

## Фармакотерапевтическая эффективность инфузионного раствора Реогемин при моделировании острой кровопотери у кроликов

*Бердина Е. Л., Гапанович В. Н.*

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Одним из важнейших направлений современной медицины является совершенствование комплексного лечения шока и кровопотери, а также гипоксических состояний различного генеза. Увеличение числа чрезвычайных и экстремальных ситуаций в нашей стране и за рубежом, возрастающий травматизм в очагах массового поражения определяют необходимость использования инфузионно-трансфузионной терапии, направленной на коррекцию целого комплекса патологических изменений, возникающих в организме при шоке и кровопотере, а также при большинстве тяжело протекающих комбинированных поражениях: ожоговой травме, сепсисе и других состояниях, обусловленных развитием эндогенной и экзогенной интоксикацией.

Сотрудниками государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС» совместно с НИИ ФХП БГУ и ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов» разработан новый инфузионный полиионный препарат «Реогемин, раствор для инфузий» (Реогемин), обладающий выраженными антигипоксическими и антиоксидантными, гемореологическими и дезинтоксикационными свойствами.

В ходе изучения медико-биологических свойств Реогемина в рамках программы доклинических исследований была доказана его безопасность, хорошая био- и гемосовместимость. Лекарственное средство (ЛС) не проявляет алергизирующего, эмбриотоксического, тератогенного и мутагенного действия.

Полученные результаты явились экспериментальным обоснованием для оценки собственных целевых свойств инфузионного ЛС Реогемин при его использовании для коррекции нарушений центральной гемодинамики и тканевого кровотока, водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза при кровопотере до 25 % от ОЦК.

**Ключевые слова:** инфузионные растворы, Реогемин, Реамберин, доклинические исследования, кровопотеря.



**Введение.** Патогенез критических состояний практически любого генеза в целом имеет схожую патофизиологическую основу, базирующуюся на трех основных процессах: гипоксия, интоксикация и иммуносупрессия. По современным представлениям наиболее эффективным способом комплексного лечебного воздействия используемых для коррекции ЛС является своевременное и патогенетически оправданное применение инфузионной терапии (ИТ) кровезамещающими растворами [1–3].

Современный арсенал средств ИТ насчитывает большое количество препаратов: кровезаменители гемодинамического действия, кровезаменители гемореологического действия, кровезаменители дезинтоксикационного действия, кровезамещающие растворы — регуляторы кислотно-щелочного и водно-солевого состояния, кровезаменители, повышающие кислородтранспортную функцию крови, кровезаменители полифункционального действия, растворы для парентерального питания [4–5].

С учетом развиваемой авторским коллективом концепции комплексного многоцелевого системного действия лекарственных средств, используемых для ИТ и критических состояний, результатом фармацевтической разработки ЛС Реогемин явилось включение в его состав активных фармацевтических субстанций, обеспечивающих: увеличение мощности системы энергопродукции в клетке в условиях системной гипоксии за счет нормализации аэробной фазы тканевого дыхания и коактивирующего влияния легко усваиваемого энергетического субстрата; наличие пластического материала для наработки АТФ и 2,3-дифосфоглицериновой кислоты, способствующих улучшению отдачи гемоглобином эритроцитов клеткам органов жизнеобеспечения; сбалансированность состава катионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{+2}$ ) и анионов, участвующих в регуляции кислотно-щелочного равновесия и водного обмена, электрической активности клеточных мембран, стабилизации конформации клеточных ферментов, что в совокупности обеспечило новому отечественному ЛС наличие целевых антигипоксических, дезинтоксикационных, реологических и гепатопротекторных свойств.

Реогемин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывает положительный эффект на аэробные процессы, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток; активизирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы; нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови, оказывает позитивное влияние на функциональную активность системы антиоксидантной защиты клеток; обладает умеренным диуретическим действием.

В состав ЛС Реогемин входит натрия сукцинат, а также натрия хлорид, магния хлорид, калия дигидрофосфат и глюкоза. Осмолярность раствора составляет 310 мОсмоль/кг.

Композиционный состав Реогемина обеспечивает возможность использования данного лекарственного средства как для коррекции нарушений центральной гемодинамики и тканевого кровотока, водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза при кровопотере, так и для проведения дезинтоксикационной терапии при состояниях, связанных с развитием синдрома эндогенной интоксикации различного генеза. При этом фармакотерапевтическая эффективность Реогемина во многом обусловлена направленным антигипоксическим действием, проявляющимся в отношении затронутых патологическим процессом органов и тканей (печень, ЦНС) системным его проявлением на уровне организма в целом.

**Цель работы** — изучение целевых фармакотерапевтических свойств ЛС Реогемин в сравнении с референтным ЛС Реамберин (НТПФ «Полисан», Российская Федерация) на модели острой кровопотери в объеме 25 % от объема циркулирующей крови (ОЦК).

**Материалы и методы.** Оценку фармакотерапевтических свойств ЛС Реогемин и препарата сравнения реамберин проводили в условиях моделирования острой массивной кровопотери на кроликах породы Шиншилла ( $n = 24$ ) массой тела 3000–3500 г. Исследование выполнялось в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» [6].

Гемоэкфузию в объеме 25 % от ОЦК осуществляли из бедренной артерии. Животных наркотизировали 2%-м раствором тиопентала натрия (ОАО «Синтез», Россия, внутривенно, 40 мг/кг массы тела). Через 10 мин после гемоэкфузии начинали внутривенное введение в краевую вену уха кроликов опытной серии — ЛС Реогемин, серии сравнения — Реамберин (НТПФ «Полисан», Российская Федерация) и контрольной серии — раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %-й NaCl; ОАО «НЗМП», Республика Беларусь) в объеме, двукратно превышающем объем кровопотери (капельно, 20 мл/кг/ч). Регистрацию основных параметров гемодинамики и взятие образцов крови для определения основных показателей биохимического, реологического и кислотно-основного гомеостаза проводили по временным точкам: исходная, после кровопотери, через 1, 2, 4, 24 ч и далее через 3–4, 7 и 14 суток после окончания инфузионной терапии.

Взятие образцов крови осуществляли из краевой вены уха. В качестве антикоагулянта для биохимических и реологических анализов использовали 0,4%-й раствор гепарина (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь; 1 мг гепарина на 5 мл крови). Для определения показателей кислотно-основного состояния (КОС) и электролитов кровь животных набирали в капиллярные трубки (MEDICA, США) содержащие гепарин.

Биохимические показатели плазмы крови экспериментальных животных изучали с помощью автоматического биохимического анализатора Biosystems A25 (Испания) и диагностических наборов этого же производителя. Оценку газообмена, КОС и электролитов в крови проводили с использованием автоматического анализатора газов крови и электролитов Easy State (MEDICA, США). Реологические измерения выполняли на компьютеризованном ротационном вискозиметре Брукфелда LVDV-II+PRO конус/плита (США) в термостатируемой измерительной ячейке при 37 °С.

Измерение артериального давления (АД) проводили путем подключения манометра к бедренной артерии животных. После последнего измерения АД катетер извлекали, артерию перевязывали, рану ушивали асептической иглой и обрабатывали раствором йода.

**Результаты и их обсуждение.** АД является одним из основных показателей, интегрально характеризующим систему гемодинамики, при проведении заместительных инфузий.

Моделируемая кровопотеря снижала АД в каждой экспериментальной серии кроликов примерно на 20–25 % от исходного ( $81,9 \pm 0,9$  мм рт. ст.). После инфузий АД в опытной серии (ЛС Реогемин), серии сравнения (ЛС Реамберин) и контрольной (0,9%-й NaCl) полностью восстанавливалось и сохранялось таковым весь ранний постинфузионный период (до 4 ч после заместительной терапии).

Различия в действии сравниваемых инфузионных растворов на КОС крови животных проявились в ранние сроки через 1–2 ч после начала терапии. В случае инфузии ЛС Реогемин и реамберин в эти сроки наблюдения снижение показателя напряжения  $CO_2$  достоверно проявилось в меньшей степени, а содержание стандартного бикарбоната (СБ) лишь незначительно колебалось по величине. Так, через час после начала терапии Реогеминном показатели напряжения  $CO_2$  и содержания СБ снижались до 77 % и до 94 % ( $p < 0,05$ ), реамберинном — до 72 % и до 94 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, от уровня исходных значений; через 2 часа у животных с инфузией Реогемина — до 73 % и до 88 % ( $p < 0,05$ ), Реамберина — до 60 % и до 86 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, относительно исходных значений. Терапия ЛС Реогемин и Реамберин практически не влияла на значения избытка оснований. В контрольной серии животных напряжение  $CO_2$  и содержание СБ снижались через час до 64 % и 70 % ( $p < 0,05$ ), через 2 ч — до 55 % и 64 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, относительно исходных значений, на фоне резкого снижения избытка оснований.

Максимальный сдвиг КОС у животных контрольной серии проявился через 4 часа после восполнения кровопотери: парциальное давление углекислого газа ( $pCO_2$ ) снизилось до 61 % ( $p < 0,05$ ), содержание СБ — до 65 % ( $p < 0,05$ ), содержание оснований в крови ( $IO_K$ ) и во внеклеточной жидкости ( $IO_{вж}$ ) уменьшилось в 5 раз, относительно исходных данных. На 1-е сутки эксперимента содержание СБ возросло до 80 % от исходного уровня ( $p < 0,05$ ), количество оснований оставалось сниженным в 3 раза. Нормализация показателей КОС отмечалась к 4 суткам наблюдений.

При введении ЛС Реогемина и Реамберин через 4 ч при максимальном проявлении негативного сдвига КОС у животных контрольной серии не отмечалось снижение показателей, характеризующих состояние щелочного резерва крови. Содержание СБ,  $IO_K$  и  $IO_{вж}$  у животных опытных серий по сравнению с контрольной, а также по абсолютным значениям этих величин оказались выше, составив соответственно: для Реогемина  $20,1 \pm 2,2$  ммоль/л;  $-6,0$  и  $-6,8$  ммоль/л; для Реамберина  $18,9 \pm 0,9$  ммоль/л;  $-7,7$  и  $-8,6$  ммоль/л против  $14,9 \pm 1,2$  ммоль/л;  $-12,6$  и  $-13,9$  ммоль/л — для 0,9%-го NaCl. К концу первых суток отслеживаемые основные показатели КОС достоверно не отличались от исходных значений данных показателей.

Изучение влияния инфузионных растворов на содержание электролитов в крови кроликов при моделировании острой кровопотери показало следующее. Так, в ранние сроки (1–2 ч) после начала возмещения кровопотери 0,9%-м NaCl концентрация ионов  $K^+$  в артериальной крови кроликов достоверно снижалась ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями. Выявлялась тенденция к повышению содержания хлорид-анионов, что, по-видимому, могло являться отражением развития явлений хлороза при введении так называемого «физиологического раствора», гиперосмолярного по иону  $Na^+$  (154 ммоль/л) и связанному с ним хлорид-иону (154 ммоль/л), а также хлоридного сдвига, вызванного выходом данных ионов из эритроцитов в ответ на уменьшение в плазме содержания  $HCO_3^-$  (до 59 % и 50 % ( $p < 0,05$ ) от исходного уровня, соответственно). Полученные данные указывают на смещение буферной емкости крови в сторону дефицита оснований. К тому же через 2 ч в крови животных контрольной серии после инфузии зарегистрировано до-

стоверное увеличение величины анионного промежутка (с 18 ммоль/л до 21 ммоль/л) ( $p < 0,05$ ), что, возможно, обусловлено повышением концентрации других анионов, например лактата. В случае введения Реогемина и реамберина в эти же сроки наблюдения не отмечалось изменение содержания катионов натрия и калия, а также не выявлялась тенденция к повышению содержания хлорид-анионов.

Через 4 ч после инфузии у животных контрольной серии концентрация  $\text{HCO}_3^-$  достигала наименьшей величины, снижаясь до 54 % от исходного уровня ( $p < 0,05$ ). В то же время регистрировалось достоверное уменьшение концентрации ионов  $\text{Na}^+$  — до 98 % ( $p < 0,05$ ) и проявлялась тенденция к повышению содержания хлорид-анионов. К концу первых суток содержание  $\text{HCO}_3^-$  несколько возросло — до 74 % ( $p < 0,05$ ) на фоне незначительного увеличения концентрации хлорид-анионов (до 104 %), относительно значений, принимаемых за условную норму. Этому сопутствовало повышение величины анионного промежутка. Содержание электролитов полностью нормализовалось лишь к концу 4 суток эксперимента.

Специфичной чертой полученных данных было то, что через 4 часа после инфузий ЛС Реогемин и реамберин, хотя и регистрировалось некоторое снижение содержания  $\text{HCO}_3^-$ , но уровень данного аниона был существенно выше значений, полученных к идентичному сроку в контрольной серии. К концу первых суток эксперимента содержание  $\text{HCO}_3^-$  полностью нормализовалось (в случае инфузии ЛС Реогемин — статистически достоверно), а величина анионного промежутка, в отличие от контрольной серии, достоверно не изменялась. Введение ЛС Реогемин и реамберин практически обеспечило соответствие показателя анионного промежутка исходным данным на протяжении всего периода наблюдений.

В ходе исследования динамики изменения биохимических показателей плазмы крови кроликов при экспериментальной кровопотере в размере 25 % от ОЦК и ее возмещении инфузионными растворами зарегистрированы следующие основные тенденции: снижение концентрации общего белка (в пределах 13–15 % от исходного уровня;  $p < 0,05$ ) и альбумина ( $p < 0,05$ ), уменьшению активности аланин- и аспаратаминотрансфераз. Параллельно происходило резкое увеличение содержания глюкозы (120–200 % к исходным значениям) на фоне умеренного повышения концентрации мочевины и креатинина.

Значения показателей белкового обмена на протяжении первых четырех часов после возмещения кровопотери по всем экспериментальным сериям снижались, что, очевидно, было обусловлено плазмопотерей и гемодилюцией, обусловленной, в том числе, введением инфузионных растворов. Постепенный рост концентрации общего белка и альбумина начинался с первых суток эксперимента, а к окончанию периода наблюдений происходило полное восстановление до уровня, принимаемого за условную норму.

Инфузии сукцинатсодержащих растворов способствовали меньшему, по сравнению с 0,9%-м NaCl, накоплению в плазме животных токсичных продуктов белкового метаболизма, особенно мочевины. Наиболее отчетливо данный эффект проявлялся в отдаленные временные интервалы (14 суток). Также следует отметить, что стабилизация уровня гликемии в данных экспериментальных сериях происходила в более ранние сроки (к первым суткам).

Повышение активности аминотрансфераз было зафиксировано по всем экспериментальным сериям: для АСТ, начиная с 4 ч после инфузии растворов, для АЛТ — на первые сутки. Вероятно, такая динамика была обусловлена восстановлением микроциркуляции и усиленным поступлением цитоплазматических ферментов в системный кровоток.

При этом абсолютные значения активности АЛТ в сериях с инфузиями ЛС Реамберин и Реогемин были существенно ниже, чем при использовании изотонического раствора хлорида натрия. По всей видимости, присутствие в составе кровезаменителей субстратного антигипоксанта (натрия янтарнокислого) оказывало выраженное мембранопротективное действие на клетки печени, что является очевидным преимуществом перед широко применяемыми на практике кристаллоидными растворами.

Исследуемые инфузионные растворы (0,9%-й NaCl, ЛС Реогемин и Реамберин) оказывали равновеликое воздействие на реологические свойства крови животных, что проявлялось в постепенном снижении показателя ее вязкости к 4 часам после инфузии — на 30–35 % от исходной величины и полном ее восстановлении к 14 суткам эксперимента.

Вязкость плазмы снижалась в меньшей степени: к 4 часам после инфузии растворов (0,9%-й NaCl, ЛС Реогемин и Реамберин) — на 13–16 % относительно исходного уровня. Однако через 24 ч наблюдалось кратковременное увеличение вязкости плазмы, которая достигала к 3–4 суткам 110–115 % от исходной величины и к 14 суткам приближалась к вязкости плазмы животных до кровопотери.

Данные вискозиметрии, полученные при скорости сдвига  $300 \text{ c}^{-1}$ , характеризующие гемореологические свойства крови преимущественно в крупных магистральных сосудах, свидетельствовали о том, что в течение 7 суток после восполнения кровопотери у кроликов ЛС Реогемин вязкость крови поддерживалась на более низком уровне, чем исходная, что облегчало системную гемоциркуляцию. Аналогичные результаты получены для животных серии сравнения и контрольной серии.

Реологическое состояние крови в микроциркуляторном отделе кровообращения оценивали на основании динамических свойств крови при малых скоростях сдвига — от  $2 \text{ c}^{-1}$  до  $200 \text{ c}^{-1}$ .

В первые часы после инфузии исследуемых растворов частичное восстановление показателей микрогемореологии наблюдалось в случае использования 0,9%-го NaCl и ЛС Реогемин. Влияние ЛС реамберин было минимальным. Наиболее выраженные различия проявлялись через 24 ч после восполнения кровопотери. К этому сроку инфузии ЛС Реогемин и ЛС Реамберин компенсировали воздействие кровопотери на предел текучести и вязкость крови животных при единичной (приведенной) скорости сдвига более эффективно, чем 0,9%-й NaCl. В более поздние сроки происходило восстановление реологического состояния крови за счет компенсаторных механизмов самого организма, поскольку солевые компоненты данных растворов уже не присутствовали в системе циркуляции.

Изменение кессоновской вязкости крови кроликов при высоких сдвиговых скоростях в присутствии исследуемых кровезаменителей было схожим и также максимально проявилось небольшим по величине и физиологически малозначительным снижением к 4 часам после их инфузии.

Реологический индекс агрегации клеток, отражающий вклад межклеточных взаимодействий в вязкость крови, проявляющийся в основном при малых скоростях течения крови, изменялся незначительно и наблюдаемые сдвиги не превышали 10 %.

**Заключение.** Исследование фармакотерапевтических свойств инфузионного раствора Реогемин при гиперволемическом восполнении моделируемой на кроликах острой кровопотери (25 % ОЦК) позволяет сделать следующие выводы:

1. После восполнения кровопотери двукратным объемом ЛС Реогемин артериальное давление стабилизируется в течение 2 ч.

2. Восполнение кровопотери ЛС Реогемин и Реамберин позволяет избежать развитие гиперхлоремии (хлороза), ацидоза и снижение избытка оснований, не сопровождается сдвигом кислотно-щелочного баланса крови и не вызывало заметных сдвигов водно-электролитного равновесия, в отличие от контрольной серии животных, получавших инфузии раствора натрия хлорида.

3. Использование инфузионного раствора Реогемин при возмещении экспериментальной кровопотери способствует уменьшению токсемии (уровень мочевины и креатинина) и протектирует интенсификацию процессов цитолиза клеток. Выраженность данного фармакотерапевтического эффекта не уступает таковому для импортного ЛС Реамберин.

4. Инфузии ЛС Реогемин и Реамберин способствуют поддержанию вязкости крови на более низком уровне, относительно исходных данных, что оптимально нивелирует нарушения макро- и микрогемодинамики — предел текучести и вязкость крови животных при единичной (приведенной) скорости сдвига восстанавливаются в более короткие сроки, чем в случае применения 0,9 %-го раствора натрия хлорида.

Лекарственное средство «Реогемин, раствор для инфузий» зарегистрировано (регистрационное удостоверение № 17/10/2047 от 11 октября 2017 г.), его промышленный выпуск осуществляется в ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов».

## Литература

1. Актуальные вопросы трансфизиологического обеспечения пострадавших в экстремальных условиях / П. Г. Брюсов [и др.] // Медицинские технологии. — 1995. — № 5. — С. 8–10.

2. Плазмозамещающие растворы в педиатрической практике / М.В. Захаров [и др.] // Вестник службы крови России. — 2002. — № 2. — С. 12–15.

3. Дуткевич, И. Г. Возможности трансфузионной терапии и показания к ее применению / И. Г. Дуткевич // Медицинские технологии. — 1995. — № 5. — С. 44–48.

4. Мороз, В. В. Современное состояние проблемы создания кровезаменителя-переносчика кислорода / В. В. Мороз, А. Н. Афонин // Вестн. службы крови России. — 2000. — № 1. — С. 17–20.

5. Winslow, R. M. Oxygen transport alternatives: a new approach to red blood cell alternatives / R. M. Winslow // TATM. — 2004. — Vol. 5, № 6. — P. 498–504.

6. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123 / Совет Европы (Страсбург, 18 марта 1986 г.). — Страсбург, 1986. — 11 с.



## Pharmacotherapeutic efficacy of Reogemin infusion solution in modeling acute blood loss in rabbits

*Berdina E. L., Gapanovich V. N.*

*Republican Unitary Enterprise «LOTIOS Scientific and Practical Center»,  
Minsk, Republic of Belarus*

Employees of the state enterprise «SPC LOTHIOS» together with the Research Institute of FHP BSU and JSC «Nesvizh Plant of Medical Preparations» developed a new infusion polyionic drug «Reogemin, solution for infusions» Reogemin, which has pronounced antihypoxic, antioxidant, hemorheological and detoxifying properties. During the study of the biomedical properties of Reogemin in the framework of the preclinical research program, its safety, good bio- and hemocompatibility were proved. The drug does not exhibit allergenic, embryotoxic, teratogenic or mutagenic effects. The results obtained were an experimental justification for evaluating the actual target properties of the infusion drug Reogemin when used to correct violations of central hemodynamics and tissue blood flow, water-electrolyte and acid-base homeostasis in blood loss up to 25 % of the BCC.

**Keywords:** infusion solutions, Reogemin, Reamberin, preclinical studies, blood loss.

*Поступила 28.06.2021*