептид – даларгін фірми “ХИМФАРМ” (Харків) – в дозі 0,1 мг/кг. Препарати вводили в крайову вену вушної раковини в 2 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

12. Основним критерієм ефективності препаратів була тривалість життя тварин.

13. Кількісні результати досліджень піддані статистичній обробці. Вираховувалися значення середньоарифметичних (M), середньої помилки середньої арифметичної (m), ступінь достовірності (P) з використанням критерію Стюдента і методу непрямих різниць.

Результати досліджень та їх обговорення.

Перша, контрольна серія. У 8 кролів цієї серії під час нанесення травми спостерігалось виражене рухове і голосове збудження та розширення зіниць. Ще до припинення травматизації (225±30) ударів ці явища стихали. Наступна ексфузія крові (9,0±0,3) мл/кг спочатку спричиняла короткочасне збудження, яке незабаром минало. Відразу після крововтрати кролик лежав тихо, не реагував на світлове, звукове і больове подразнення. Був відсутній СКР або він був слабо виражений і мав депресорний характер, сповільнювалася частота серцевих скорочень (ЧСС). Помітно звужувалися судини кон'юнктиви. Ця своєрідна фаза пригнічення екстремальної реакції тривала декілька хвилин. Потім АТ відносно швидко підвищувався на 10-15 мм рт. ст. і з'являлася слабка рухова активність. Однак це мнине покращання у вигляді перехідної фази тривало декілька хвилин і підвищення АТ сповільнилося. Розвивалися типові прояви фази торпідності: артеріальна гіпотензія, гіпотермія, міорелаксація, відсутні, слабкі або непостійні реакції на подразнення і стійкий депресорний СКР. У динаміці раннього періоду шоку відзначалося деяке покращання значень перерахованих показників і ослаблення явищ торпідності. Через 15-20 хв АТ стабілізувався на рівні 60 мм рт. ст. Відмічались деякі пошвавлення реакцій на дію подразників, короткотривалі спалахи рухової активності, покращання показників ЕЕГ. Цей період стабілізації тривав 10-15 хв і більше. Пізніше стан тварини починав прогресивно погіршуватися. АТ неухильно знижувався, поступово зникали реакції на подразнення, ще більше звужувалися судини кон'юнктиви, багато з них ставали невидними, загальний фон був майже білим. Зростала гіпотермія, зникав СКР. Погіршувалися параметри ЕЕГ і ЕКГ. Досягнувши в пізньому періоді шоку рівня 15-25 мм рт. ст., АТ критично знижувався, згасала біоелектрична активність мозку, зростала гіпоксія міокарда і слідом за цією фазою вторинного колапсу, яка тривала декілька хвилин, наставала термінальна фаза і тварини гинули через (1,8±0,3) год після шокогенної дії.

При порівнянні цих даних з результатами багаторічних експериментальних досліджень, які виконані в лабораторії, можна заключити, що вибрана тяжкість механічної травми стегна і об'єм крововтрати самі по собі не призводять до розвитку смертельного шоку, а при їх поєднанні спричиняють загибель всіх тварин. Шок, що при цьому розвинувся, за всіма даними мало чим відрізнявся від типового експериментального травматичного чи геморагічного шоку, який служив контролем. Єдиною відмінністю є більш виражена артеріальна гіпотензія.

Ця екстремальна реакція носить чіткий фазовий перебіг і легко вписується в давно запропоновану Д.М. Шерманом (1972) і визнану багатьма дослідниками схему перебігу післятравматичної чи постгеморагічної реакції. Згідно цієї схеми під час травматизації спостерігається фаза збудження (еректильна фаза – за старою термінологією). Ця фаза при гострій крововтраті є короткочасною і слабо вираженою. Зразу після шокогенних впливів настає нетривала фаза пригнічення. У подальшому виникає короткочасна перехідна фаза, а за нею розвивається фаза торпідного шоку. У цій фазі легко диференціюються три періоди: ранній, стабілізації і пізній. Останній більш-менш раптово переходить в фазу вторинного колапсу, який в свою чергу трансформується в термінальну фазу з настанням клінічної смерті. Необхідно зауважити, що в 12 % піддослідних кролів тяжка механічна травма чи гостра масивна крововтрата зразу ж викликає розвиток первинного колапсу (травматичного чи геморагічного). У таких дослідах шок не виникав і тварини гинули в найближчі декілька хвилин після травми.

Визначення періодів шоку дозволило в наступних серіях вводити препарати у відповідно однакових умовах експерименту і отримати об'єктивні та порівняльні дані про їх дію в ранньому і пізньому періодах цього патологічного процесу.

Друга серія. Введення препаратів у ранньому періоді шоку. Ця серія включає 4 групи дослідів. Кролям кожної групи вводився один препарат.

Введення 6 кролям *першої групи* налоксону при АТ ($63,0 \pm 3,7$) мм рт. ст. супроводжувалося вираженим, але відносно короткочасним пресорним ефектом до ($73,0 \pm 4,7$) мм рт. ст. Потім продовжувався звичайний перебіг екстремальної реакції зі спотворенням СКР, зростанням гіпотермії і спазму судин кон'юнктиви, зниженням ОЦК і збільшенням ОЦП. Кролі загинули через ($2,4 \pm 0,2$) год від початку дії шокогенних факторів.

Введення 5 кролям *другої групи* 0,5 мг/кг налорфіну при АТ ($59,0 \pm 5,5$) мм рт. ст. також спричиняло деяке короткочасне його підвищення до ($73,0 \pm 4,7$) мм рт. ст. Прискорився перебіг патологічного процесу і тварини загинули достовірно раніше, ніж кролі контрольної серії – через ($0,8 \pm 0,2$) год після шокогенного впливу.

Ці дані дозволяють вважати, що застосована доза налорфіну поглибила синдром взаємного обтяження, який виник від поєднання травми і крововтрати.

П'яти кролям *третьої групи* доза введеного налорфіну при АТ ($51,0 \pm 2,5$) мм рт. ст. збільшена до 2,0 мг/кг. Це призвело до короткочасної стабілізації АТ на рівні ($57,0 \pm 5,0$) мм рт. ст., що суттєво не позначилося на перебігу шоку. Тварини загинули майже в такі ж самі терміни як і в контрольній серії – через ($1,9 \pm 0,4$) год після дії травмуючих факторів.

Як видно, збільшення дози налорфіну до 2,0 мг/кг усунуло негативний вплив попередньої дози препарату на перебіг патологічного процесу.

Тваринам *четвертої групи* при АТ ($58,0 \pm 3,0$) мм рт. ст. вводили даларгін, який проявив чіткий, але не тривалий гіпотензивний ефект, знизивши АТ до ($38,0 \pm 4,0$) мм рт. ст. Пізніше рівень АТ підвищився до його значень на момент введення препарату і стабілізувався. Дослід закінчували при задовільному стані тварин. Спостерігалися слабкі і нерегулярні реакції на больове і звукове подразнення. Часом відмічалися моменти спонтанної рухової активності, одночасно наростала гіпотермія. Після зняття зі стола кролі лежали тихо, нерухомо. Відмовлялися від води і їжі. У подальшому їх стан починав помітно покращуватися. Вони пили воду, намагалися повзати. Але через 12-15 год їх стан швидко погіршувався. Тварини не реагували на оточення, відмовлялися від води та їжі. Усі вони загинули. Тривалість життя піддослідних тварин склала ($17,0 \pm 1,0$) год.

Наведений матеріал показує, що даларгін продовжує перебіг періоду стабілізації шоку. АТ стійко утримувався на відносно безпечному рівні і складалося враження, що тварини вийшли із шоку. Однак покращання було тимчасовим і через деякий час відновився перебіг його пізнього періоду і тварини загинули.

Третя серія. Введення препаратів у пізньому періоді шоку. Визначивши критерії пізнього періоду шоку, препарати вводили в однотипних умовах його перебігу. Ця серія також включила чотири групи дослідів.

Введення налоксону 6 кролям *першої групи* при АТ ($46,0 \pm 4,2$) мм рт. ст. супроводжувалося короткочасним пресорним ефектом – АТ підвищився до ($63,0 \pm 6,7$) мм рт. ст. Але незабаром продовжувався звичайний перебіг пізнього періоду шоку і тварини жили ($3,4 \pm 0,7$) год, що дещо довше ніж контрольні.

П'яти кролям *другої групи* при АТ ($46,0 \pm 4,2$) мм рт. ст. вводили 0,5 мг/кг налорфіну. Це не вплинуло на перебіг патологічного процесу. Тривав типовий перебіг пізнього періоду шоку і тварини загинули через ($2,1 \pm 0,2$) год після шокогенного впливу.

Збільшення дози налорфіну до 2,0 мг/кг п'яти кролям *третьої групи* при АТ ($44,0 \pm 2,0$) мм рт. ст. також не позначилося на наслідках. АТ залишався на рівні ($46,0 \pm 2,4$) мм рт. ст. Тривав перебіг пізнього періоду шоку. Тривалість життя тварин склала ($2,5 \pm 0,5$) год.

Тваринам *четвертої групи* при АТ ($43,0 \pm 3,3$) мм рт. ст. вводили даларгін, який мав чіткий гіпотензивний вплив. АТ знизився до ($31,0 \pm 2,3$) мм рт. ст. Незважаючи на це, тривалість життя кролів досягла ($2,8 \pm 0,4$) год, що суттєво більше ніж в контрольній серії.

Таким чином, на відміну від раннього періоду шоку, введення даларгіну в пізньому періоді шоку від поєднання травми і крововтрати не спрявляє позитивного впливу. Патологічний процес продовжувався і тварини гинули.

Четверта серія. Реінфузія крові в пізньому періоді шоку. Накопичений раніше в лабораторії експериментальний матеріал показав, що реінфузія крові в ранньому періоді смертельного

геморагічного шоку врятовує всіх тварин від загибелі (В.Х. Доленко, 1975; В.М. Трач, 1993). У його пізньому періоді реінфузія раніше випущеної крові тільки продовжує життя тварин на 2-3 год, тобто на час ефекту гемодинамічної дії гемотрансфузії. Тому в даній серії вивчався вплив реінфузії крові в пізньому періоді шоку від поєднання травми і крововтрати.

П'яти кролям у пізньому періоді шоку при АТ ($46,0 \pm 5,0$) мм рт. ст. провели реінфузію раніше випущеної крові ($8,2 \pm 0,4$) мл/кг. Спостерігався швидкий і виражений гемодинамічний ефект – АТ підвищився до ($84,0 \pm 8,0$) мм рт. ст. при майже незмінених значеннях ОЦК і ОЦП (відповідно ($42,0 \pm 2,8$) і ($35,0 \pm 1,6$) мл/кг). Однак через 30-40 хв АТ почав знижуватися і незабаром повернувся до попереднього рівня. Наростала гіпотермія, продовжувався типовий перебіг пізнього періоду шоку з переходом у вторинний колапс і загибеллю тварин. Тривалість їх життя склала ($2,2 \pm 0,2$) год. Тому в наступній серії дослідів вивчалася дія препаратів після реінфузії крові в пізньому періоді шоку, оскільки ефективність одної реінфузії або одних препаратів була явно недостатньою.

П'ята серія. Введення препаратів після реінфузії крові в пізньому періоді шоку. П'яти кролям першої групи цієї серії після реінфузії крові в пізньому періоді шоку вводили налоксон. Реінфузія крові при АТ ($48,0 \pm 2,0$) мм рт. ст. спричиняла швидке і значне підвищення АТ до ($88,0 \pm 1,3$) мм рт. ст., а наступне введення налоксону сприяло стабілізації цього гемодинамічного ефекту (АТ ($83,0 \pm 4,0$) мм рт. ст.) і появи непостійних і різного ступеня проявів реакцій на звукове і больове подразнення. Ректальна температура знизилася до ($34,0 \pm 1,0$) °С, а м'язова – до ($32,3 \pm 1,0$) °С. До кінця дослідів АТ зберігався на безпечному рівні при зростаючій гіпотермії. Після зняття зі столу кролі лежали тихо і нерухомо. Відмовлялися від води і їжі. Через півгодини-годину з'являлася спонтанна рухова активність. Кролі намагалися повзати, охоче пили воду. Складалося враження, що вони вийшли із шоку. Через декілька годин їх стан ще більше покращувався і за зовнішнім виглядом та поведінкою вони мало відрізнялися від інтактних тварин. Однак пізніше їх стан почав прогресивно погіршуватися і через ($13,6 \pm 1,7$) год після шокогенної дії вони загинули.

Необхідно зауважити, що під впливом дії налоксону достовірно покращали значення не тільки АТ, але й ОЦК, ОЦП та СКР. Причому зниження ЧСС обумовлено зменшенням тонузу блукаючого нерва, що свідчить про збереження функціональних резервів після травми і крововтрати, оскільки у кролів його підсилення настає при екстремальних впливах. Про продовження перебігу шокової реакції також свідчить прогресуюча гіпотермія і збереження вираженого спазму судин кон'юнктиви. Як наслідок введення препарату тільки продовжився перебіг патологічного процесу.

У шести кролів *другої групи* реінфузія крові при АТ ($45,0 \pm 3,8$) мм рт. ст. сприяла пресорній дії з підвищенням АТ до ($76,0 \pm 5,0$) мм рт. ст. Введення 0,5 мг/кг налорфіну стабілізувало АТ на рівні

(83,0±4,0) мм рт. ст. Після деякого зниження значення цього показника залишилося стійким до кінця досліду. Зняті зі столу кролі спочатку лежали тихо, нерухомо, відмовлялися від води і їжі. Через 1-2 год їх стан значно покращувався, вони охоче пили воду, повзали. На другу добу за зовнішнім виглядом та поведінкою тварини вже мало чим відрізнялися від інтактних. Але через 10-15 год їх стан швидко погіршувався і вони загинули. Тривалість життя кролів склала (23,2±1,7) год.

Таким чином, достовірне покращання значень гемодинамічних показників не вказувало на оборотний розвиток патологічного процесу, а сприяло тільки його деякому сповільненню, що і обумовило більш пізню загибель тварин.

П'яти кролям *третьої групи* проведена реінфузія крові при АТ (41,0±1,1) мм рт. ст., а пізніше введено 2,0 мг/кг налорфіну при АТ (65,0±13,8) мм рт. ст. Під впливом пресорної дії АТ підвищився до (93,0±9,8) мм рт. ст. і до кінця досліду утримувався на відносно безпечному рівні. При цьому спостерігалось подальше зниження температури тіла, задовільні рухові реакції на больове та звукове подразнення. Після зняття зі стола кролі лежали тихо, нерухомо, вуха звисали. Вони відмовлялися від води і їжі, не реагували на оточення. Через декілька годин їх стан дещо покращав, тварини намагалися повзати, пили воду. Однак пізніше їх стан почав прогресивно погіршуватися. Тварини лежали нерухомо, відмовлялися від води і їжі. Потім спостерігалось поверхневе дихання. Усі вони загинули через (13,0±0,9) год після дії екстремальних факторів.

Отриманий матеріал показує, що на фоні покращання значень гемодинамічних показників наростала гіпотермія і збільшувався спазм судин кон'юнктиви. Отже, підсилення явищ торпідності пов'язане зі збереженням динаміки шокогенної реакції на травму і крововтрату.

П'яти кролям *четвертої групи* реінфузію крові проводили при рівні АТ (39,3±3,0) мм рт. ст. з його підвищенням до (76,0±3,0) мм рт. ст. Після введення даларгіну цей показник стабілізувався на рівні (75,0±5,0) мм рт. ст. Покращали значення інших показників. Однак наростала гіпотермія. Спостерігалися епізоди короткочасної рухової активності. Після зняття зі столу тварини лежали тихо, нерухомо. Через декілька годин їх стан покращав, вони намагалися повзати, але не реагували на сторонні подразники, відмовлялися від води та їжі. Тварини загинули через (13,4±1,5) год після шокогенних впливів.

Цей експериментальний матеріал свідчить, що поряд з покращанням значень гемодинамічних показників зберігаються явища торпідності у вигляді прогресуючої гіпотермії, спазму судин кон'юнктиви, депресорного компонента СКР і високого тонусу вагуса. Отже, серцево-судинна система є лиш одним із компонентів складного механізму шокогенної реакції на травму і крововтрату.

Загалом результати цієї серії дослідів вказують на те, що введення налоксону, налорфіну чи даларгіну стабілізує гемодинамічну дію реінфузії крові. Як наслідок цього суттєво і достовірно та на багато годин збільшується тривалість життя тварин. Однак покращання значень гемодинамічних показників не означає зупинку шокowego процесу і тварини загинули в результаті розвитку його пізнього періоду. Незважаючи на це, поєднання реінфузії крові із введенням налоксону, налорфіну чи даларгіну має виражену ефективність.

Узагальнені результати досліджень наведені в таблиці. Як видно, в ранньому періоді шоку від поєднаної дії механічної травми та гострої крововтрати антагоністи опіатних рецепторів – налоксон і налорфін – суттєво не впливають на наслідки патологічного процесу, а їх агоніст даларгін суттєво і достовірно збільшує тривалість життя тварин. Введення препаратів у пізньому періоді шоку також незначно його збільшує. Реінфузія раніше випущеної крові в пізньому періоді шоку збільшує цей показник на час гемодинамічної дії перелитої крові, що дещо продовжує тривалість життя кролів. Введення препаратів після реінфузії крові суттєво і достовірно збільшило тривалість життя піддослідних тварин.

Таблиця

Основні результати дослідження

Серії і групи дослідів	Кількість тварин	Тривалість життя тварин (год)	
		у серіях	у групах
1. Контрольна серія: травма+крововтрата	8	1,8±0,3	–
2. Препарати в ранньому періоді шоку:		1,7±0,5	
а) налоксон 0,1 мг/кг	6		2,4±0,2
б) налорфін 0,5 мг/кг	5		0,8±0,2*
в) налорфін 2,0 мг/кг	5		1,9±0,4
г) даларгін 0,1 мг/кг	5		17,0±1,0*
3. Препарати в пізньому періоді шоку:		2,7±0,4	
а) налоксон 0,1 мг/кг	6		3,4±0,7
б) налорфін 0,5 мг/кг	5		2,1±0,2
в) налорфін 2,0 мг/кг	5		2,5±0,5
д) даларгін 0,1 мг/кг	5		2,8±0,4
4. Реінфузія крові в пізньому періоді шоку: травма+крововтрата	5	2,2±0,2	–

5. Препарати після реінфузії крові в пізньому періоді шоку:		15,8±2,5*	
а) налоксон 0,1 мг/кг	5		13,6±1,7*
б) налорфін 0,5 мг/кг	5		23,2±1,7*
в) налорфін 2,0 мг/кг	5		13,0±0,9*
г) даларгін 0,1 мг/кг	5		13,4±1,5*
Примітки: 1. Відмічені зірочкою показники достовірно відрізняються від даних контрольної серії дослідів (P<0,05).			
2. Тривалість життя тварин у другій серії дослідів показана тільки на введення антагоністів опіатних рецепторів (без даларгіну).			

Отриманий експериментальний матеріал свідчить про те, що при шоку від поєднання травми і крововтрати дія ноцицептивного і гіпоксичного факторів вже на самому початку значно впливають на механізми участі ЕОС у формуванні та перебігу екстремальної реакції і на ефективність застосованих препаратів.

У тваринному світі епікритичний біль, який виникає при нерідких в житті індивіда пошкодженнях цілісності покривних захисних оболонок є сигналом до боротьби чи втікання для попередження їх подальшого поглиблення (Л.В. Калюжный, 1984). Тяжка травма з пошкодженням глибинних структур зустрічається набагато рідше завдяки наявності механізму системного випереджаючого відображення вірогідних подій (Н.К. Хитров, 1998). Однак тяжка травма, що вже виникла, у тому числі в людини, спричиняє надзвичайну ноцицептивну аферентну імпульсацію, яка формує переважно протопатичний біль і несе інформацію про біологічну катастрофу про загрозу для самого життя. Ця аварійна сигналізація стає пусковим фактором різкого підвищення активності адренергічної, ГАМКергічної, серотонінергічної систем, а також і найдавнішої ЕОС. Екстрено мобілізується пристосувальна реакція мінімізації функцій, яка сформувалася в процесі еволюції (Н.К. Хитров, 1998) із зовнішніми проявами гіпотермії та ознаками пойкилотермії, анальгезії, артеріальної гіпотензії, пригнічення емоційних і рефлекторних реакцій – цих кардинальних проявів унікального синдрому торпідності (Д.М. Шерман, 1972; В.Д. Братусь, Д.М. Шерман, 1989).

Активація багаточисельних δ -рецепторів лімбічної системи енкефалінами сприяє пригніченню емоційного компонента ноцицептивної реакції (П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, 1987). Одночасна активація μ -рецепторів ендорфінами пригнічує больову чутливість, симпатoadреналову і серцево-судинну системи аж до розвитку некерованої гіпотензії (В.А. Михайлович, Ю.Д.

Игнатов, 1990). Ці функціональні зміни вже давно не властиві сучасній нервовій організації людини і вищих ссавців. Прогресуючі розлади центрального і периферичного кровообігу, функцій вищих регуляторних механізмів і метаболізму ведуть до дисфункції основних фізіологічних систем. Нашаровуючись на рятувальний за своєю біологічною суттю синдром торпідності, вони формують кінцевий загрозливий симптомокомплекс травматичного шоку (Д.М. Шерман, 1972).

Дещо по іншому уявляється початковий пусковий механізм геморагічного шоку. Нерідкі кровотечі при пошкодженнях поверхневої судинної сітки, що зустрічаються у людини і вищих ссавців, відносно швидко усуваються мобілізацією пристосувальних і компенсаторних реакцій, які перебувають у постійній готовності, а саме: різким звуженням резистивних і ємкісних судин, підвищенням згортання крові, надходженням в кровоплин інтерстиціальної рідини і крові з депо (А.П. Зильбер, 1999). Наслідки раптової гострої крововтрати при пошкодженнях крупних судин чи великої маси тканин не можуть бути усунуті в терміни, що є безпечними для збереження життєздатності. Раптовий гострий дефіцит ОЦК, який виникає при цьому, породжує надзвичайно потужний потік аферентної гіпоксичної імпульсації майже одночасно із усіх органів і тканин, що сигналізує про порушення найважливішої життєвої константи – рівня окислювальних процесів у тканинах (Л.В. Калюжный, 1984).

Аварійна гіпоксична імпульсація поступає в гіпоталамус і спричиняє різке підвищення концентрації ендогенних опіоїдних пептидів в крові (R.E. Lang, K. Kraft, W. Gaida, V. Bruchner, 1988; K. Ota, T. Kimura, K. Matsui et al., 1988). Активація ЕОС, як і інших гальмівних систем, стає важливою ланкою в механізмах екстреної мобілізації механізму гіпобіозу (А.В. Вальдман, В.А. Арефолов, А.Д. Дмитриев, 1985; В.Д. Слепушкин, Г.К. Золоев, В.А. Виноградов, М.И. Титов, 1988). Пізніше, з розвитком серйозних патологічних компонентів, виникає загрозливий симптомокомплекс геморагічного шоку (В.Д. Братусь, Д.М. Шерман, 1989).

Введення антагоністів в ранньому періоді шоку інактивує μ -рецептори і цим підсилює дію ноцицептивного компонента екстремальної реакції, що поглиблює перебіг патологічного процесу. Однак додаткова активація даларгіном β -рецепторів більш повно блокує міжнейронну передачу гіпоксичної імпульсації. Зростає антистресовий, анальгезійний і антигіпоксичний вплив ЕОС. При цьому згубна дія гіпоксичного фактора не усувається, що в остаточному результаті перешкоджає виживанню тварин.

У пізньому періоді шоку ще більше проявляється негативний вплив гіпоксичного компонента екстремальної реакції. Збільшення регуляторних, метаболічних і циркуляторних розладів пригнічує реакції ЕОС на введення препаратів. Реінфузія крові в деякій мірі відновлює відповіді ЕОС на їх застосування. Антагоністи опіатних рецепторів послаблюють пригнічуючу дію β -ендорфіну на серцево-судинну систему, покращують центральний і периферичний кровообіг, що у функціональному відношенні рівноцінно зниженню шокогенної дії травми і крововтрати. Однак

основні фактори патогенезу пізнього періоду шоку не усуваються і це стає причиною фатального наслідку.

Отже, внутрішньовенні введення налоксону, налорфіну чи даларгіну після реінфузії крові в пізньому періоді шоку від поєднання механічної травми і гострої крововтрати не рятують тварин від загибелі, але суттєво і достовірно збільшують тривалість їх життя.

Дані літератури свідчать про те, що опіоїдергічна регуляція функцій фізіологічних систем здійснюється значною кількістю опіатних рецепторів з їх численною гетерогенною популяцією (П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, 1987), а більш-менш детально охарактеризовані лиш μ - і δ -рецептори (М.В. Tyers, 1982). Опіатні рецептори диференційовано реагують на введення їх агоністів і антагоністів в різні періоди шоку. Це налаштовує на необхідність подальшого дослідження участі ЕОС в реакціях організму на дію екстремальних факторів і їх адекватну медикаментозну корекцію.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове розв'язання наукової задачі, яке полягає у патофізіологічному і фармакологічному обґрунтуванні застосування антагоністів і агоніста опіатних рецепторів при експериментальному шоку від поєднаної дії механічної травми та гострої крововтрати.

1. При поєднанні нешокогенних механічної травми і гострої крововтрати у піддослідних кролів виникає необоротний шок з тривалістю життя ($1,8 \pm 0,3$) год, що підтверджує наявність синдрому взаємного обтяження впливу травмуючих факторів.

2. У ранньому періоді такого шоку внутрішньовенні введення 0,1 мг/кг налоксону, 0,5 чи 2,0 мг/кг налорфіну не ефективні. Застосування 0,1 мг/кг даларгіну достовірно збільшує тривалість життя тварин до ($17,0 \pm 1,0$) год.

3. Внутрішньовенні введення цих препаратів у пізньому періоді шоку суттєво не впливають на перебіг і наслідки патологічного процесу. Тривалість життя тварин збільшується лиш до ($2,7 \pm 0,4$) год.

4. Реінфузія крові в пізньому періоді шоку має виражений, але короточасний гемодинамічний ефект, що не позначається на наслідках. Тривалість життя кролів склала ($2,2 \pm 0,2$) год.

5. Введення застосованих препаратів в пізньому періоді шоку на висоті гемодинамічної дії реінфузії крові достовірно збільшує тривалість життя тварин до ($15,8 \pm 2,5$) год.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Виконане дослідження доповнює існуючі уявлення про патогенез експериментального шоку від поєднаної дії механічної травми і гострої крововтрати, з нових позицій обґрунтовує застосування антагоністів і агоніста опіатних рецепторів при ньому. Одержані результати можуть бути використані у навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології та екстремальної і військової медицини, а також при написанні монографій, підручників і навчальних посібників з патологічної фізіології.

2. Результати виконаної роботи можуть враховуватися при проведенні наукових досліджень з проблеми шоку.

3. Одержані дані дають змогу удосконалювати методи дослідження патогенезу шоку і корекції гемодинамічних розладів при цьому типовому патологічному процесі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Форманчук О. Особливості дії антагоністів опіатних рецепторів на перебіг шоку від поєднання механічної травми та гострої крововтрати // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, число 2. – С. 119-120.

2. Форманчук О.К. Вплив функціонального стану ендогенної опіоїдної системи на перебіг шоку від поєднання механічної травми та гострої крововтрати // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2001. – № 3 (15). – С. 49-56.

3. Форманчук О.К. Лікувальний ефект даларгіну при шоку від поєднання механічної травми і гострої крововтрати // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 6 (68). – С. 14-16.

4. Форманчук О.К. Експериментальний матеріал до дилеми: агоністи чи антагоністи опіатних рецепторів в терапії шоку? // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2002. – № 2 (18). – С. 18-23.

5. Шерман Д.М., Форманчук О.К. Деякі механізми дії агоністів і антагоністів опіатних рецепторів при шоку від поєднання механічної травми та гострої крововтрати // Клінічна фармація. – 2002. – Т. 6, № 4. – С. 33-36. Здобувачу належить фактичний матеріал, його обробка та оформлення публікації.

6. Форманчук О.К. Про доцільність застосування антагоністів і агоністів опіатних рецепторів в комплексній терапії шоку // Проблеми військової охорони здоров'я / За ред. В.Я. Білого. – Київ: Вид-во “Янтар”, 2002 р. – Вип. 11. – С. 737-743.

7. Форманчук О.К. Експериментальний матеріал до дилеми: агоністи чи антагоністи опіоїдних рецепторів в терапії шоку // Фізіологічний журнал. Матеріали III Національного Конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 100 річчю від дня народження акад. АМН СРСР М.М. Горєва. – 2000. – Т. 46, № 2 (додаток). – С. 129.

8. Форманчук О.К. Особливості впливу антагоністів і агоніста опіатних рецепторів на перебіг раннього періоду експериментального шоку від поєднаної дії механічної травми і гострої крововтрати // Тези доповідей VIII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Львів-Трускавець, 2000. – С. 411.

9. Форманчук О.К. Про доцільність застосування антагоністів і агоністів опіатних рецепторів в комплексній терапії шоку // Збірник тез I Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю „Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги”. – Київ, 2002. – С. 157.

АНОТАЦІЯ

Форманчук О.К. Вплив антагоністів і агоніста опіатних рецепторів на перебіг шоку від поєднаної дії механічної травми та гострої крововтрати. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2004.

У гострих дослідах на 75 дорослих кролях вивчався вплив внутрішньовенних введень 0,1 мг/кг налоксону, 0,5 і 2,0 мг/кг налорфіну та 0,1 мг/кг даларгіну в ранньому і пізньому періодах необоротного шоку від поєднання нешокогенної механічної травми стегна і безпечної крововтрати із стегової артерії. У ранньому періоді шоку антагоністи опіатних рецепторів не впливали на наслідки, а введення даларгіну значно збільшило тривалість життя тварин. У пізньому періоді шоку введення препаратів суттєво не вплинуло на перебіг патологічного процесу, а реінфузія крові не рятувала тварин від загибелі. Введення препаратів у цьому періоді після реінфузії крові призводило до достовірного збільшення тривалості життя тварин.

Ключові слова: травматичний шок, геморагічний шок, реінфузія крові, антагоністи опіатних рецепторів, агоніст опіатних рецепторів, ендогенна опіоїдна система.

АННОТАЦИЯ

Форманчук О.К. Влияние антагонистов и агониста опиатных рецепторов на течение шока от сочетанного действия механической травмы и острой кровопотери. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины. – Тернополь, 2004.

В острых опытах на 75 взрослых кроликах изучалась эффективность внутривенных введений 0,1 мг/кг налоксона, 0,5 и 2,0 мг/кг налорфина и 0,1 мг/кг даларгина в раннем и позднем периодах шока, вызванного сочетанным действием механической травмы левого бедра по Кеннону с последующей острой кровопотерей из правой бедренной артерии. На протяжении опыта учитывались изменения артериального давления в правой общей сонной артерии (непрерывная кимографическая запись), частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры в прямой кишке и в мышцах (электротермометр ТПЭМ-1), сосудов конъюнктивы (микроскоп МБС-2), синокаротидного рефлекса на десятисекундное пережатие левой общей сонной артерии, биоэлектрической активности головного мозга (общая электроэнцефалограмма) и сердца (ЭКГ), объема циркулирующей крови и объема циркулирующей плазмы методом интегральной реографии тела, гематокритного числа, двигательных и голосовых реакций животного на болевое (покалывание иглой в области носа), звуковое (1000 Гц, 100 дБ) и световое (12 вспышек в 1 с) раздражения продолжительностью по 10 с. Основным критерием эффективности препаратов служила продолжительность жизни животных.

У 8 кроликов контрольной серии сразу после указанных воздействий развилась экстремальная реакция с четким фазовым течением. Вслед за непродолжительной первоначальной фазой угнетения (артериальная гипотензия, прострация) и кратковременной переходной фазой (незначительное повышение артериального давления, двигательная активность) наступала фаза типичного торпидного шока, в которой дифференцировались три периода: ранний, стабилизации и поздний. Первый, ранний период характеризовался медленным повышением артериального давления и появлением слабых реакций на раздражители. В следующем периоде стабилизации значения учитываемых показателей мало изменялись, но нарастала гипотермия. Поздний период отличался неуклонным снижением артериального давления и ухудшением значений остальных показателей. Этот период более или менее внезапно переходил в фазу вторичного коллапса, после которого следовала фаза клинической смерти. Продолжительность жизни животных составила $(1,8 \pm 0,3)$ ч.

Четырем группам по 5 животных второй серии в раннем периоде шока вводились указанные препараты. Введение антагонистов не сказалось на течении патологического процесса и исходах. Животные жили $(1,7 \pm 0,5)$ ч. Под влиянием даларгина наступила стабилизация артериального давления на безопасном уровне до конца опыта. Впоследствии животные прожили $(17,0 \pm 1,0)$ ч.

Четырем группам животных третьей серии препараты вводились в позднем периоде шока. Это не сказалось на течении экстремальной реакции и животные погибли через $(2,7 \pm 0,4)$ ч после

шокогенных воздействий, что достоверно не отличается от продолжительности жизни контрольных животных.

У 5 кроликов четвертой серии в позднем периоде шока проведена реинфузия ранее выпущенной крови. Наблюдался четкий, но кратковременный гемодинамический эффект, который продлил жизнь животных до $(2,2 \pm 0,2)$ ч.

В пятой серии четырем группам животных препараты вводились в позднем периоде шока на высоте гемодинамического действия реинфузии крови. Отмечалась стойкая стабилизация артериального давления и некоторое улучшение значений других учитываемых показателей. Создавалось впечатление, что животные выходили из шока. После снятия со стола они лежали тихо, неподвижно, отказывались от воды и пищи. Через несколько часов их состояние улучшилось, они пили воду, пытались ползти. Однако это улучшение вскоре сменилось повторным ухудшением и спустя $(15,8 \pm 2,5)$ ч после начала опыта они погибли.

Полученные экспериментальные материалы позволяют заключить, что сочетание механической травмы и острой кровопотери усугубляет течение экстремальной реакции из-за взаимного отягощения ноцицептивного и гипоксического факторов. Возникает специфический патологический процесс, который существенно изменяет функциональное состояние эндогенной опиоидной системы и ее ответы на введение антагонистов и агониста опиатных рецепторов. Уменьшение действия гипоксического фактора реинфузией крови способствует удлинению жизни животных, что само по себе является важным лечебным эффектом и поэтому имеет актуальное клиническое значение, поскольку у пострадавшего с травматическим шоком анатомические повреждения почти всегда сопровождаются кровопотерей. Кроме того, приведенные данные в определенной степени смягчают дилемму: какие препараты – агонисты или антагонисты опиатных рецепторов необходимо использовать в терапии шока.

Ключевые слова: травматический шок, геморрагический шок, реинфузия крови, антагонисты опиатных рецепторов, агонист опиатных рецепторов, эндогенная опиоидная система.

SUMMARY

Formanchuk O.K. Influence of the opiate receptors antagonists and agonist on the course of shock induced by the combination of mechanical trauma and acute bloodloss. – Manuscript.

Thesis for a magister's degree by spesiality 14.03.04 – pathophysiology. The Ternopil State Medical Academy by I.Gorbachevsky. – Ternopil, 2004.

Curative effect of intravenous injections of 0.1 mg/kg naloxone, 0.5 and 2.0 mg/kg

nalorphine and 0.1 mg/kg dalarginum during different periods of shock from mechanical trauma and acute bloodloss combination was explored during the acute experiments on 75 adult rabbits. It was elicited that during the initiatory shock period antagonists do not influence on the result and animals die during the same terms as in check series. Injections of the preparations during the advanced shock period do not have substantive influence on dynamics of shock process and reinfusion of blood has only temporary positive effect. The preparations usage after the reinfusion of blood reliably prolongs animals life. There was made the conclusion that during the advanced shock period after reinfusion of blood injections of both antagonists and agonist of opiate receptors are acceptable.

Key words: traumatic shock, hemorrhagic shock, blood reinfusion, opiate antagonists, opiate agonist, endogenous opioid system.