

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНЗИМНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ЛЕГЕНЯХ ПІД ВПЛИВОМ ГОСТРОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРОВОВТРАТИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ КРОВОЗАМІЩЕННЯ

Вступ. Гостра крововтрата належить до основних причин загибелі травмованого організму. Гіпоперфузія органів та розвиток гіпоксії викликають порушення в системі антиоксидантного захисту. Для корекції використовують збалансовані кристалоїди. Останнім часом у комплексі застосовують антиоксиданти.

Мета дослідження – з'ясувати динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в легенях під впливом гострої крововтрати та оцінити ефективність кровозаміщення збалансованим кристалоїдом у комбінації з антиоксидантом.

Методи дослідження. Досліди виконано на 114 білих щурах-самцях лінії Вістар. Тварин поділили на чотири групи: 1-ша – контроль (інтактні); 2-га – гостра крововтрата в об'ємі 2 % від маси тіла; 3-тя – гостра крововтрата і корекція розчином Рінгера лактату у співвідношенні 1:1; 4-та – гостра крововтрата і корекція розчином Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у дозі 100 мг·кг⁻¹. Засоби для корекції вводили однократно через 60 хв після моделювання гострої крововтрати. Через 1, 3 та 7 діб у паренхімі легень визначали супероксиддисмутазу (СОД) і каталазу (КАТ) активність.

Результати й обговорення. Гостра крововтрата в об'ємі 2 % від маси тіла, порівняно з контролем, супроводжувалася компенсаторним зростанням СОД активності в легенях через 3 і 7 діб експерименту, КАТ активності – через 3 доби. Застосування розчину Рінгера лактату, порівняно зі щурами без корекції, через 3–7 діб експерименту викликало істотне зниження СОД активності в легенях, а через 3 доби – КАТ активності. Використання розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, навпаки, супроводжувалося підвищенням СОД активності в легенях через 3 і 7 діб посттравматичного періоду, КАТ активності – через 1 і 7 діб порівняно зі щурами з монотерапією розчином Рінгера лактату, що сприяло зростанню антиоксидантного резерву організму і може мати певне практичне значення в забезпеченні саногенного впливу на організм та збільшенні виживання щурів після гострої крововтрати.

Висновки. На тлі гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла в легенях має місце активація ензимної ланки антиоксидантного захисту з максимумом через 7 діб посттравматичного періоду, КАТ активності – через 3 доби. Однократне внутрішньовенне введення розчину Рінгера лактату супроводжується зниженням СОД активності в легенях через 7 діб експерименту, КАТ активності – через 3 доби. Однократне внутрішньовенне введення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, порівняно з монотерапією кристалоїдом, викликає підвищення СОД активності через 3–7 діб експерименту, КАТ активності – через 1 і 7 діб.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра крововтрата; легені; каталаза; супероксиддисмутаза; корекція.

ВСТУП. На сьогодні гостра крововтрата є однією з основних причин загибелі травмованого організму. За даними ряду авторів, у понад 25 % вона належить до превентивних смертей [1]. При своєчасному наданні допомоги на догоспітальному етапі таких поранених можна було б врятувати. Водночас стверджують, що виведення пацієнтів з геморагічного шоку на госпітальному етапі не гарантує їх подальшого виживання [2]. Усе це спонукає до поглиблення

© Н. І. Трач, О. О. Прохоренко, 2023.

пошуку механізмів ранніх і віддалених наслідків гострої крововтрати та пошуку засобів системної корекції.

Гіпоперфузія тканин та органів і розвиток гіпоксії сприяють перебудові метаболізму на анаеробний режим з одночасною генерацією активних форм кисню (АФО). Наслідком прямого впливу АФО є вільнорадикальне окиснення ліпідів і протеїнів клітинних мембран з їх деградацією та формуванням синдрому поліорганної дисфункції [3, 4].

Одночасно активується система антиоксидантного захисту, яка здатна утримати антиоксидантно-прооксидантний баланс у межах гомеостатичного регулювання. Однак при зростанні тяжкості гострої крововтрати такий баланс може порушитися і замкнути чергове "хибне" патологічне коло, що призводить до поглиблення системного гіпоксичного впливу на організм [5], основним проявом якого, попри посилення вільнорадикальних реакцій та виснаження антиоксидантного захисту, є розвиток системної відповіді організму на запалення з поглибленням вторинного ураження органів і тканин, зумовленого гіпоксією [6].

Одним з органів-мішеней при гострій крововтраті є легень. Ключова реакція легень на гостру крововтрату – компенсаторне посилення вентиляції легень з одночасним розвитком їх набряку за рахунок ураження мембран аерогематичного бар'єру [7]. За цих умов стан ензимної ланки антиоксидантного захисту паренхіми легень, зокрема супероксиддисмутазної (СОД) і каталазної (КАТ) активності, що забезпечує перший рубіж захисту від АФО, вивчено недостатньо.

До основних стратегій боротьби з геморагічним шоком, згідно з існуючими протоколами, належить відновлення об'єму циркулюючої крові. На початковому етапі, коли препарати крові тимчасово не доступні, застосовують кристалоїди. Серед них переконливо доведено вищу ефективність, порівняно з фізіологічним розчином, збалансованих кристалоїдів, які застосовують у співвідношенні 1:1 стосовно об'єму втраченої крові [7]. Останнім часом з метою подолання ключових патогенних механізмів гіпоксії, зумовленої гострою крововтратою, активно досліджують одночасний вплив антиоксидантів, який, на думку авторів, здатен зменшити прояви прооксидантного гіповолемічного впливу [8, 9].

Мета дослідження – з'ясувати динаміку показників ензимної ланки антиоксидантного захисту в легенях під впливом гострої крововтрати та оцінити ефективність кровозаміщення збалансованим кристалоїдом у комбінації з антиоксидантом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В експериментах використано 114 білих щурів-самців лінії Вістар, відібраних випадковим методом, масою 0,18–0,20 кг, яких утримували на стандартному раціоні віварію. За умов використання тіопентал-натрієвого наркозу в дозі 40 мг·кг⁻¹ у 1-й дослідній групі (36 щурів) моделювали гостру крововтрату в об'ємі 2 % від маси тіла шляхом пересікання стегнової вени [4]. Об'єм втраченої крові визначали гравіметричним методом, і після досягнен-

ня необхідного об'єму забезпечували гемостаз. У 2-й дослідній групі (36 щурів) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла з метою корекції через 1 год у суміжну вену вводили розчин Рінгера лактату (Розчин Рінгер-лактатний, "Юрія-Фарм", Україна) у співвідношенні 1:1 стосовно об'єму крововтрати. У 3-й дослідній групі (36 щурів) після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла з метою корекції в суміжну вену вводили розчин Рінгера лактату (Розчин Рінгер-лактатний, "Юрія-Фарм", Україна) в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма "Мікрохім", Україна) в дозі 100 мг·кг⁻¹ у сумарному об'ємі 1:1 стосовно об'єму крововтрати. Щурів контрольної групи (6 тварин) тільки вводили у тіопентал-натрієвий наркоз.

Через 1, 3 та 7 діб посттравматичного періоду щурів усіх дослідних груп наркотизували і виводили з експерименту методом тотального кровопускання із серця. Для досліджень брали паренхіму легень. Охолоджену і відмиту від крові праву легень гомогенізували в гомогенізаторі "Silent Crasher 75000" (Німеччина). У 10 % екстракті гомогенату легень визначали СОД активність (КФ 1.1.15.1.) [10] і КАТ активність (КФ 1.11.1.6) [11] з використанням спектрофотометра "LabAnalyt SP-V1000" ("Granum", Китай).

При виконанні експериментів дотримувалися загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених із положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Одержаний цифровий матеріал обробляли у програмному пакеті STATISTICA 10.0 ("StatSoft Inc.", США), серійний номер диска VXXR303F737429FA-8. Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ; UQ). Вірогідність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна – Уїтні при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як свідчать дані таблиці 1, за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла, порівняно з контролем, у легенях через 1 добу експерименту СОД активність практично не змінювалася ($p > 0,05$). Через 3 доби експерименту показник статистично вірогідно зростав і ставав на 20,4 % вищим від контролю ($p < 0,05$) та на 30,8 % – порівняно з результатом 1-ї доби ($p < 0,05$). Через 7 діб експерименту відмічали подальше зростання СОД активності в легенях. Показник на 98,8 %

Таблиця 1 – Супероксиддисмутазна активність у легенях (пит. од.·г⁻¹) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла та її корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з армадіном (Me (LQ; UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати, доби		
	1-ша	3-тя	7-ма
Контроль=1,640 (1,545; 1,780) (n=6)			
1-ша Крововтрата 2 % від маси тіла	1,510 (1,465; 1,595) (n=12/8)	1,975* ¹ (1,933; 2,205) (n=12/6)	3,260* ^{1,3} (3,090; 3,363) (n=12/6)
2-га Крововтрата 2 % від маси тіла+розчин Рінгера лактату	1,740 (1,620; 1,900) (n=12/9)	1,880 (1,720; 1,980) (n=12/8)	1,920* (1,840; 2,070) (n=12/8)
3-тя Крововтрата 2 % від маси тіла+розчин Рінгера лактату+армадін	1,920* (1,880; 2,110) (n=12/10)	2,200* (2,030; 2,350) (n=12/9)	2,320* ¹ (2,240; 2,460) (n=12/9)
p ₁₋₂	<0,05	>0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки. Тут і в таблиці 2:

1. У чисельнику – загальна кількість щурів у групі, у знаменнику – кількість тварин, які вижили.
2. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05).
3. ^{1,3} – відмінності стосовно 1-ї і 3-ї діб статистично вірогідні (p<0,05).
4. p₁₋₂ – відмінності стосовно 1-ї і 2-ї дослідних груп.
5. p₁₋₃ – відмінності стосовно 1-ї і 3-ї дослідних груп.
6. p₂₋₃ – відмінності стосовно 2-ї і 3-ї дослідних груп.

перевищив рівень контролю (p<0,05) і був суттєво більшим порівняно з результатом попередніх термінів спостереження (відповідно, у 2,16 раза та на 65,1 %, p<0,05).

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату через 1 і 2 доби експерименту, порівняно з контролем, не супроводжувалося статистично значущими змінами величини СОД активності в легенях. Через 7 діб відмічали зростання досліджуваного показника, що виявилось на 17,1 % більшим від контролю (p<0,05), однак результат, порівняно з попередніми термінами спостереження, був статистично не вірогідним (p>0,05).

Після введення щурам з гострою крововтратою розчину Рінгера лактату в поєднанні з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, порівняно з контролем, відмічали істотне зростання СОД активності в усі терміни спостереження: через 1 добу – на 17,1 % (p<0,05), через 3 доби – на 34,2 % (p<0,05), через 7 діб – на 41,5 % (p<0,05). Звертає на себе увагу той факт, що в динаміці показник підвищувався від 1 до 7 діб. Через 7 діб він ставав на 20,8 % більшим порівняно з результатом 1-ї доби експерименту (p<0,05).

Порівняння дослідних груп між собою показало, що застосування з метою корекції лише розчину Рінгера лактату, порівняно зі щурами без корекції, через 1 добу експерименту супроводжувалося статистично вірогідно більшим зростанням величини СОД активності в легенях

(на 15,2 %, p₁₋₂<0,05). Через 3 доби вона практично не відрізнялася від показника групи тварин без корекції (p₁₋₂>0,05). Через 7 діб досліджуваний показник ставав, навпаки, суттєво нижчим, ніж у щурів без корекції (на 41,1 %, p₁₋₂<0,05).

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, порівняно зі щурами без корекції, викликало статистично значуще підвищення СОД активності в легенях через 1 й 3 доби (відповідно, на 27,2 та 11,4 %, p₁₋₃<0,05). Через 7 діб показник, порівняно з тваринами без корекції, знижувався і ставав статистично вірогідно меншим (на 30,8 %, p₁₋₃<0,05).

Порівняння 2-ї і 3-ї дослідних груп, в яких застосовували різні види інфузійної терапії, показало, що СОД активність у легенях після введення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом через 3 і 7 діб експерименту була статистично вірогідно більшою, ніж при введенні лише розчину Рінгера лактату (відповідно, на 17,0 та 20,8 %, p₂₋₃<0,05). Через 1 добу експерименту відмінності між 2-ю і 3-ю дослідними групами були статистично не значущими (p₂₋₃>0,05).

У свою чергу, величина КАТ активності в легенях (табл. 2) за умов гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла, порівняно з контролем, через 1 добу експерименту суттєво не змінювалася (p>0,05). Через 3 доби експерименту показник зростав, досягав максимуму і ставав на 43,3 % більшим, ніж у контрольній групі (p<0,05).

Таблиця 2 – Каталазна активність у легенях (мккат·кг⁻¹) після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла та її корекція розчином Рінгера лактату в комбінації з армадіном (Ме (LQ; UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Дослідна група	Термін після гострої крововтрати, доби		
	1-ша	3-тя	7-ма
Контроль=2,415 (2,340; 2,655) (n=6)			
1-ша Крововтрата 2 % від маси тіла	2,550 (2,425; 2,670) (n=12/8)	3,460* ¹ (3,355; 3,790) (n=12/6)	2,470 ³ (2,403; 2,515) (n=12/6)
2-га Крововтрата 2 % від маси тіла+розчин Рінгера лактату	2,600 (2,440; 2,700) (n=12/9)	3,000* ¹ (2,880; 3,160) (n=12/8)	2,480 ³ (2,360; 2,640) (n=12/8)
3-тя Крововтрата 2 % від маси тіла+розчин Рінгера лактату+армадін	2,890* (2,755; 3,075) (n=12/10)	3,300* ¹ (3,180; 3,340) (n=12/9)	2,940* (2,880; 3,010) (n=12/9)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	>0,05	<0,05

У цей термін експерименту він також перевищував результат 1-ї доби – на 35,7 % (p<0,05). У подальшому, через 7 діб, КАТ активність у легенях знижувалася, ставала на 28,6 % меншою порівняно з результатом 3-ї доби експерименту (p<0,05) і досягала рівня контролю (p>0,05).

Після застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату динаміка КАТ активності в легенях була подібною. Через 1 добу експерименту показник теж суттєво не відрізнявся від величини контрольної групи (p>0,05). Через 3 доби він досягав максимальної величини і ставав на 24,2 % більшим, ніж у контрольній групі (p<0,05) та на 15,4 % – порівняно з результатом 1-ї доби експерименту (p<0,05). Через 7 діб експерименту показник знижувався (на 17,3 % порівняно з результатом 3-ї доби, p<0,05) і досягав рівня контрольної групи (p>0,05).

Уведення щурів з гострою крововтратою розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, порівняно з контролем, супроводжувалося статистично вірогідним зростанням КАТ активності в легенях: через 1 добу – на 13,3 %, через 3 доби – на 36,6 %, через 7 діб – на 21,7 % (p<0,05 в усі терміни спостереження). У динаміці показник через 3 доби досягав максимальної величини і в цей термін на 14,2 % перевищував результат 1-ї доби експерименту (p<0,05).

Порівняння 2-ї і 3-ї дослідних груп між собою показало, що у групі, в якій застосовували з метою корекції лише розчин Рінгера лактату (2-га дослідна група), через 1 й 7 діб експерименту КАТ активність у легенях істотно не відрізнялася від показника 1-ї дослідної групи – щурів без корекції (p₁₋₂>0,05). Водночас через 3 доби показник у 2-й дослідній групі був статистично вірогідно меншим, ніж у 1-й, – на 13,3 % (p₁₋₂<0,05).

Застосування з метою корекції розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом, порівняно зі щурами без корекції, викликало статистично значуще підвищення КАТ активності в легенях через 1 й 7 діб експерименту (відповідно, на 13,3 та 19,0 %, p₁₋₃<0,05). Через 3 доби відмінності величини досліджуваного показника, порівняно з тваринами без корекції, були статистично не значущими (p₁₋₃>0,05).

Порівняння 2-ї і 3-ї дослідних груп, в яких застосовували різні види інфузійної терапії, показало, що КАТ активність у легенях після введення розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом через 1 й 7 діб експерименту була статистично вірогідно більшою, ніж при введенні лише розчину Рінгера лактату (відповідно, на 11,2 та 18,5 %, p₂₋₃<0,05). Через 3 доби експерименту відмінності між 2-ю і 3-ю дослідними групами були статистично не значущими (p₂₋₃>0,05).

Отримані результати свідчать про те, що гостра крововтрата в об'ємі 2 % від маси тіла, порівняно з контролем, супроводжувалася поступовим зростанням СОД активності в легенях з 1 до 7 діб, причому через 3 і 7 діб результат був статистично значущим. За цих умов КАТ активність у легенях через 1 добу експерименту теж не зазнавала істотних порушень порівняно з контролем, проте в подальшому, через 3 доби, різко підвищувалася і досягала максимальної величини, до 7-ї доби – поверталася до рівня контрольної групи. Отже, сукупність патогенних чинників гострої крововтрати, а саме гіперперфузія та гіпоксія, супроводжується утворенням АФО, що призводить до компенсаторного зростання активності ензимів у легенях, які належать до першої лінії боротьби з АФО. Виявлена закономірність є характерною ознакою динаміки цих

ензимів за умов травми і крововтрати, що показали інші автори [6, 12]. Звертає на себе увагу той факт, що протягом 7 діб експерименту активність ензимів не зазнавала істотного зниження стосовно контролю, а навпаки, підвищувалася: СОД активність – до 7-ї доби, а КАТ активність – до 3-ї, що вказувало на достатньо добре розвинуті механізми компенсації в організмі щурів. Слід зауважити, що через 7 діб КАТ активність у легенях знижувалася, що може бути наслідком як виснаження, так і домінування саногенних механізмів. Щоб пояснити цей факт, варто розглянути динаміку загибелі щурів. До 3-ї доби смертність тварин після гострої крововтрати становила $(50,0 \pm 14,4)$ % і в подальшому не зростала. Отже, до 7-ї доби дожили лише ті щури, в яких краще розвинуті механізми компенсації та адаптації до гострої крововтрати. Тому зниження КАТ активності в легенях можна розцінити як прояв саногенезу, що вимагає свого подальшого вивчення.

Водночас у роботі [12] показано, що у відповідь на скелетну травму, особливо поєднану з гострою крововтратою в об'ємі 20 % об'єму циркулюючої крові, відмічали зниження активності досліджуваних ензимів протягом 1–7 діб експерименту. В цій ситуації, крім гіпоксичного походження АФО, додається додатковий механізм їх утворення завдяки активації лейкоцитів, що мігрують у вогнище ушкодження, що разом виснажує ензимну ланку антиоксидантного захисту.

Аналізуючи ефективність двох стратегій інфузійної терапії, можна стверджувати, що застосування лише розчину Рінгера лактату, порівняно зі щурами без корекції, через 3–7 діб експерименту викликало істотне зниження СОД активності в легенях, а через 3 доби – КАТ активності. Отже, цей інфузійний розчин створює передумови для зменшення генерації АФО в легенях і чинить саногенний вплив завдяки покращенню перфузії тканин та органів, зменшенню гіпоксії та ендогенної інтоксикації.

Водночас застосування розчину Рінгера лактату в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом супроводжувалося більшим зростанням СОД активності в легенях через 3 і 7 діб посттравматичного періоду, а КАТ активності – через 1 й 7 діб порівняно зі щурами з монотерапією розчином Рінгера лактату. Можна припустити, що стимульоване АФО компенса-

торне підвищення активності цих ензимів ще більше посилюється завдяки здатності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату стимулювати власну антиоксидантну систему організму, зокрема СОД і КАТ активність, а також посилювати біосинтез глутатіону [13]. Отже, на тлі даного виду інфузійної терапії зростає антиоксидантний резерв організму, що може мати певне практичне значення в забезпеченні саногенного впливу на організм і сприяє збільшенню виживання щурів після гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла до $(75,0 \pm 12,5)$ %.

Таким чином, проведення інфузійної терапії із застосуванням збалансованого кристалоїду (розчину Рінгера лактату) в комбінації з антиоксидантом (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом) на тлі гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла забезпечує стабільне зростання СОД і КАТ активності в легенях порівняно з монотерапією кристалоїдом, що має важливе саногенне значення в результаті збільшення антиоксидантного резерву організму.

ВИСНОВКИ. 1. На тлі гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла в легенях має місце активація ензимної ланки антиоксидантного захисту з максимумом супероксиддисмутазної активності через 7 діб посттравматичного періоду, каталазної – через 3 доби.

2. Однократне внутрішньовенне введення розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 стосовно об'єму крововтрати супроводжується зниженням супероксиддисмутазної активності в легенях через 7 діб експерименту, каталазної – через 3 доби.

3. Однократне внутрішньовенне введення розчину Рінгера лактату у співвідношенні 1:1 стосовно об'єму крововтрати в комбінації з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом у дозі $100 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, порівняно з монотерапією кристалоїдом, викликає підвищення супероксиддисмутазної активності через 3–7 діб експерименту, каталазної – через 1 й 7 діб.

Перспективи подальших досліджень. Заплановано вивчити динаміку ензимної ланки антиоксидантного захисту в пізній період після моделювання гострої крововтрати в об'ємі 2 % від маси тіла й оцінити ефективність комбінації збалансованого кристалоїду з 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Eastridge B. J. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury / B. J. Eastridge, J. B. Holcomb, S. Shackelford // *Transfusion*. – 2019. – **59**, No. S2. – P. 1423–1428. <https://doi.org/10.1111/trf.15161>
- Epidemiology of massive transfusion: a binational study from Sweden and Denmark / M. Halmin, F. Chiesa, S. K. Vasan [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2016. – **44**. – P. 468–477. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001410>.
- Цимбалюк Г. Ю. Динаміка змін в антиоксидантно-прооксидантній системі в тканинах нирок при поєднаній травми органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та синдрому ішемії-реперфузії / Г. Ю. Цимбалюк // *Шпитальна хірургія. Журн. імені Л. Я. Ковальчука*. – 2018. – № 3. – С. 63–69.
- Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study) / I. I. Horban, A. A. Hudyma, R. V. Maksymiv, I. V. Antonyshyn // *Wiadomości Lekarskie*. – 2020. – **73**, No. 7. – P. 1330–1333.
- Cannon J. W. Hemorrhagic Shock / J. W. Cannon // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – **378**, No. 4. – P. 370–379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705649>.
- Гудима А. А. Антиоксидантно-прооксидантний та цитокиновий баланс у пізній період комбінованої травми в експерименті / А. А. Гудима, Т. В. Кащак, К. В. Шепітько // *Світ медицини та біології*. – 2019. – № 1. – С. 42–47. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-42>.
- Optimal crystalloid volume ratio for blood replacement for maintaining hemodynamic stability and lung function: an experimental randomized controlled study / G. H. Fodor, W. Habre, A. L. Balogh [et al.] // *BMC Anesthesiology*. – 2019. – **19**. – P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0691-0>
- Antioxidants attenuate oxidative stress-induced hidden blood loss in rats / H. Qian, T. Yuan, J. Tong [et al.] // *Turkish Journal of Haematology*. – 2017. – **34**, No. 4. – P. 334–339. <https://doi.org/10.4274/tjh.2016.0469>
- The effects of antioxidants on a porcine model of liver hemorrhage / N. F. Orfanos, A. I. Mylonas, I. I. Karmanioliou [et al.] // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2016. – **80**, No. 6. – P. 964–971. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001026>
- Чевари С. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // *Лаб. дело*. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
- Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
- Сікіринська Д. О. Особливості ензимної ланки антиоксидантного захисту в ранній період краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, у щурів із різною резистентністю до гіпоксії / Д. О. Сікіринська, А. А. Гудима, К. А. Походун // *Шпитальна хірургія. Журн. імені Л. Я. Ковальчука*. – 2021. – № 2. – С. 33–40. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.2.12177>.
- Клиническая эффективность препарата “Армадин” у пациентов с состоянием отмены алкоголя / В. И. Пономарев, В. В. Слюсарь, Д. Н. Волошина [и др.] // *Психиатрия, неврология та мед. психология*. – 2015. – **2**, № 1. – С. 119–126.

REFERENCES

- Eastridge, B.J., Holcomb, J.B., & Shackelford, S. (2019). Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. *Transfusion*, 59 (S2), 1423-1428. <https://doi.org/10.1111/trf.15161>
- Halmin, M., Chiesa, F., Vasan, S.K., Wikman, A., Norda, R., Rostgaard, K., Vesterager Pedersen, O.B., Erikstrup, C., Nielsen, K.R., Titlestad, K., Ullum, H., Hjalgrim, H., & Edgren, G. (2016). Epidemiology of massive transfusion: A binational study From Sweden and Denmark. *Critical Care Medicine*, 44(3), 468–477. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001410>
- Tymbaliuk, G.Y. (2018). Dynamics of changes in antioxidant-prooxidant system in kidney tissues after trauma of abdominal cavity with hypovolemic shock and ischemia-reperfusion syndrome. *Hospital Surgery. Journal Named by L.Ya. Kovalchuk*, (3), 63-69. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2018.3.8898> [in Ukrainian].
- Horban, I.I., Hudyma, A.A., Maksymiv, R.V., & Antonyshyn, I.V. (2020). Influence of two-hour tourniquets ischemia of limb and acute blood loss on systemic disorders of the body in the reperfusion period (experimental study). *Wiadomosci lekarskie*, 73 (7), 1330-1333.
- Cannon, J.W. (2018). Hemorrhagic Shock. *The New England Journal of medicine*, 378(4), 370-379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705649>
- Hudyma, A.A., Kashchak, T.V., & Shepitko, K.V. (2018). Antioxidant-prooxidant and cytokine balance in the late period of combined trauma in the experiment. *World of Medicine and Biology*, (1), 42-47. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-42> [in Ukrainian].
- Fodor, G.H., Habre, W., Balogh, A.L., Südy, R., Babik, B., & Peták, F. (2019). Optimal crystalloid volume ratio for blood replacement for maintaining hemodynamic stability and lung function: an experimental randomized controlled study. *BMC Anesthesiology*, 19 (1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0691-0>
- Qian, H., Yuan, T., Tong, J., Sun, W.S., Jin, J., Chen, W.X., Meng, J., Bao, N., & Zhao, J. (2017). Antioxidants Attenuate Oxidative Stress-Induced Hidden Blood Loss in Rats. *Antioxidanlar Sıçanlarda Oksidatif Stres ile Oluşan Gizli Kan Kaybını Zayıflatır. Turkish journal of haematology: Official Journal of Turkish Society of Haematology*, 34(4), 334-339. <https://doi.org/10.4274/tjh.2016.0469>
- Orfanos, N.F., Mylonas, A.I., Karmanioliou, I.I., Stergiou, I.P., Lolis, E.D., Dimas, C., Papalois, A.E.,

Kondi-Pafiti, A.I., Smyrniotis, V.E., & Arkadopoulos, N.F. (2016). The effects of antioxidants on a porcine model of liver hemorrhage. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 80 (6), 964-971. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001026>

10. Chevari, S., Chaba, I., & Sokei, Y. (1985). The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and a method for its determination in biological materials. *Laboratory Science*, (11), 678-681 [in Russian].

11. Korolyuk, M.A., Ivanova, L.I., Mayorova, I.G., & Tokarev V.E. (1988) Method for determining catalase activity. *Laboratory Science*, (1), 16-19 [in Russian]

12. Sikirinskaya, D.O., Hudyma, A.A., & Pokhodun, K.A. (2021). Peculiarities of the enzyme link of antioxidant protection in the early period of cranioskeletal injury complicated by blood loss in rats with different Hypoxia resistance. *Hospital Surgery. Journal Named by L. Ya. Kovalchuk*, (2), 33-40. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.2.12177> [in Ukrainian].

13. Ponomarev, V.I., Slyusar, V.V., Voloshina, D.N., Lebedinets, D.V., & Vovk, V.I. (2015). Clinical effectiveness of the drug "Armadin" in patients with the condition alcohol withdrawal. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*, 2 (1), 119-126 [in Russian].

Отримано 05.09.2023

Адреса для листування: О. О. Прохоренко, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: prokhorenko@tdmu.edu.ua.

N. I. Trach, O. O. Prokhorenko

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

DYNAMICS OF THE ENZYME LINK INDICATORS OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE LUNGS UNDER THE INFLUENCE OF EXPERIMENTAL ACUTE BLOOD LOSS DEPENDING ON THE TYPE OF BLOOD REPLACEMENT

Summary

Introduction. Acute blood loss is one of the main causes of an injured body's death. Hypoperfusion of organs and the development of hypoxia cause disturbances in the antioxidant protection system. Balanced crystalloids are used for correction. Recently, antioxidants have been used in the complex.

The aim of the study – to find out the dynamics of the enzyme link of antioxidant protection in the lungs under the influence of acute blood loss and to evaluate the effectiveness of blood replacement with a balanced crystalloid in combination with an antioxidant.

Research Methods. Experiments were performed on 114 white male Wistar line rats. Animals were divided into four groups: group 1 – control (intact); group 2 – acute blood loss in the amount of 2 % of body weight; group 3 – acute blood loss and correction with Ringer's lactate solution in a ratio of 1:1; group 4 – acute blood loss and correction with Ringer's lactate solution in a 1:1 ratio in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of 100 mg·kg⁻¹. Means for correction were injected once at 60 minutes after simulation of acute blood loss. After 1, 3 and 7 days, superoxide dismutase and catalase activity was determined in the lung parenchyma.

Results and Discussion. It was established that acute blood loss in the amount of 2 % of body weight compared to the control group is accompanied by a compensatory increase in superoxide dismutase activity of lung after 3 and 7 days of the experiment and catalase activity after 3 days of the experiment. The injection only with Ringer's lactate solution compared to rats without correction after 3–7 days of the experiment caused a significant decrease in SOD activity of lungs, and after 3 days – catalase activity. The use of Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, on the contrary, is accompanied by an increase in SOD activity of the lungs after 3 and 7 days of the post-traumatic period and catalase activity – after 1 and 7 days compared to rats with monotherapy with the Ringer's lactate solution, which contributes to the growth of the body's antioxidant reserve and may have a certain practical value in providing a sanogenic effect on the body and increase in rat's survival after acute blood loss.

Conclusions. Against the background of acute blood loss in the amount of 2 % of body weight, activation of the enzyme link of antioxidant protection takes place in the lungs with a maximum after 7 days of the post-traumatic period, catalase activity – after 3 days. A single intravenous injection with Ringer's lactate solution is accompanied by a decrease in SOD activity in lungs after 7 days, catalase activity – after 3 days of the experiment. A single intravenous injection with Ringer's lactate solution in combination with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate compared to crystalloid monotherapy causes an increase in SOD activity after 3-7 days of the experiment, catalase activity – after 1 and 7 days.

KEY WORDS: acute blood loss; lungs; catalase; superoxide dismutase (SOD); correction.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ