

ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

РЕГУЛЯТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕКСИДОЛА НА УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ

Т. А. Девяткина, Е. М. Важничая, Н. А. Олейник¹

В экспериментах на белых крысах показано, что спустя 2 и 5 сут после острого стрессорного воздействия увеличивается общее число эритроцитов в крови. Этот процесс сопровождается их гипохромией и снижением концентрации сывороточного железа. Мексидол (100 мг/кг) при однократном введении перед стрессом предотвращает изменения числа эритроцитов в крови и их насыщенности гемоглобином, а также предупреждает снижение уровня сывороточного железа. Препарат не влияет на гематологические показатели и уровень железа в сыворотке крови интактных животных спустя 2 и 5 сут после инъекции.

Ключевые слова: мексидол, стресс, эритроциты, сывороточное железо

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что процессы гемопоэза чувствительны к экстремальным воздействиям на организм [3, 4, 9, 10]. Изменения эритропоэза наблюдаются при кровопотере, гипоксии, при действии радиации и лечении цитостатиками [3]. На 6-е сутки после острого стресса отмечается стимуляция эритропоэза, если стрессорами являлись иммобилизация или конфликтная ситуация [3, 5]. В то же время депривация „парадоксального” сна и ее сочетание с конфликтной ситуацией сопровождаются двухфазными изменениями созревания эритроцитов, причем на 6-е сутки постстрессорного периода наблюдается уменьшение эритроцитарных колониеобразующих единиц в костном мозге [5, 7].

Для уменьшения негативного влияния стресса в эксперименте и клинике применяют различные фармакологические средства. Одним из наиболее перспективных стресспротекторов считают мексидол, который сочетает антиоксидантные свойства и нейротропную активность [2]. В условиях экспериментального воспроизведения стресс-синдрома мексидол нормализует поведенческие реакции животных, предупреждает развитие триады Селье, уменьшает перекисное окисление липидов в ЦНС и периферических органах [1, 2]. Однако влияние препарата на эритропоэз при стрессе практически не исследовано.

Цель работы — изучить влияние мексидола на содержание гемоглобина в эритроцитах и уровень сывороточного железа при остром стрессе.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 39 белых крысах-самцах линии Вистар массой 200 – 250 г. Острый стресс моделировали путем иммобилизации животных на спине в течение трех часов [4]. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) использовали в виде субстанции, которая была предоставлена Л. Д. Смирновым (Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна, Россия). Препарат вводили животным в дозе 100 мг/кг массы тела внутривентриально за 30 мин до начала стрессорного воздействия. Таким же путем мексидол вводили интактным белым крысам. Контролем служили интактные животные без какого-либо воздействия.

Спустя 2 и 5 сут после иммобилизации животных умерщвляли под тиопенталовым наркозом путем забора крови из сердца до его остановки. В крови определяли общее число эритроцитов, содержание гемоглобина (Hb) изоцианидным методом и вычисляли цветной показатель (ЦП) [8]. В сыворотке крови исследовали содержание железа на анализаторе Surreg-Z-818 (Япония) с использованием реактивов фирмы “Normen” (Германия). Полученные данные статистически обрабатывали с помощью стандартных компьютерных программ Microsoft Excell.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что спустя двое суток после стрессорного воздействия общее число эритроцитов в крови увеличивается на 24 % ($p < 0,01$) по сравнению с контролем (таблица). Содержание Hb остается таким же, как у интактных животных. В этих условиях ЦП уменьшается на 14 % ($p < 0,01$). Описанные процессы сопровождаются снижением содержания железа в сыворот-

¹ Кафедра экспериментальной и клинической фармакологии (зав. — проф. В. Н. Бобырев) Высшего государственного учебного заведения Украины “Украинская медицинская стоматологическая академия”, Украина, Полтава, 36024, ул. Шевченко, 23. E-mail admin@umsa.pl.ua

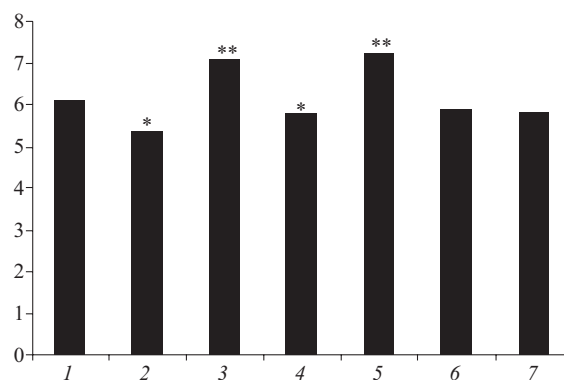
ке крови на 12 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в контрольной группе (рисунок).

Спустя 5 сут после моделирования острого стресса общее число эритроцитов возрастает на 33 % ($p < 0,001$) по сравнению с контролем (см. таблицу). Содержание Hb на 23 % ($p < 0,01$) превышает таковое у интактных животных. ЦП в этот срок постстрессорного периода существенно не отличается от контроля. Описанные изменения наблюдаются на фоне сниженного на 6 % ($p < 0,05$) содержания сывороточного железа (см. рисунок).

Такое развитие процессов говорит о том, что в конце стадии тревоги стресс-синдрома, которая при мобилизации приходится на первые двое суток от начала стресса [4], уже отчетливо прослеживается увеличение эритропоэза, сопровождающееся усиленным расходом железа. Интенсивное созревание эритроидных клеток как “срочная” реакция на чрезвычайный раздражитель сопровождается гипохромией выходящих в циркуляцию эритроцитов и создает отрицательный баланс железа в организме. По-видимому, подобное состояние при часто повторяющихся стрессорных воздействиях может способствовать развитию гипохромной железodefицитной анемии.

В стадию резистентности стресс-синдрома, которая имеет место спустя 5 суток после стрессорного воздействия [4], нарастание общего числа эритроцитов и Hb как по сравнению с исходным уровнем, так и с таковым в стадию тревоги, свидетельствует о том, что завершается адаптивная перестройка эритрона, создающая кислородный резерв на случай дополнительного действия других раздражителей. Сохранение низких значений сывороточного железа, по-видимому, отражает тот факт, что в организме продолжает существовать отрицательный баланс железа, возникший на предыдущей стадии стресс-синдрома. Это предположение согласуется с описанной в литературе динамикой костномозгового кроветворения после депривации парадоксального сна [7].

Под действием профилактического введения мексидола спустя 2 суток после стрессорного воздействия общее число эритроцитов в крови на 17 % ($p < 0,01$) меньше, чем при стрессе без препарата (см. таблицу).



Влияние мексидола на содержание железа в сыворотке крови при остром стрессе.

По оси абсцисс — группы животных: 1 — интактные (контроль); 2 — стресс, 2-е суток; 3 — стресс + мексидол, 2-е суток; 4 — стресс, 5 суток; 5 — стресс + мексидол, 5 суток; 6, 7 — интактные животные + мексидол соответственно спустя 2 или 5 суток. По оси ординат — содержание железа, мкмоль/л. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с контролем; ** — со стрессом.

Содержание Hb на 12 % ($p < 0,05$) ниже, чем при стрессе и не отличается от показателей контроля. ЦП имеет тенденцию к увеличению на 10 % ($p < 0,1$). В этот срок стресс-синдрома мексидол способствует увеличению концентрации сывороточного железа на 32 % ($p < 0,01$), которая превышает показатели как при стрессе без профилактики, так и в контроле (см. рисунок).

У животных, которым вводили мексидол, спустя 5 сут после моделирования стресса общее число эритроцитов в крови уменьшается на 35 % ($p < 0,001$) по сравнению с их количеством в те же сроки стресс-синдрома без введения препарата (см. таблицу). Отмечается снижение содержания Hb на 18 % ($p < 0,002$). При этом ЦП увеличивается на 15 % ($p < 0,05$) по сравнению с патологическим фоном, а содержание железа в сыворотке крови становится на 26 % ($p < 0,001$) выше, чем при стрессе без введения препарата (см. рисунок).

Однократное введение препарата интактным животным не вызывает существенных изменений гематологических показателей и содержания сывороточного железа спустя 2 и 5 сут (см. таблицу, рисунок).

Влияние мексидола на общее число эритроцитов и их насыщенность гемоглобином при остром стрессе ($M \pm m$)

Группа животных	Общее число эритроцитов, 10^{12} /л	Гемоглобин, г/л	Цветной показатель, ед.
Интактные (контроль) (6)	$4,80 \pm 0,22$	$134,0 \pm 6,7$	$0,80 \pm 0,05$
Острый стресс, 2-е суток (5)	$5,96 \pm 0,17^*$	$144,3 \pm 5,3$	$0,69 \pm 0,02^*$
Острый стресс + мексидол, 2-е суток (6)	$4,97 \pm 0,17^{**}$	$127,5 \pm 5,1^{**}$	$0,76 \pm 0,03$
Острый стресс, 5 суток (6)	$6,36 \pm 0,17^*$	$165,0 \pm 5,0^*$	$0,78 \pm 0,03$
Острый стресс + мексидол, 5 суток (6)	$4,72 \pm 0,22^{**}$	$140,0 \pm 2,4^{**}$	$0,90 \pm 0,04^{**}$
Интактные + мексидол, 2-е суток (5)	$4,99 \pm 0,15$	$128,2 \pm 4,1$	$0,78 \pm 0,05$
Интактные + мексидол, 5 суток (5)	$4,76 \pm 0,28$	$134,4 \pm 4,0$	$0,85 \pm 0,04$

Примечание. В скобках приведено число наблюдений. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с контролем; ** — со стрессом без введения мексидола.

Таким образом, мексидол в дозе 100 мг/кг при профилактическом введении предупреждает изменения общего числа эритроцитов и насыщенности их Hb, которые имеют место при развитии стресс-синдрома. С учетом фармакологических особенностей мексидола [2] можно предположить, что он ограничивает центральные звенья стресс-реакции и в результате этого сохраняет нормальную нейро-гуморальную регуляцию эритропоэза и связанного с ним обмена железа. Очевидно, определенную роль играет также прямое действие мексидола на митохондриальные процессы в эритроидных клетках, где происходит синтез Hb [6]. Полученные данные следует учитывать при патологии стрессорного генеза, особенно, если она сопровождается кровопотерей или гипоксией.

ВЫВОДЫ

1. Острый иммобилизационный стресс спустя 2 и 5 сут после воздействия вызывает увеличение общего числа эритроцитов, которое сопровождается их гипохромией и снижением концентрации сывороточного железа.

2. Профилактическое введение мексидола (100 мг/кг) предотвращает стрессорные изменения числа эритроцитов в крови и насыщенности их гемоглобином, а также предупреждает снижение уровня сывороточного железа.

3. Мексидол (100 мг/кг) при однократном введении интактным животным не влияет на гематологические показатели и содержание железа в сыворотке крови спустя 2 и 5 сут после инъекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. М. Важничая, Т. А. Девяткина, *Ноотропы и система крови в условиях стресса*, Полимет, Полтава (2002).
2. Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Новые технологии, новые лекарственные средства при чрезвычайных ситуациях природного и техногенного происхождения*, Москва (1999), сс. 3 – 9.
3. Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, И. М. Хлусов, *Вестн. РАМН*, № 5, 56 – 60 (1997).
4. П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М. И. Федотова, *Стресс и система крови*, Медицина, Москва (1983).
5. А. М. Дыгай, Н. И. Сулов, Е. Г. Скурихин, А. А. Чуринов, *Бюл. exper. биол.*, **113**(2), 158 – 161 (1992).
6. Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов, *Гематол. и трансфузиол.*, **48**(1), 36 – 39 (2003).
7. Н. В. Провалова, Н. И. Сулов, Е. Г. Скурихин, А. М. Дыгай, *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(5), 31 – 35 (2006).
8. *Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике*, М. А. Базарнова, В. Т. Морозова (ред.), Киев (1988).
9. Y. Hu, E. Gursoy, A. Cardounel, et al., *Endocrine*, **13**(1), 123 – 129 (2000).
10. I. B. Stewart and D. C. McKenzie, *Sports Med.*, **32**(6), 360 – 369 (2002).

Поступила 19.03.07

THE REGULATORY EFFECT OF MEXIDOL ON THE HEMOGLOBIN LEVEL IN RAT UNDER ACUTE STRESS CONDITIONS

T. A. Devyatkina, E. M. Vazhnichaya, and N. A. Oleinik

Experimental and Clinical Pharmacology Department, State Medical Stomatological Academy, ul Shevchenko 23, Poltava 36024, Ukraine

e-mail: admin@umsa.pl.ua

Experiments on a group of 39 Wistar albino male rats showed that, 2 and 5 days after a model acute stress procedure, the total amount of erythrocytes is increased. This process is accompanied by a hypochromia of red cells and by a decrease in the concentration of serum iron. Single administration of mexidol (100 mg/kg) before stress induction prevents changes in the amount of blood erythrocytes, as well as in their saturation with hemoglobin. Mexidol also prevents a decrease in the level of serum iron. The drug does not influence the hematological parameters and iron concentration in blood serum of intact animals 2 and 5 days after injection.