

УДК 611.08:615.212.7-074:616.12-089.5

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА И КЕТАМИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ, КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ И УРОВНЯ СТРЕССА У КРЫС ПОСЛЕ АСФИКСИЧЕСКОЙ ОСТАНОВКИ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ

Н. АХАТОВ^{1,2}, А. БАЙГЕНЖИН², Т. КАРИБЕКОВ², Г. ШАЙМАРДАНОВА², П. ОСТАНИН³, М. КОНКАЕВА¹, В. КУКЛИН⁴, Т. КОНДРАТЬЕВ⁵, А. КОНКАЕВ^{1,3}

¹АО «Медицинский университет Астаны», г. Астана, Республика Казахстан,

²АО «Национальный Научно Медицинский Центр», г. Астана, Республика Казахстан,

³РГП «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», г. Астана, Республика Казахстан,

⁴Университетская клиника Ахюс, г. Осло, Норвегия,

⁵Норвежский арктический университет, г. Тромсё, Норвегия.



Ахатов Н.А.

Экспериментальные исследования демонстрируют, что лабораторные животные или изолированные клеточные культуры нейронов, получившие предварительное лечение эндогенным или экзогенным морфином, а затем помещенные в условия острой гипоксии, имели статистически значимое увеличение выживаемости по сравнению с контрольными группами. Исследователи из Японии, помещая лабораторных крыс в пластиковый герметичный контейнер с концентрацией кислорода 5% на 70 минут, обнаружили, что из 7 крыс, пролеченных морфином, только одно животное не дожило до конца эксперимента. В контрольной же группе пять из семи крыс не выжили в процессе эксперимента. Интересно, что в группе крыс, получивших налоксон блокатор опиоидных рецепторов, ни одна из семи крыс не смогла перенести условий острой гипоксии в течение 70 минут. Этот негативный эффект имел прямую зависимость с увеличением дозы налоксона. Эта же исследовательская группа обнаружила абсолютно сходные и одинаково воспроизводимые результаты при использовании лабораторных мышей. На сегодняшний день остается невыясненным вопрос о механизме защитного эффекта морфина. В свою очередь частичная блокада NMDA-рецепторов предотвращает чрезмерное внутриклеточное поступление ионов кальция и, таким образом, останавливает развитие процесса апоптоза нейронов. Остановка сердца, по своей сути, является одним из вариантов острой гипоксии, а в некоторых ситуациях даже аноксии. Проведя поиск в международных базах научной литературы (PubMed, MEDLINE, EMBASE), мы не обнаружили каких-либо экспериментальных или клинических исследований, посвященных применению морфина и/или кетамина в качестве нейротропиков в ходе сердечно-легочной реанимации.

Цель исследования. Изучить влияние морфина или кетамина на раннюю выживаемость лабораторных крыс, а также параметры их гемодинамики, кислотно-щелочного равновесия и стресса в ходе проведения асфиксической остановки сердца и сердечно-легочной реанимации (СЛР).

Материал и методы. *Этика.* Проведение экспериментального исследования одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института ортопедии и травматологии, г. Астана (Лицензия No.0001015).

Эксперименты с животными проводились согласно рекомендациям Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Eighth Edition, 2011 formulated by National Academy of Sciences, the United States of America.

Результаты и обсуждение. Базальная регистрация среднего артериального давления (САД) не выявила каких-либо существенных различий между крысами, включенными в исследование, как и динамика среднего АД в течение эксперимента, кроме группы кетамина с адреналином, где показатели САД были выше остальных и группы морфина без адреналина, где отмечались наиболее низкие показатели среднего перфузионного давления и минимальная выживаемость к 60-й минуте (14,29%).

Выводы. Полученные данные еще раз подтверждают, что кетамин может быть безопасен при использовании у пациентов с нестабильной гемодинамикой. На сегодняшний день хорошо известен тот факт, что кетамин не вызывает периферической вазодилатации, а наоборот, даже приводит к периферической вазоконстрикции, как результат повышенного выброса норадреналина.

Ключевые слова: гипоксия, кетамин, сердечно-легочная реанимация, нейротропекция, лактат.

Для цитирования: Ахатов Н., Байгенжин А., Кариеков Т., Шаймарданова Г., Останин П., Конкаева М., Куклин В., Кондратьев Т., Конкаев А. Влияние морфина и кетамина на показатели гемодинамики, кислотно-щелочного равновесия и уровня стресса у крыс после асфиксической остановки сердца и сердечно-легочной реанимации // Медицина (Алматы). – 2018. - №4 (190). – С. 94-102

ТҰЖЫРЫМ

ЕҒЕУІШТЕРДІҢ АСФИКСИКАЛЫҚ ЖҮРЕК ТОҚТАУЫНА ЖӘНЕ ЖҮРЕК ӨКПЕ РЕАНИМАЦИЯСЫНА, МОРФИН МЕН КЕТАМИННЫҢ ГЕМОДИНАМИКА КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ, ҚЫШҚЫЛ НЕГІЗ БАЛАНСЫНЫҢ ТЕПЕ- ТЕҢДІГІНЕ ЖӘНЕ СТРЕСКЕ ӨСЕРІ.

Контакты: Ахатов Нурлан Айткулович, врач анестезиолог-реаниматолог, АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, докторант второго года обучения в АО «Медицинский университет Астана». E-mail: nurlandiana@mail.ru

Contacts: Nurlan A. Akhatov, an Anesthesiologist-Resuscitator at the JSC "National Scientific Medical Center", Astana c., Doctoral Student of the second year of training in JSC "Medical University Astana", str. Beibitshilik, 49a, index 010000. E-mail: nurlandiana@mail.ru

Поступила: 03.04.2018

**Н. АХАТОВ^{1,2}, А. БАЙГЕНЖИН², Т. КӘРІБЕКОВ², Г. ШАЙМАРДАНОВА², П. ОСТАНИН³,
М. ҚОНКАЕВА¹, В. КУКЛИН⁴, Т. КОНДРАТЬЕВ⁵, А. ҚОНКАЕВ^{1,3}.**

¹«Астана Медицина университеті» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы,

²«Ұлттық Ғылыми Медицина Орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы,

³«Травматология және ортопедия ғылыми-зерттеу институты» РМК,
Астана қ., Қазақстан Республикасы,

⁴Университет клиникасы Ахюс, Осло, Норвегия,

⁵Норвегияның Арктикалық университеті, Тромсё, Норвегия.

Эксперимент жүзіндегі зерттеулері алдын ала эндогендік немесе экзогендік морфинмен ем алған, кейін қатты гипоксия жағдайларына енгізілген лабораториялық жануарлардың немесе оқшауланған нейрондардың жасушалар өсірінділерінің статистикалық есептеулер бойынша тірі қалу деңгейінің басқа бақылау топтармен салыстырғанда едәуір жоғары екендігі дәлелденді. Жапондық ғалымдар, лабораториялық егеуқұйрықтарды оттегінің концентрациясы 5 % болатын пластикалық саңылаусыз контейнерге 70 минутке енгізіп, морфинмен емделген 7 егеуқұйрықтың ішінде тек біреуі ғана эксперимент соңына дейін тірі қалмағанын байқады. Бақылау тобында жеті егеуқұйрықтың бесеуі тәжірибе кезінде тірі қалмаған. Налоксон, опиоидтық рецепторлар блокаторын қабылдаған егеуқұйрықтар тобында жеті егеуқұйрықтардың біреуінің де қатты гипоксия жағдайларына 70 минут аралығында төзе алмағаны ғажап. Бұл жағымсыз әсер налоксон дозасының өсуімен тікелей байланысты болды. Бұл зерттеулік тобы лабораториялық тышқандар қолданған кезде абсолюттік ұқсас, ұдайы қалпына келтіруге қабілеттілігі бірдей нәтижелер тапты. Қазіргі таңда морфиннің қорғаныс әсері механизмі мәселесі белгісіз болып қалуда. NMDA-рецепторларының ішінара блокадасы кальций иондарының жасушаішілік енуін алдын алады, сонымен қатар, апоптоз нейрондарының дамуын тоқтатады. Жүректің тоқтауы өткір гипоксия, кейбір жағдайларда аноксия салдарынан болады. Халықаралық ғылыми әдебиеттер базасына (PubMed, MEDLINE, EMBASE), шолу жасаған кезде, морфин немесе кетаминнің жүрек-өкпелік реанимацияда нейропротектор ретінде қолданылуына арналған ешбір тәжірибелік немесе клиникалық зерттеулер табылмады.

Зерттеу мақсаты. Морфинді немесе кетаминді зертханалық егеуқұйрықтардың ерте өмір сүруіне, сондай-ақ олардың гемодинамикасының, қышқыл-негіздік тепе-теңдік пен стрестің жүрек-қан тамырлары және жүрек-өкпелік реанимация кезіндегі асфиксия жағдайында зерделеу.

Материал және әдістері. Этика. Пилоттық зерттеуді Астана қаласының Ортопедия және травматология ғылыми-зерттеу институтының этикалық комитеті мақұлдады (№0001015 лицензия). Жануарлармен тәжірибелер зертханалық жануарларды күтіп-бағу және пайдалану жөніндегі нұсқаулықтың, 8-ші басылымның, Америка Құрама Штаттарының Ұлттық Ғылым Академиясынан құрастырылған ұсыныстары бойынша жүргізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Орташа артериялық қысымның (СБП) базалық есепке алынуы зерттеуге енгізілген егеуқұйрықтар арасындағы айырмашылықты анықтаған жоқ, мысалы эксперимент кезінде ВР динамикасы, эпинефринмен бар кетамин тобынан басқа, SBP мәндері қалғаннан жоғары және морфин тобы жоқ адреналинді қоспағанда орташа перфузиялық қысымның ең төменгі мәндері және 60 минутта өмір сүрудің ең төменгі деңгейі (14,29%).

Қорытынды. Алынған деректер тұрақсыз гемодинамикамен ауыратын науқастарда кетаминнің қауіпсіз болуы мүмкін екендігін тағы бір рет растады. Бүгінгі күні кетамин перифериялық вазодилатацияны тудырмайды, керісінше, тіпті норадреналиннің босатылуының нәтижесінде перифериялық васоконстрикцияға алып келеді.

Негізгі сөздер: гипоксия, кетамин, жүрек-өкпе реанимациясы, нейропротекция, лактат.

SUMMARY

EFFECT OF MORPHINE AND KETAMINE ON HEMODYNAMICS, ACID-BASE BALANCE AND STRESS LEVELS IN RATS AFTER ASPHYXIA CARDIAC ARREST AND CARDIOPULMONARY RESUSCITATION

**N. AKHATOV^{1,2}, A. BAIGENZHIN², T. KARIBEKOV², G. SHAIMARDANOVA², P. OSTANIN³,
M. KONKAEVA¹, V. KUKLIN⁴, T. CONDRATEV⁵, A. KONKAEV^{1,3}**

¹JSC "Medical University of Astana", Astana c., Republic of Kazakhstan,

²JSC "Scientific And Medical Center", Astana c., Republic of Kazakhstan,

³RSE "Research Institute of Traumatology and Orthopedics", Astana c., Republic of Kazakhstan,

⁴University Clinic Ahus, Oslo c., Norway;

⁵Norwegian Arctic University, Tromse c., Norway.

Experimental studies demonstrate that laboratory animals or isolated cell cultures of neurons pre-treated with endogenous or exogenous morphine, and then placed in conditions of acute hypoxia, had a statistically significant increase in survival compared to control groups. Researchers from Japan, placing laboratory rats in a plastic sealed container with an oxygen concentration of 5% for 70 minutes, found that of 7 rats treated with morphine, only one animal did not survive until the end of the experiment. In the control group, five of the seven rats did not survive the experiment. Interestingly, in the group of rats receiving naloxone, an opioid receptor blocker, none of the seven rats were able to tolerate the conditions of acute hypoxia within 70 minutes. This negative effect was directly related to an increase in the dose of naloxone. In turn, partial blockade of NMDA receptors prevents excessive intracellular intake of calcium

ions and, thus, stops the development of apoptosis of neurons. Heart failure, in its essence, is one of the options for acute hypoxia, and in some situations, even anoxia. Having searched the international scientific literature databases (PubMed, MEDLINE, EMBASE), we found no experimental or clinical studies on the use of morphine and / or ketamine as neuroprotectors during cardiopulmonary resuscitation.

Objective. To study the effect of morphine or ketamine on early survival of laboratory rats, as well as parameters of their hemodynamics, acid-base balance and stress in the course of asphyxia cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation (CPR).

Material and methods. Ethics. The pilot study was approved by the Ethical Committee of the Scientific Research Institute of Orthopedics and Traumatology in Astana (LicenseNo.0001015). Experiments with animals were conducted according to the recommendations of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Eighth Edition, 2011 formulated by the National Academy of Sciences, the United States of America.

Results and discussions. Basal recording of mean arterial pressure (SBP) did not reveal any significant differences between rats included in the study, as was the dynamics of mean BP during the experiment, except for the ketamine group with epinephrine, where SBP values were higher than the rest and the group of morphine without adrenaline the lowest average perfusion pressure and minimal survival by the 60th minute (14.29%).

Conclusion. The obtained data once again confirm that ketamine can be safe when used in patients with unstable hemodynamics. To date, it is well known that ketamine does not cause peripheral vasodilatation, but, on the contrary, even leads to peripheral vasoconstriction, as a result of an increased release of noradrenaline.

Keywords: hypoxia, ketamine, cardiopulmonary resuscitation, neuroprotection, lactate.

For reference: Akhatov N, Baigenzhin A, Karibekov T, Shaimardanova G, Ostanin P, Konkaeva M, Kuklin V, Condratev T, Konkaev A. Effect of morphine and ketamine on hemodynamics, acid-base balance and stress levels in rats after asphyxia cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190): 94-102(In Russ.)

Патологические процессы, возникающие в мозге при терминальных и постреанимационных состояниях, характеризуются вовлечением структурно-функциональных систем всех уровней организма в формирование устойчивых патологических состояний, приводящих к развитию постреанимационной болезни. В частности, важным фактором в появлении длительно сохраняющихся осложнений у больных, перенесших терминальное состояние, являются высокая ранимость мозга и развитие постреанимационных энцефалопатий.

Несмотря на весьма существенный экспериментальный и клинический материал, накопленный по проблеме церебральной ишемии, следует констатировать, что в этом вопросе еще много неясного. На различных этапах развития медицинской науки складывалось впечатление, что углубление в патофизиологию ишемического повреждения ЦНС, синтез блокаторов тех или иных патологических цепей, создание фармакологических средств, улучшающих обменные процессы нервных клеток, позволят прервать или хотя бы ослабить генетически детерминированное развитие этого варианта деградации мозговой ткани.

Цель исследования - изучить влияние морфина или кетамина на раннюю выживаемость лабораторных крыс, а также параметры их гемодинамики, кислотно-щелочного равновесия и стресса в ходе проведения асфиксической остановки сердца и сердечно-легочной реанимации (СЛР).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Этика. Проведение экспериментального исследования одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института ортопедии и травматологии, г. Астана (Лицензия No.0001015).

Эксперименты с животными проводились согласно рекомендациям Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Eighth Edition, 2011 formulated by National Academy of Sciences, the United States of America.

Инструментация. Крысы породы Wistar (n=42), мужского пола, весом 200–300 (269 в среднем) граммов вводились в наркоз с помощью тиопентала натрия в дозе 60 мг/кг внутривентриально. После введения в наркоз крысы помещались на термоковрик для поддержания постоянной температуры тела на уровне +36,6 градуса С. Для контроля температуры тела в ходе эксперимента в прямую кишку крысы устанавливался термисторный датчик. Далее производилась трахеостомия и установка специальной металлической канюли в трахею крысы. Все трахеостомированные крысы подключались к респиратору, Kent Scientific, USA, для проведения механической вентиляции у небольших животных с параметрами: кислород 21%, частота дыхания 70 в минуту, давление на вдохе 15 см водн. столба, давление в конце выдоха 4 см водн. столба, соотношение вдох к выдоху 45%. Параметры вентиляции контролировались анализом кислотно-щелочного равновесия (КЩР). Также производилась установка пластиковых катетеров в бедренную вену и артерию. Артериальный катетер подключался к датчику, мониторирующему артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Для введения медицинских препаратов и жидкости использовался венозный катетер. Трахеостомия и установка катетеров, в среднем, занимали не больше 10 минут и проводились одним и тем же исследователем, обладающим опытом подобных манипуляций.

Описание эксперимента и регистрации данных. После окончания хирургических манипуляций и последующей 10-минутной паузы проводились базальная регистрация всех клинических показателей и забор крови на анализ КЩР.

Крысы были, при помощи рандомизирования, разделены на три группы. Первой группе (n=7) вводился морфин 5 мг/кг внутривенно; второй группе (n=7) крысам вводился кетамин 40 мг/кг; в третьей группе (n=7) физиологический раствор хлорида натрия. Дополнительная рандомизация была выполнена с разделением на группы использования адреналина и без адреналина в течение СЛР. Через 10 минут после введения препаратов трахеостомическая трубка блокировалась герметичной пробкой. Остановка сердца от асфиксии развивалась у крыс обычно через 3-4 минуты. Падение АД ниже 50/10 торр.

расценивалось как остановка сердца. Через 5 минут после регистрации остановки сердца трахеостомическая канюля вновь подключалась к респиратору. Вентиляция легких проводилась с теми же параметрами, что и до остановки сердца. Внутривенно вводился адреналин в дозе 0,02 мг/кг (в первой «адреналиновой» группе для всех мини-групп по 7 животных). Сердечно-легочная реанимация (СЛР) выполнялась одним и тем же опытным исследователем с частотой 180 компрессий в минуту до момента полного восстановления спонтанной сердечной деятельности и адекватного артериального давления. Полное восстановление сердечной деятельности происходило в среднем через 3-4 минуты СЛР. Инвазивное среднее артериальное давление (САД) записывалось многократно (базовое, 1-я, 5-я, 10-я, 15-я, 20-я, 25-я, 30-я, 35-я, 40-я, 45-я, 50-я минуты). Забор крови на КЩР производился перед началом экспериментов (на рисунках обозначен как Б), на 10-й минуте постреанимационного периода и 60-й минуте постреанимационного периода. Выживаемость крыс регистрировалась для каждой группы отдельно.

Статистическая обработка данных. Все параметры вносились в базу данных статистической программы SPSS. Уровень статистически значимой разницы между экспериментальными группами был определен как значение $p < 0,05$, и выявлено распределение по нормальному закону распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Базальная регистрация среднего артериального давления (САД) не выявила каких-либо существенных различий между крысами, включенными в исследование, как и динамика среднего АД в течение эксперимента, кроме группы кетамина с адреналином, где показатели САД были выше остальных и группы морфина без адреналина, где отмечались наиболее низкие показатели среднего перфузионного давления и минимальная выживаемость к 60-й минуте (14,29%), (рис. 1, 2).

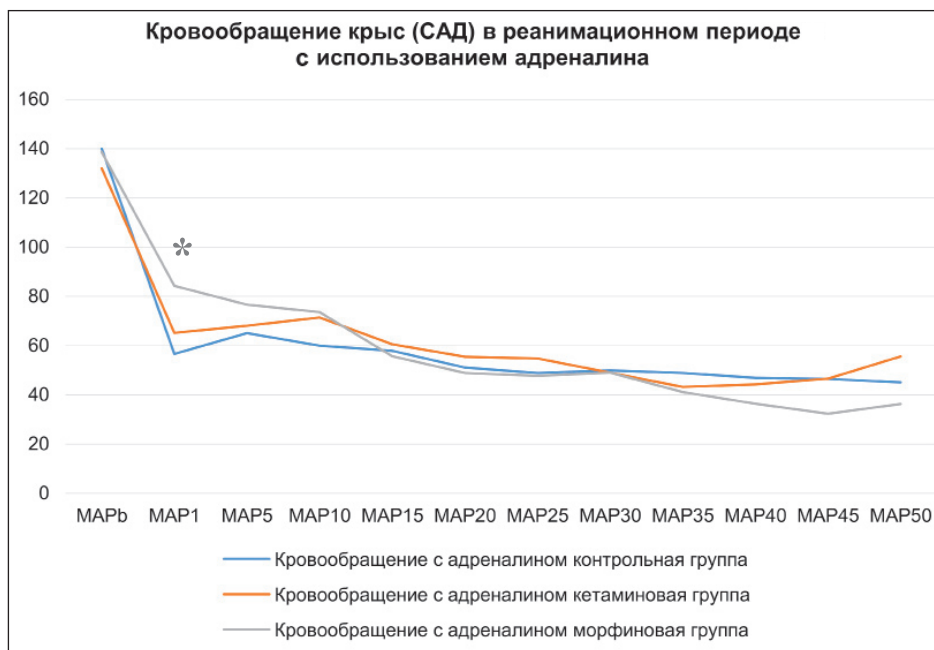


Рисунок 1 - *Указывает на более высокие значения среднего артериального давления на первой минуте реанимации у крыс кетаминовой группы в сравнении с контрольной и морфиновой группами

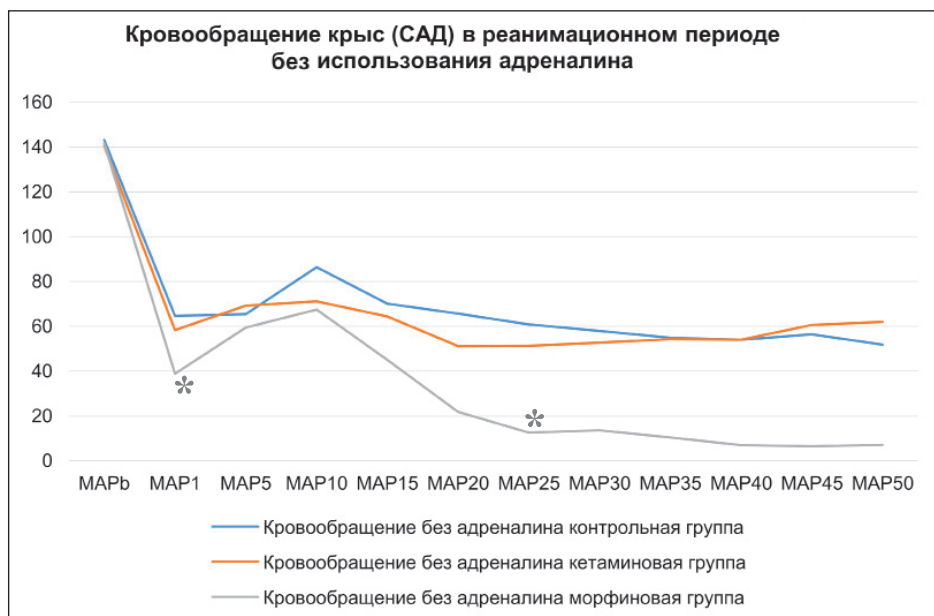


Рисунок 2 - *Указывает на низкие показатели САД в группе морфина по сравнению с кетаминовой и контрольной группами на 1-й и 25-й минуте

Время средней выживаемости животных в эксперименте представлено графиком (рис. 3). Наблюдалась более продолжительная средняя жизнь в кетаминовой группе, как с использованием адреналина, так и без него ($p=0,092$; $p>0,05$).



Рисунок 3 - *Указывает на более продолжительные значения средней выживаемости крыс кетаминовой групп по сравнению с контрольной и морфиновой группами

Лабораторное сравнение показателей гомеостаза дало почву для дальнейших размышлений.

Так, например, в группе применения морфина как с адреналином, так и без, были зарегистрированы более низкие (оптимальные) показатели лактата плазмы на 60-й минуте от остановки сердца ($p=0,051$; $p>0,05$) (рис. 4).

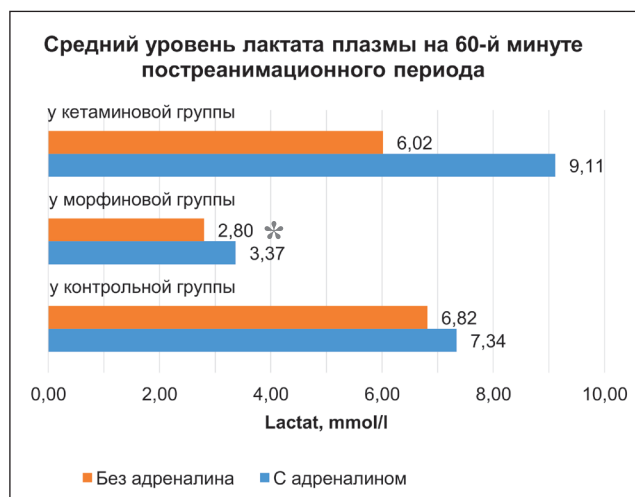


Рисунок 4 - *Указывает на более низкий уровень лактата у крыс морфиновой группы в сравнении с кетаминовой и контрольной группами

Уровень сахара крови на 60-й минуте постреанимационного периода был оптимальным именно в группе применения

морфина, при том как в случае использования адреналина, так и без него ($p=0,041$; $p<0,05$) (рис. 5).

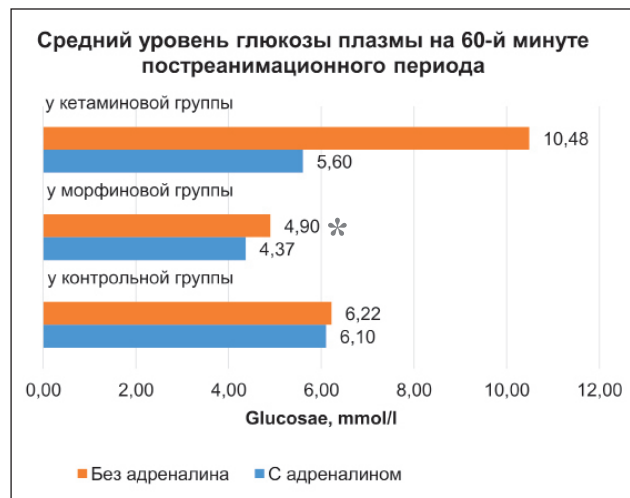


Рисунок 5 - *Указывает на оптимальный уровень глюкозы у крыс морфиновой группы в сравнении с кетаминовой и контрольной группами

Оценивая уровень pH в основной и контрольной группах на 10-й минуте постреанимационного периода с использованием адреналина в течение СЛР, мы получили различия в уровне ацидемических сдвигов ($p=0,039$; $p<0,05$) (рис. 6). Оценить динамику отличий pH в группах без использования адреналина не представилось возможным в силу их приблизительного равенства ($p=0,89$; $p>0,05$).



Рисунок 6 - *Указывает на сниженный уровень pH в контрольной группе в сравнении с кетаминовой и морфиновой группами

Уровень дефицита оснований артериальной крови на 10-й минуте постреанимационного периода продемонстрировал и подтвердил некоторое снижение ацидемии как в кетаминовой, так и в морфиновой группах (при применении адреналина в течение СЛР), но значимого уровня достоверности не было получено ($p=0,077$; $p>0,05$). Тогда

как на 60-й минуте отмечалось значительное снижение уровня дефицита оснований именно в группе применения морфина ($p=0,046$; $p<0,05$) (рис. 7, 8).

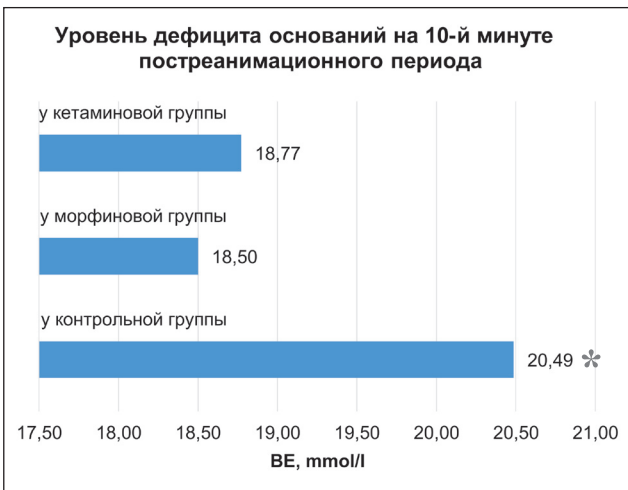


Рисунок 7 - *Указывает на более выраженный дефицит оснований у крыс контрольной группы в сравнении с кетаминовой и морфиновой группами



Рисунок 8 - *Указывает на более низкий уровень дефицита оснований у крыс морфиновой группы в сравнении с кетаминовой и контрольной группами

В группе без использования адреналина подобная лабораторная картина также была обнаружена. На 60-й минуте постреанимационного периода уровень BE в группе морфина составил 6,1 ммоль/л, что не явилось статистически достоверным ($p=0,9$; $p>0,05$), так как в этой группе к 60-й минуте было всего одно выжившее животное.

Сравнение артериальной сатурации O_2 на 60-й минуте постреанимационного периода показало, что животные, получавшие кетамин или морфин во время реанимации, имеют значительно более высокие показатели SaO_2 , независимо от того, использовался ли в комплексе СЛР адреналин или нет ($p=0,048$; $p<0,05$) (рис. 9).

Значение артериальной сатурации на 60-й минуте постреанимационного периода

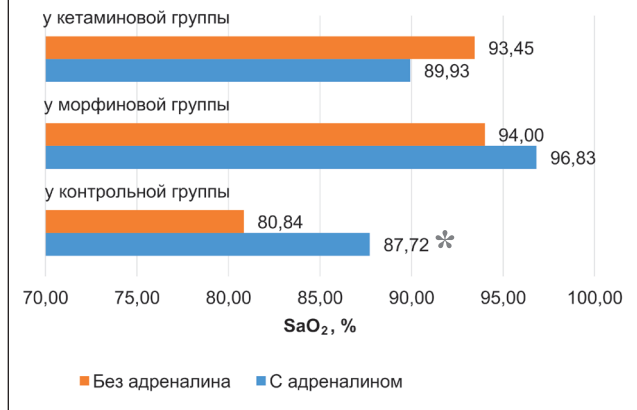


Рисунок 9 - *Указывает на более низкие показатели артериальной сатурации крыс контрольной группы в сравнении с морфиновой и кетаминовой группами

Несмотря на это, показатели артериальной сатурации на 10-й минуте постреанимационного периода (с адреналином) оставались относительно высокими только лишь в кетаминовой группе эксперимента ($p=0,04$; $p<0,05$) (рис. 10).

Значение артериальной сатурации на 10-й минуте постреанимационного периода (группа адреналина)

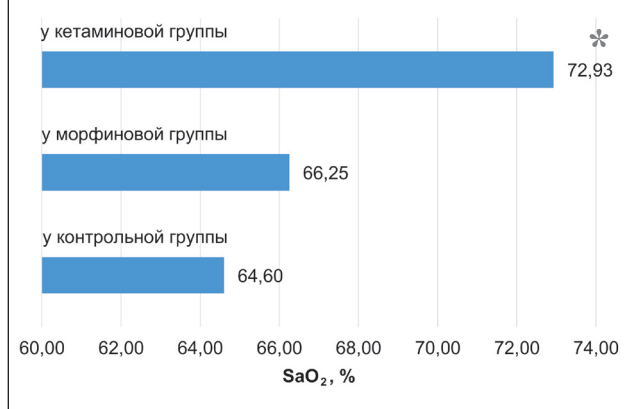


Рисунок 10 - *Указывает на более высокое значение артериальной сатурации крыс кетаминовой группы в сравнении с контрольной и морфиновой группами

Значение кислородного профиля артериальной крови (PaO_2) экспериментальных животных показало, что у подопытных как на 10-й, так и на 60-й минуте постреанимационного периода с использованием морфина и кетамина оставалось выше, чем в контрольной группе ($p=0,042$; $p>0,05$) (рис. 11).

Данные по кислородному профилю животных, не получавших адреналин в комплексе СЛР, выявили, что при использовании кетамина удается достичь более высоких цифр парциального напряжения O_2 в артериальной крови, притом на 60-й минуте ($p=0,045$; $p<0,05$) (рис. 12).

Анализ уровня кортизола плазмы продемонстрировал его снижение уровня до физиологических значений как

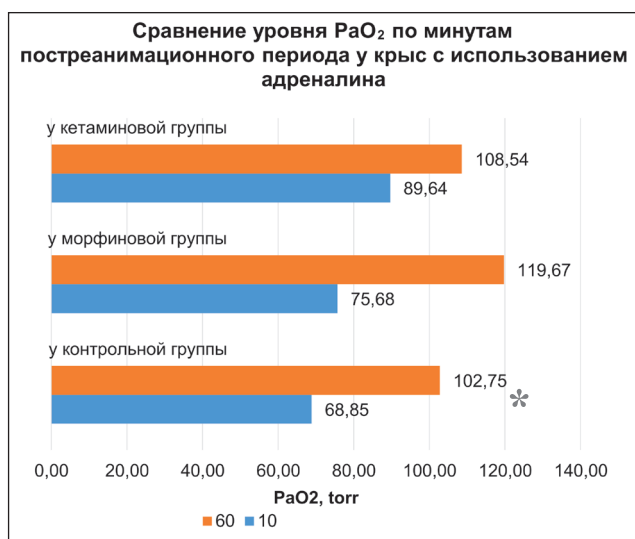


Рисунок 11 - *Указывает на более низкие показатели O₂ артериальной крови крыс контрольной группы в сравнении с кетаминовой и морфиновой группами

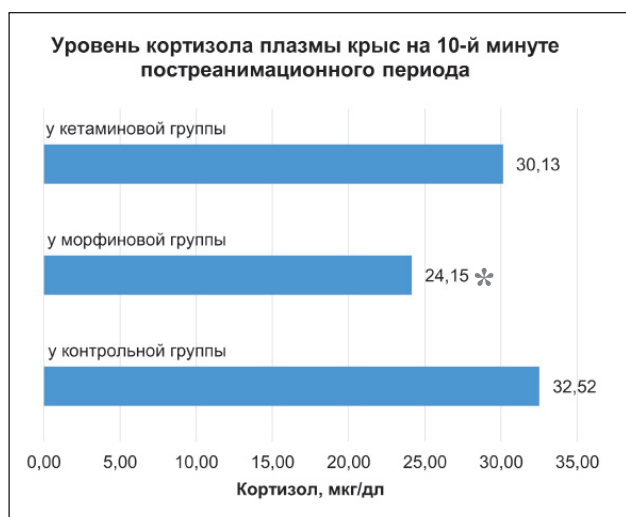


Рисунок 13 - *Указывает на физиологический уровень кортизола крыс морфиновой группы в сравнении с кетаминовой и контрольной группами

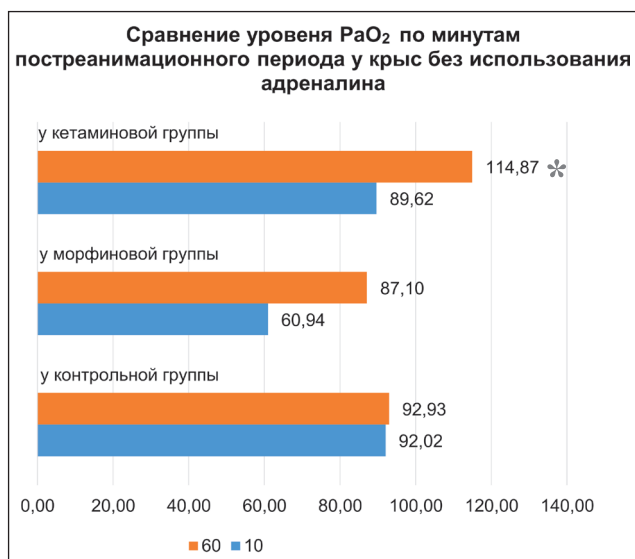


Рисунок 12 - *Указывает на повышения уровня O₂ артериальной крови в кетаминовой группе в сравнении с морфиновой и контрольной группами



Рисунок 14 - *Указывает на физиологический уровень кортизола крыс морфиновой группы в сравнении с кетаминовой и контрольной группами

на 10-й (в группе с использованием адреналина), так и на 60-й минуте (в группе без использования адреналина) постреанимационного периода в группе применения морфина ($p=0,039$; $p<0,05$) (рис. 13, 14).

Обсуждение. Полученные данные еще раз подтверждают, что кетамин может быть безопасен при использовании у пациентов с нестабильной гемодинамикой. На сегодняшний день хорошо известен тот факт, что кетамин не вызывает периферической вазодилатации, а наоборот, даже приводит к периферической вазоконстрикции, как результат повышенного выброса норадреналина.

При исследовании КЩР мы обнаружили, что к концу эксперимента у крыс, получивших морфин, отмечалось снижение продукции лактата, а также оптимизация уровня глюкозы до физиологических цифр (рис. 4, 5), что, вероят-

но, связано с активацией фармакологических механизмов органного прекодиционирования [12].

Введение кетамина крысам до момента возникновения остановки сердца от асфиксии статистически достоверно улучшало показатели метаболизма и клиренса молочной кислоты по сравнению с контрольной группой.

Косвенно подтверждается и тот факт, что уровень кортизола крови крыс в морфиновой группе эксперимента был ниже (рис. 13, 14).

Кетаминовая и морфиновые группы наблюдения показали относительно оптимальные результаты в анализе pH и дефицита оснований, что, вероятно, свидетельствует о, как минимум, высокой степени безопасности их применения в процессе комплексной СЛР и, что более важно, о многогранном противострессовом действии изучаемых анестетиков (кетамин и морфин). Влияние морфина нами было замечено как более выраженное на суррогатные (лабораторные) критерии по сравнению с контрольной и кетаминовой группами.

Несмотря на это, именно кетаминовая группа продемонстрировала более длительную выживаемость и высокие значения артериальной сатурации в течение эксперимента.

Глобальный промежуточный вывод, который мы смогли сделать, состоит в том, что морфин или кетамин не нарушают гемодинамику и не вызывают сильной вазодилатации или сердечной недостаточности у крыс после СЛР. На самом деле, несмотря на логичность всего вышеперечисленного, никто этого не проверял в исследованиях на пациентах. По выживаемости у нас есть тенденция в сторону улучшения выживаемости в группе кетамина.

Тогда как морфин, вводимый при СЛР крыс без адреналина, вызвал статистически значимое увеличение смертности в раннем постреанимационном периоде, вероятно, по причине быстрого развития декомпенсированной сердечной недостаточности. Мы также проверили теорию влияния адреналина на выживаемость, и в наших экспериментальных дозах адреналин не вызывал увеличения смертности в раннем постреанимационном периоде и даже наоборот в группах без адреналина частота гипердинамических отеков легких была выше. Уровень же кортизола продемонстрировал значимое снижение именно в морфиновой группе.

В нашей экспериментальной модели крысы вентилировались воздухом без дополнительного кислорода как до, так и после СЛР. Полное отсутствие оксигенотерапии, а также 5-минутная задержка начала СЛР, способствовали достаточно высокому уровню летальности в течение первых 30 минут после СЛР. По нашему мнению, такая модификация

классической модели асфиксической остановки сердца приближает нашу экспериментальную модель по уровню летальности к клинической ситуации остановки сердца у людей.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что выживаемость в группах, получивших морфин или кетамин, была выше, чем в контрольной группе, мы не получили статистически достоверной разницы между этими группами. Отсутствие статистически достоверной разницы в выживаемости в нашем исследовании может быть объяснено недостаточным количеством животных в экспериментальных группах. Дальнейшие экспериментальные исследования необходимы для выяснения достоверного уровня летальности у крыс после СЛР с использованием кетамина или морфина.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Mayfield K.P., Dàlecy L.G. Role of endogenous opioid peptide in the acute adaptation to hypoxia // *Brain Res.* – 1992. – Vol. 582. – P. 226-231
- 2 Mayfield K.P., Dàlecy L.G. Delta-1 opioid agonist acutely increases hypoxic tolerance // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1994. – Vol. 268. – P. 683-688
- 3 Endoh H., Taga K., Yamakura T., Sato K., Watanabe I., Fukuda S. et al. Effects of naloxone and morphine on acute hypoxic survival in mice // *Crit Care Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 1929-1933
- 4 Endoh H., Honda T., Ohashi S., Shimoji K. Naloxone improves arterial blood pressure and hypoxic ventilatory depression, but not survival, of rats during acute hypoxia // *Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 623-627
- 5 Zhang J., Haddad G.G., Xia Y. Delta-, but not mu- and kappa-, opioid receptor activation protects neocortical neurons from glutamate-induced excitotoxic injury // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 885. – P. 143-153
- 6 Zhang J., Gibney G.T., Zhao P., Xia Y. Neuroprotective role of delta-opioid receptors in cortical neurons // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1225-1234
- 7 Boecker H., Sprenger T., Spilker M.E., Henriksen G., Koppenhoefer M., Wagner K.J., Valet M., Berthele A., Tolle T.R. The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain // *Cerebral Cortex.* – 2008. – Vol. 18(11). – P. 2523-2531. doi:10.1093/cercor/bhn013. PMID 18296435.
- 8 Chien S., Oeltgen P.R., Diana J.N., Salley R.K., Su T.P. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE (D-Ala², D-Leu⁵-enkephalin) // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1994. – Vol. 107. – P. 964-967

REFERENCES

- 1 Mayfield KP, Dàlecy LG. Role of endogenous opioid peptide in the acute adaptation to hypoxia. *Brain Res.* 1992;582:226-31
- 2 Mayfield KP, Dàlecy LG. Delta-1 opioid agonist acutely increases hypoxic tolerance. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;268:683-8.
- 3 Endoh H, Taga K, Yamakura T, Sato K, Watanabe I, Fukuda S, et al. Effects of naloxone and morphine on acute hypoxic survival in mice. *Crit Care Med.* 1999;27:1929-33
- 4 Endoh H, Honda T, Ohashi S, Shimoji K. Naloxone improves arterial blood pressure and hypoxic ventilatory depression, but not survival, of rats during acute hypoxia. *Crit Care Med.* 2001;29:623-7
- 5 Zhang J, Haddad GG, Xia Y. delta-, but not mu- and kappa-, opioid receptor activation protects neocortical neurons from glutamate-induced excitotoxic injury. *Brain Res.* 2000;885:143-53
- 6 Zhang J, Gibney GT, Zhao P, Xia Y. Neuroprotective role of delta-opioid receptors in cortical neurons. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;282:1225-34
- 7 Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, Valet M, Berthele A, Tolle TR. "The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain". *Cerebral Cortex.* 2008;18 (11): 2523-31. doi:10.1093/cercor/bhn013. PMID 18296435.
- 8 Chien S, Oeltgen PR, Diana JN, Salley RK, Su TP. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE (D-Ala², D-Leu⁵-enkephalin). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:964-7
- 9 Borlongan CV, Wang Y, Su TP. Delta opioid peptide (D-Ala

9 Borlongan C.V., Wang Y., Su T.P. Delta opioid peptide (D-Ala 2, D-Leu 5) enkephalin: linking hibernation and neuroprotection // *Front Biosci.* – 2004. – Vol. 9. – P. 3392-3398

10 Yamakura T., Sakimura K., Shimoji K. Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids // *Anesthesiology.* – 1999. – Vol. 91. – P. 1053-1063

11 Zhang J., Gibney G.T., Zhao P., Xia Y. Neuroprotective role of delta-opioid receptors in cortical neurons // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1225-1234

2, D-Leu 5) enkephalin: linking hibernation and neuroprotection. *Front Biosci.* 2004; 9:3392-8

10 Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K. Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids. *Anesthesiology.* 1999;91:1053-63

11 Zhang J, Gibney GT, Zhao P, Xia Y. Neuroprotective role of delta-opioid receptors in cortical neurons. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;282:1225-34