

На правах рукописи

**Приймак
Антон Борисович**

**СТРАТЕГИЯ АДАПТАЦИИ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УШИБА СЕРДЦА**

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, доцент

Корпачева Ольга Валентиновна

Официальные оппоненты:

Болевич Сергей Бранкович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Нургалеева Елена Александровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация –

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Защита состоится 05 июня 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.048.03 при ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России по адресу: 644099, Омск, ул. Ленина, д.12.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России и на сайте <https://omsk-osma.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д. м. н., доцент

Корпачева Ольга Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В России, как и в мире, травматизм является третьей по распространённости причиной смерти. Число пострадавших в результате травмы в России составляет около 10 миллионов в год. Главными причинами травм являются дорожно-транспортные происшествия (11-19%) и преднамеренные самоповреждения (12-18%), в том числе кататравмы (С.П. Миронов и соавт., 2019; Н.П. Кейзер, 2022). Частота механических повреждений грудной клетки в структуре травматизма мирного времени составляет около 10%. Наиболее тяжёлыми при травме грудной клетки являются повреждения сердца, в числе которых ушиб сердца признается одним из наиболее сложных в диагностике и лечении. Он встречается, по разным данным, у 8-76 % пациентов с травмой груди (М. Hanschen et al., 2015; J.M. Gao et al., 2020; E.V. Lieshout et al., 2021).

При огнестрельных ранениях груди с ушибом сердца доля летальных случаев варьирует от 30% до 70% в условиях стационара (И.М. Самохвалов и соавт, 2018). При авариях с участием автотранспорта травмы сердца являются одной из основных причин смерти пациентов в 45-76% случаев (В. Brewer et al., 2015). Достаточно высокая смертность пострадавших объясняется несовершенством патогенетической терапии, а также сочетанием ушиба сердца в 70-80% случаев с другими повреждениями, что отягощает состояние пострадавших (J.M. Gao et al., 2020; R. El-Andari et al., 2021). Неудовлетворительные результаты лечения могут объясняться, в числе других причин, недостаточным пониманием патогенеза патологии и, как следствие, недостаточной разработанностью тактики ведения и схем терапии пострадавших с тупой травмой груди.

Степень разработанности темы исследования. Ушиб сердца достаточно хорошо изучен с клинических, патоморфологических и судебно-медицинских позиций (Н.Н. Малиновский и соавт., 1979; С.В. Савченко и соавт., 2016; В.П. Новоселов и соавт., 2021; A. Ghalem et al., 2017). При этом большая часть работ по патогенезу ушиба сердца касается механизмов повреждения миокарда и расстройств центральной гемодинамики (О.В. Корпачева и соавт., 2008; В.П. Новоселов и соавт., 2021; M. Kalbitz et al., 2017; В. Elma et al., 2022), тогда как процессы адаптации организма при ушибе сердца системно не изучались. В литературе встречаются трактовки отдельных феноменов патогенеза ушиба сердца как имеющих адаптивное значение. В частности, как адаптивное расценивается преобладание парасимпатических влияний на сердечную деятельность с развитием синусовой брадикардии в посттравматическом периоде ушиба сердца (О.В. Корпачева, 2007). Экспериментальные данные о роли оксидативного стресса в повреждении тонкой кишки и печени при ушибе сердца косвенно свидетельствуют об адаптивном значении антиоксидантных систем при тупой травме сердца (В.С. Вербицкая и соавт., 2014).

Представления о роли стресса в достижении организмом адаптации, сформированные на основе фундаментальных представлений Г. Селье (Г. Селье 1960, 1985), исследований школы Ф.З. Меерсона (Ф.З. Меерсона и соавт., 1981, 1983, 1984, 1988, 1993), М. Г. Пшенниковой (М.Г. Пшенникова, 2000), К.В. Судакова (К.В. Судаков, 1981, 1982, 1997), были дополнены В.И. Кулинским и И.А. Ольховским, сформулировавшими экологическую теорию адаптации,

согласно которой в неблагоприятных условиях в организме человека и животных могут реализоваться две адаптационные стратегии – резистентная и толерантная (В.И. Кулинский, И.А. Ольховский, 1992). Исследование характера адаптационных процессов с определением стратегии адаптации организма проводилось на модели множественной скелетной травмы у кроликов (С.Н. Бочаров и соавт., 2013). Авторами установлена прямая связь между типом адаптивной стратегии и смертностью животных. Однако в упомянутом исследовании не была учтена индивидуальная стрессоустойчивость организма в ходе реализации той или иной стратегии адаптации, тогда как именно стресс-реакция обеспечивает адаптацию организма при действии любого стрессора, включая механическую травму.

Влияние реактивности организма на протекание тяжёлых патологических процессов изучалось на других животных моделях. В частности, описана взаимосвязь поведенческих характеристик крыс с характером течения посттравматического стрессового расстройства (В.Э. Цейликман и соавт., 2008; М.С. Лапшин и соавт., 2017; М. В. Кондашевская и соавт., 2017), чувствительностью к гипоксии (О. В. Кузина и соавт., 2018), показаны особенности течения постреанимационной болезни в зависимости от исходной чувствительности экспериментальных животных к гипоксии (Г.А. Байбурина и соавт., 2016). Характер и роль стратегии адаптации в патогенезе ушиба сердца с учетом устойчивости организма к стрессу не изучались.

Цель исследования: Определить характер адаптивной стратегии организма и целесообразность её фармакологической модуляции при экспериментальном ушибе сердца у крыс с различной исходной стрессоустойчивостью.

Задачи исследования:

1. Модифицировать методику ранжирования крыс по стрессоустойчивости.
2. Исследовать содержание в крови кортикостерона, глюкозы, триглицеридов, общего белка, альбуминов, лактата, оценить ректальную температуру тела у крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца.
3. Исследовать количественный и качественный состав лейкоцитов крови, рассчитать лейкоцитарные индексы у крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца.
4. Исследовать общую антиоксидантную способность и содержание восстановленного глутатиона в миокарде крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца.
5. Оценить влияние фармакологической модуляции стресс-ответа на гормонально-метаболический профиль, количественный и качественный состав лейкоцитов крови, лейкоцитарные индексы, общую антиоксидантную способность и содержание восстановленного глутатиона в миокарде крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца.

Научная новизна. Впервые в экспериментальном исследовании оценены адаптационные механизмы при тупой травме сердца с учётом индивидуальной стрессовой реактивности организма. Установлена важная роль стресс-реализующей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и стресс-лимитирующей опиатной систем в патогенезе ушиба сердца. Установлено, что в посттравматическом периоде

экспериментального ушиба сердца реализуется резистентная стратегия адаптации. Показано, что низкая исходная стрессоустойчивость организма ассоциирована с максимальной выраженностью метаболических сдвигов и тканевых реакций поврежденного миокарда в рамках резистентной стратегии адаптации, а также максимальной летальностью животных в первые сутки посттравматического периода.

Доказано, что фармакологическая модуляция стресс-ответа в виде ограничения активности стресс-реализующей системы путём блокады минералокортикоидных рецепторов (эплеренон) или повышения активности стресс-лимитирующей системы путём активации опиоидных рецепторов (даларгин) уменьшает выраженность стресс-ассоциированных гормонально-метаболических сдвигов, улучшает течение и исход тупой травмы сердца, особенно у особей с исходно низкой устойчивостью к стрессу.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Теоретическая значимость выполненного исследования заключается в углублении знаний о патогенезе ушиба сердца с позиций организма как биологической модели, приспособляющейся к действию стрессора, стремящейся восстановить гомеостаз и выжить, о механизмах приспособления в зависимости от индивидуальной реактивности и стрессоустойчивости. Подтверждена роль реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и опиатной систем в формировании исходной стрессоустойчивости организма.

Практическая значимость выполненного исследования заключается в доказанности влияния стрессоустойчивости организма на выраженность и направленность (адаптивная/дезадаптивная) стресс-ассоциированных нарушений гомеостаза в посттравматическом периоде ушиба сердца и необходимости учитывать эту характеристику индивида при выборе тактики ведения и схем терапии пациентов с тупой травмой груди. Предложенные, обоснованные и проверенные в эксперименте новые патогенетические подходы к коррекции стресс-ассоциированных изменений в посттравматическом периоде ушиба сердца с применением периферического агониста опиоидных рецепторов даларгина и селективного блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона могут служить базой для разработки клинического аспекта этого направления. Разработанная и апробированная модификация методики ранжирования крыс по стрессоустойчивости, апробированная методика расчета минимального объема выборки для оценки ассоциированного со стрессом паттерна изменений гомеостаза могут использоваться в практике экспериментальных исследований.

Методология и методы исследования. Объект исследования – системные и тканевые реакции адаптации в раннем посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца. Предмет исследования – влияние исходной стрессоустойчивости и фармакологической модуляции стресс-ответа на выраженность стресс-реализующих и стресс-лимитирующих реакций организма, на течение и исход экспериментального ушиба сердца. Гипотеза исследования – исходная стрессоустойчивость организма влияет на характер адаптивной стратегии, а фармакологическая модуляция стратегии адаптации может улучшить течение посттравматического периода ушиба сердца и его исход.

Животные ранжированы по стрессоустойчивости на низко-, средне- и высокоустойчивых к стрессу. Из каждой категории сформировано по три подгруппы

контрольной группы и трёх опытных групп: моделирование ушиба сердца, моделирование ушиба сердца в условиях применения даларгина, моделирование ушиба сердца в условиях применения эплеренона. С помощью лабораторных биохимических и гематологических методов определены паттерны изменений гормонально-метаболического профиля крови, количественного и качественного состава лейкоцитов крови, оксидативного статуса миокарда в каждой серии экспериментов. Лекарственные средства (агонист опиоидных рецепторов даларгин и блокатор минералокортикоидных рецепторов эплеренон) использовались: 1) в качестве средств фармакологической модуляции стресс-ответа; 2) в качестве патогенетического инструмента. Этот (2) методический прием применяется в патофизиологических исследованиях для косвенного подтверждения участия в патогенезе той или иной патологии патогенетических факторов, являющихся молекулярной мишенью лекарственных средств с известным механизмом действия и известной точкой приложения. Статистическая обработка результатов проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок.

Положения, выносимые на защиту:

1. В посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца реализуется резистентная стратегия адаптации независимо от исходной стрессоустойчивости организма. Наиболее выраженные изменения гормонально-метаболического профиля, системные признаки воспаления, истощения редокс-статуса повреждённого миокарда, а также летальность в первые сутки после травмы ассоциированы с низкой стрессоустойчивостью организма.

2. Фармакологическая модуляция стресс-ответа путем ограничения активности стресс-реализующей или активации стресс-лимитирующей систем не меняет принципиально характера адаптивной стратегии организма, однако улучшает течение и исход экспериментального ушиба сердца, наиболее значимо у особей с низкой стрессоустойчивостью.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов исследования обосновывается достаточным объёмом групп экспериментальных животных, превышающим вычисленный минимальный объём выборки, методически корректным дизайном исследования, адекватным цели и задачам исследования, выполнением лабораторных исследований на сертифицированном оборудовании, выбором приёмов статистического анализа с учётом вида данных и применением современного программного обеспечения.

Результаты выполненного исследования представлены на XXVII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2021» (Санкт-Петербург, 25-26 марта 2021 г.), XIX Всероссийской научно-практической конференции «Молодежь. Наука. Творчество» (Омск, 09-11 ноября 2021 г.), VIII Межвузовской научной сессии молодых учёных и студентов (г. Омск, 2022 г.), XIV Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 11-12 ноября 2022 г.).

Внедрение результатов исследования. Новые научные знания, полученные в исследовании, внедрены в учебный процесс в объёме образовательных программ дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология» (специалитет) кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Модифицированная

методика ранжирования крыс по стрессоустойчивости, методика расчёта минимального объёма выборки для оценки ассоциированного со стрессом паттерна изменений гормонально-метаболического профиля крови и оксидативного статуса миокарда внедрены в научную работу ЦНИЛ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором выполнены: анализ публикаций по теме диссертационного исследования, систематический литературный обзор, освоение экспериментальных методик, ранжирование животных по стрессоустойчивости, моделирование ушиба сердца, забор материала и подготовка образцов крови и тканей миокарда для биохимических и гематологических исследований, микроскопирование препаратов крови, статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов, подготовка к публикации печатных работ, вышедших в соавторстве, написание глав диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 172 страницах компьютерного текста, состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследования», выводов, заключения и списка литературы, который включает 251 источник, в том числе 132 иностранных. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 39 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика экспериментального материала и дизайн исследования. Эксперименты выполнены на 216 белых беспородных крысах массой 250-300 г., предварительно ранжированных по стрессоустойчивости при помощи поведенческих тестов «Открытое поле» и «Принудительное плавание с грузом». Исследования проводились на целостном организме, в плазме крови и гомогенатах сердец через 24 часа после моделирования ушиба сердца. Для оценки уровня стресс-реакции и метаболического статуса в посттравматическом периоде ушиба сердца в плазме крови определяли уровни кортикостерона, глюкозы, триглицеридов, общего белка, альбуминов, лактата. Для оценки выраженности воспаления как местного адаптационного синдрома определяли общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, ряд расчётных индексов. Для оценки окислительного стресса и редокс-статуса миокарда в гомогенатах сердец оценивали общую антиоксидантную способность и содержание восстановленного глутатиона. В качестве патогенетического инструмента, а также с целью фармакологической модуляции стратегии адаптации применяли (раздельно) агонист опиоидных рецепторов даларгин и селективный блокатор минералокортикоидных рецепторов эплеренон. Полученные данные подвергали статистической обработке. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Моделирование ушиба сердца. Ушиб сердца воспроизводили при помощи оригинального устройства, имитирующего удар грудной клетки о стойку руля в условиях дорожно-транспортного происшествия (патент РФ 37427). Модель позволяет точно дозировать силу удара (6,2-6,5 Н), при которой воспроизводится именно ушиб, а не иные варианты тупой травмы сердца и, следовательно, стандартизировать вид повреждения и тяжесть травмы.

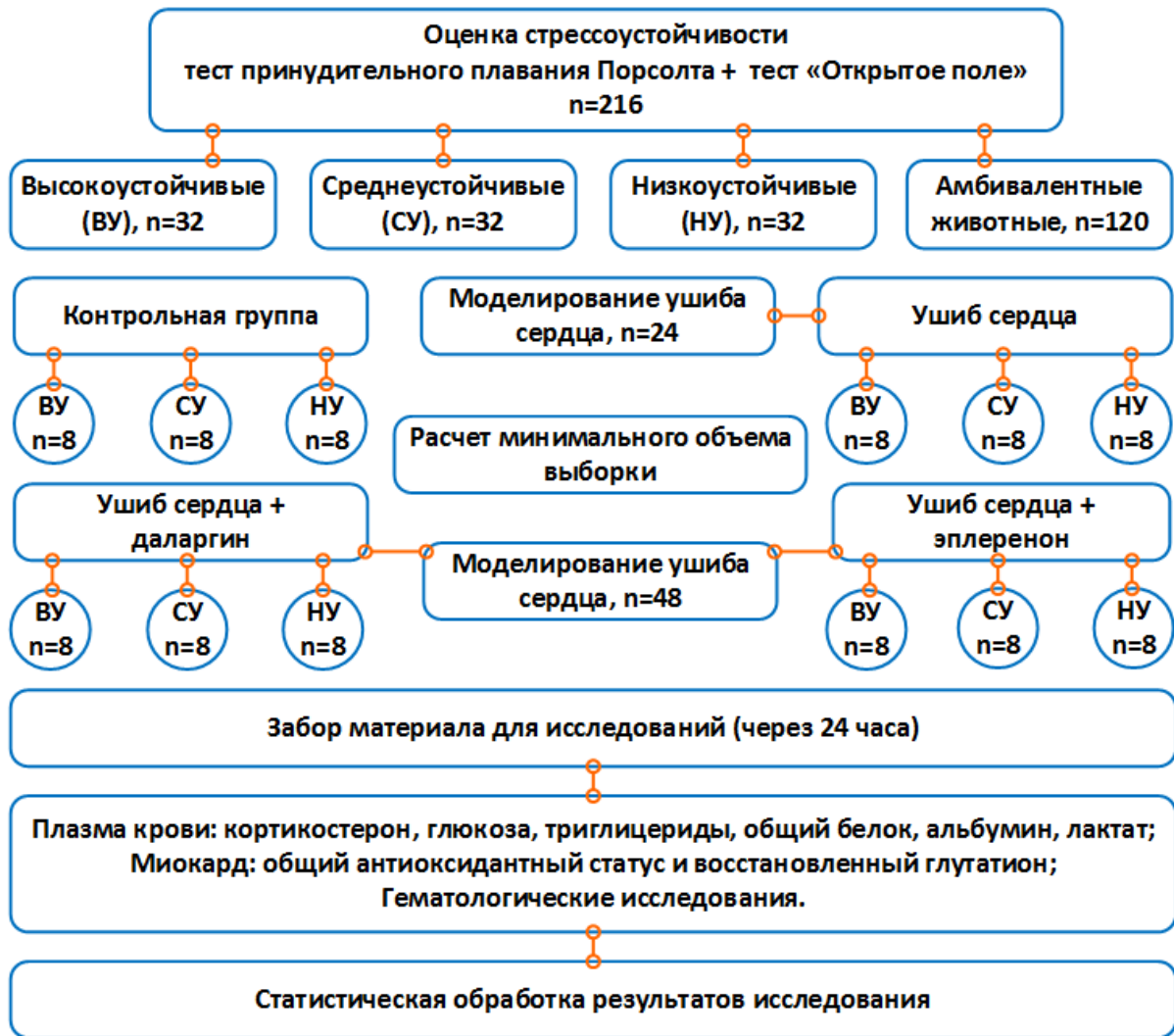


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Поведенческие тесты. Для оценки стрессоустойчивости крыс проводились поведенческие тесты: тест «Принудительное плавание» с грузом (ПП) в модификации (М.С. Зайцева и соавт., 2015) и тест «Открытое поле» (ОП). Тест «Открытое поле» проводился в течение 3 минут на круглой арене белого цвета разделённой на 37 секторов, с высотой борта 50 см. Фиксировали латентный период выхода из центра арены (ЛП); время замирания (ВЗ); горизонтальную двигательную активность (ГДА); вертикальную двигательную активность (ВДА). Итоговое ранжирование животных по стрессоустойчивости проводилось с учётом двух тестов на 3 группы: низкоустойчивые (НУ), высокоустойчивые (ВУ) и среднеустойчивые (СУ). Для эксперимента были отобраны крысы, показавшие идентичную характеристику стрессоустойчивости по результатам обоих испытаний.

Использованные фармакологические препараты. В качестве средства для наркоза использовался ветеринарный препарат Золетил 100 в дозе 30 мг/кг внутривенно. Даларгин вводился внутривенно в дозе 100 мкг/кг за 2 часа до введения животного в наркоз, непосредственно перед травмой и через 2 часа после моделирования ушиба сердца. Эплеренон вводился per os в дозе 100 мг/кг/сут на протяжении 10 дней, предшествующих моделированию ушиба сердца.

Расчет минимального необходимого объёма выборки проводился на основе собственных данных с помощью двух специализированных онлайн калькуляторов. Мощность была установлена на уровне 80%, уровень значимости – на уровне 0,05. Группами и подгруппами сравнения были контрольные и опытные животные с различной стрессоустойчивостью.

Лабораторные методы исследования. Общее количество лейкоцитов (ОКЛ), содержание лимфоцитов, гранулоцитов и средних клеток определяли на гематологическом анализаторе Mindray BC-3000Plus. Подсчёт лейкоцитарной формулы производили в препаратах крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Лейкоцитарную формулу использовали для дифференцировки гранулоцитов и расчёта лейкоцитарных индексов: индекса сдвига лейкоцитов крови по И.И. Яблчанскому (Т.Н. Зарипова, 2021); индекса напряжённости адаптации по Л.Х. Гаркави (В.В. Криштоп, 2016); индекса ядерного сдвига (В.Н. Гапонова, 2020); индекса иммунореактивности по Д.О. Иванову (Д.О. Иванов, 2005). Содержание в плазме крови глюкозы определяли глюкозооксидантным методом, содержание молочной кислоты, триглицеридов, альбуминов – энзиматическим колориметрическим методом, содержание общего белка – биуретовым методом при помощи тест-систем компании «Ольвекс» (Россия) на полуавтоматическом спектрофотометре Ломо-спектр. Содержание кортикостерона в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа при помощи тест-систем компании Cloud-Clone Corp (Китай) на фотометре для микропланшетов BIO RAD iMark. Для определения в миокарде восстановленного глутатиона (GSH) и общей антиоксидантной способности (ОАС) с использованием тест-системы компании Cloud-Clone Corp (Китай) ткань миокарда гомогенизировали и центрифугировали при сохранении температурного режима 4 °С. Биохимические исследования выполнены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета (зав. ЦНИЛ – к.м.н. Д.Г. Новиков, ст. науч. сотрудник – к.м.н. А.Н. Золотов).

Методы статистической обработки данных. Описательная статистика формировалась в программе MS Office Excel. Аналитическая статистика выполнялась в пакете программ IBM SPSS 23. Проверка соответствия распределения переменных нормальному проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Все данные имели ненормальное распределение. Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля. В качестве инструмента сравнения количественных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок. Для определения стрессоустойчивости животных в тесте ОП применен иерархический кластерный анализ методом внутригрупповой связи со стандартизацией показателей методом Z-оценки (А.А. Гостюхина, 2022).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Ранжирование экспериментальных животных по стрессоустойчивости на первом этапе исследования при помощи теста ПП с грузом и теста «Открытое поле» показало, что процент совпадений между результатами тестов слишком низкий, особенно в группе ВУ к стрессу животных (Рисунок 1а). В тесте ОП было замечено, что 48,5% крыс не возвращается в центр открытого поля, что оказывает существенное влияние на значение коэффициента стрессоустойчивости. По этой причине было принято решение заменить в расчётах время выхода в центр арены на время замираний (ВЗ) по ходу движения. Для

дальнейшего ранжирования был применён иерархический кластерный анализ методом внутригрупповой связи со стандартизацией данных методом Z-оценки (Рисунок 1б). Качество разделения на группы в тесте ОП по этой методике было подтверждено при помощи критерия Манна-Уитни для каждого показателя ($p < 0,05$). После ранжирования крыс по стрессоустойчивости было сформировано 4 группы животных: контрольная, моделирование ушиба сердца (УС), моделирование ушиба сердца в условиях применения агониста опиоидных рецепторов далагина (УСД) и моделирование ушиба сердца в условиях применения блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона (УСЭ). В каждой из 4 групп были представлены подгруппы ВУ, СУ и НУ к стрессу особей. Таким образом, в общей сложности было сформировано 12 подгрупп по 8 животных в каждой.

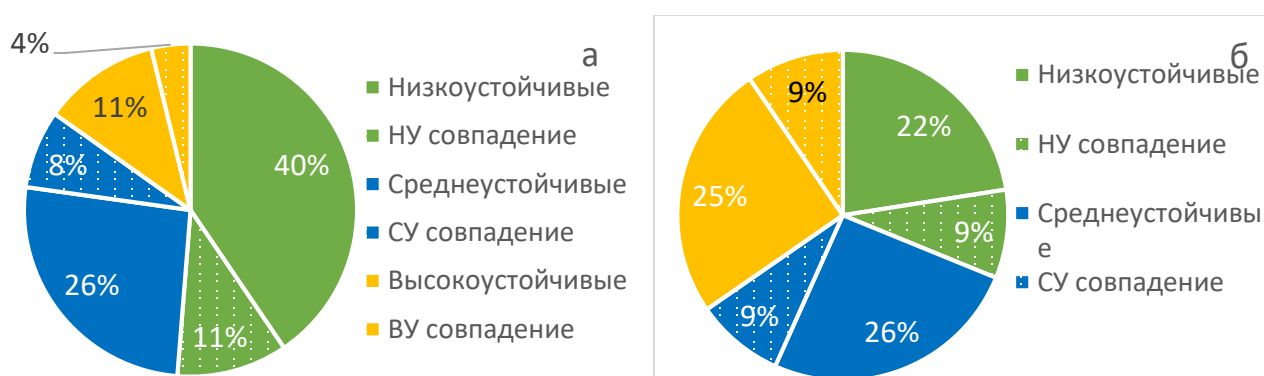


Рисунок 2 – Распределение животных (%) по стрессоустойчивости в тестах «Открытое поле» и «Принудительное плавание» на первом этапе исследования (а) и после модификации методики ранжирования (б). Зоны совпадения результатов двух тестов отмечены белыми точками на цветном фоне.

Расчёт минимального объёма выборки проводился по результатам собственных исследований. Для определения минимального размера выборки были рассчитаны медианы, средние значения и стандартные отклонения показателей в группах сравнения. На основе этих данных при помощи онлайн-калькуляторов был рассчитан минимальный объём выборки. Сравнивались контрольные и опытные подгруппы, а также проводилось исследование внутри опытной группы между подгруппами с различной стрессоустойчивостью по ключевым показателям (Таблица 1).

Таблица 1 – Расчётный размер выборки в контроле и опыте для каждой подгруппы крыс с различной стрессоустойчивостью по основным исследуемым показателям

Показатель	Минимальный размер выборки (число животных)
Кортикостерон (кровь)	5-7
Глюкоза (кровь)	4-8
Восстановленный глутатион (миокард)	6-11
Общая антиоксидантная способность (миокард)	8-11
Общее содержание лейкоцитов (кровь)	7-16
Содержание нейтрофилов (кровь)	6-12

Содержание субстратов биологического окисления, кортикостерона и лактата в плазме крови крыс. Для определения характера адаптивной стратегии организма в посттравматическом периоде ушиба сердца исследовали уровень кортикостерона, содержание субстратов окисления (глюкоза, общий белок, альбумины, триглицериды), лактата. Результаты представлены в таблице 2.

В контрольной группе между подгруппами с различной стрессоустойчивостью различий по исследованным показателям не было зарегистрировано. Содержание кортикостерона, триглицеридов и глюкозы было статистически значимо ($p < 0,01$) выше после моделирования ушиба сердца (УС) по сравнению с контролем. При этом более высокие уровни кортикостерона, триглицеридов и глюкозы отмечены у НУ к стрессу травмированных крыс по сравнению с ВУ и СУ травмированными особями. Уровень молочной кислоты, отражающий выраженность гипоксии, был выше ($p < 0,05$), чем в контроле, вне зависимости от стрессоустойчивости.

Животные, получавшие эплеренон перед моделированием ушиба сердца (УСЭ), показали статистически значимо ($p < 0,05$) более низкое содержание кортикостерона в крови по сравнению с группой травмированных животных без применения препарата (УС). В подгруппе ВУ к стрессу травмированных особей с применением эплеренона содержание триглицеридов и молочной кислоты было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже по сравнению с подгруппой ВУ травмированных животных без применения препарата. Уровень глюкозы значимо отличался ($p < 0,01$) у НУ травмированных животных, получавших эплеренон, от НУ животных без фармакологической коррекции. Наибольшее влияние на показатели, характеризующие обменные процессы, эплеренон оказывал в подгруппе крыс с высокой стрессоустойчивостью.

Травмированные животные, получавшие даларгин (УСД), продемонстрировали статистически значимо более низкие по сравнению с группами без фармакологического вмешательства уровни кортикостерона ($p < 0,01$), глюкозы ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,05$) и лактата ($p < 0,05$) в плазме крови вне зависимости от стрессоустойчивости. Внутригрупповое сравнение показало, что статистически значимые различия сохранились между ВУ и НУ к стрессу подгруппами.

Интегральным показателем интенсивности обмена веществ можно считать ректальную температуру. Выявлено статистически значимое повышение ректальной температуры у НУ травмированных крыс по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), а также по сравнению с травмированными СУ ($p < 0,05$) и ВУ ($p < 0,05$) к стрессу животными. Влияние даларгина и эплеренона на ректальную температуру тела отмечено в подгруппе НУ к стрессу крыс по сравнению с группой травмированных животных без фармакологического вмешательства ($p < 0,01$).

Редокс-статус миокарда крыс. Для оценки антиоксидантного статуса миокарда в посттравматическом периоде ушиба сердца в супернатанте гомогенатов миокарда определяли содержание восстановленного глутатиона (GSH) и общую антиоксидантную способность (ОАС) (Рисунок 3). Содержание восстановленного глутатиона статистически значимо снижалось у всех животных, подвергшихся тупой травме сердца (УС). Внутригрупповое сравнение травмированных животных выявило статистически значимые различия между животными с различной стрессоустойчивостью: ВУ к стрессу животные имели более высокие уровни GSH в ткани миокарда в сравнении с СУ и НУ особями. Показатель ОАС ткани миокарда показал схожую с GSH тенденцию. Снижение

содержания антиоксидантов через 24 часа после травмы свидетельствует о развитии оксидативного стресса в повреждённом миокарде. Применение эплеренона позволило в определённой мере поддержать состояние антиоксидантных систем травмированного миокарда – в подгруппах НУ и СУ к стрессу травмированных крыс (УСЭ) отмечалось менее значительное ($p < 0,05$) снижение содержания антиоксидантов по сравнению с животными, не получавшими эплеренон (УС). Применение даларгина также позволило поддержать уровень GSH и ОАС в миокарде крыс в посттравматическом периоде ушиба сердца в подгруппе НУ к стрессу особей по сравнению группой без использования фармакологического агента.

Таблица 2 – Содержание кортикостерона, глюкозы, триглицеридов, молочной кислоты в плазме крови крыс с низкой (НУ), средней (СУ) и высокой (ВУ) устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца (УС), в условиях применения эплеренона (УСЭ) и даларгина (УСД) [Ме (LQ; HQ)]

Аналиты Группы	Кортикостерон, нг/мл	Глюкоза, ммоль/л	Молочная кислота, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
Контроль НУ	34,4 (32,0; 39,3)	6,7 (6,0; 7,1)	5,1 (4,3; 6,3)	1,2 (0,8; 1,6)
Контроль СУ	34,2 (17,9; 0,1)	6,6 (6,0; 7,9)	5,0 (4,2; 6,0)	1,4 (1,0; 1,5)
Контроль ВУ	33,1 (28,5; 36,3)	6,5 (5,6; 6,9)	5,1 (4,5; 6,5)	1,1 (0,7; 1,5)
УС НУ	190,1 (180,1; 194,1) к***	13,5 (12,5; 14,1) к***	10,3 (7,6; 10,8) к**	4,6 (3,7; 5,2) к***
УС СУ	165,9 (159,4; 178,4) к*** н*	12,2 (10,6; 12,6) к*** н*	8,2 (7,0; 9,5) к***	2,5 (2,1; 3,3) к*** н**
УС ВУ	120,5 (110,5; 130,4) к*** н** с**	9,4 (8,2; 9,6) к** н*** с**	8,1 (6,8; 9,2) к*	2,6 (2,1; 3,8) к*** н*
УСЭ НУ	163,1 (142,3; 172,9) к** у*	11,6 (11,1; 12,5) к*** у*	7,8 (7,6; 8,3) к***	3,9 (3,5; 4,1) к***
УСЭ СУ	129,3 (127,3; 137,4) к** у** д**	10,6 (10,1; 11,1) к** д**	6,8 (6,2; 7,1) к** у* н**	2,2 (1,8; 2,5) к** н**
УСЭ ВУ	102,71 (100,8; 115,6) к** н** с** д**	9,1 (8,2; 9,6) к** с** н** д*	6,6 (5,7; 6,8) к* у* н**	1,5 (1,4; 2,3) к* н*** у*
УСД НУ	134,92 (129,9; 160,4) к*** у**	10,3 (9,2; 11,3) к*** у**	7,4 (6,4; 7,8) к* у*	2,9 (1,9; 3,9) к** у*
УСД СУ	88,62 (72,3; 94,9) к*** у*** н**	8,96 (8,6; 9,5) к* у** н*	6,39 (5,1; 7,1) у*	1,6 (1,3; 1,9) у* н*
УСД ВУ	89,36 (77,2; 93,8) к*** у** н**	7,35 (6,5; 8,7) у* н** с*	5,26 (4,2; 6,6) у*	1,59 (1,1; 2,1) у** н*

Примечание. к*, к**, к*** – наличие статистически значимых различий по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$; 0,01 и 0,001 соответственно); н*, н** – наличие статистически значимых различий по отношению к группе с низкой стрессоустойчивостью ($p < 0,05$ и 0,01 соответственно); с* – наличие статистически значимых различий по отношению к группе со средней стрессоустойчивостью ($p < 0,05$); у*, у**, у*** – наличие статистически значимых различий по отношению к группе с ушибом сердца ($p < 0,05$; 0,01 и 0,001 соответственно).

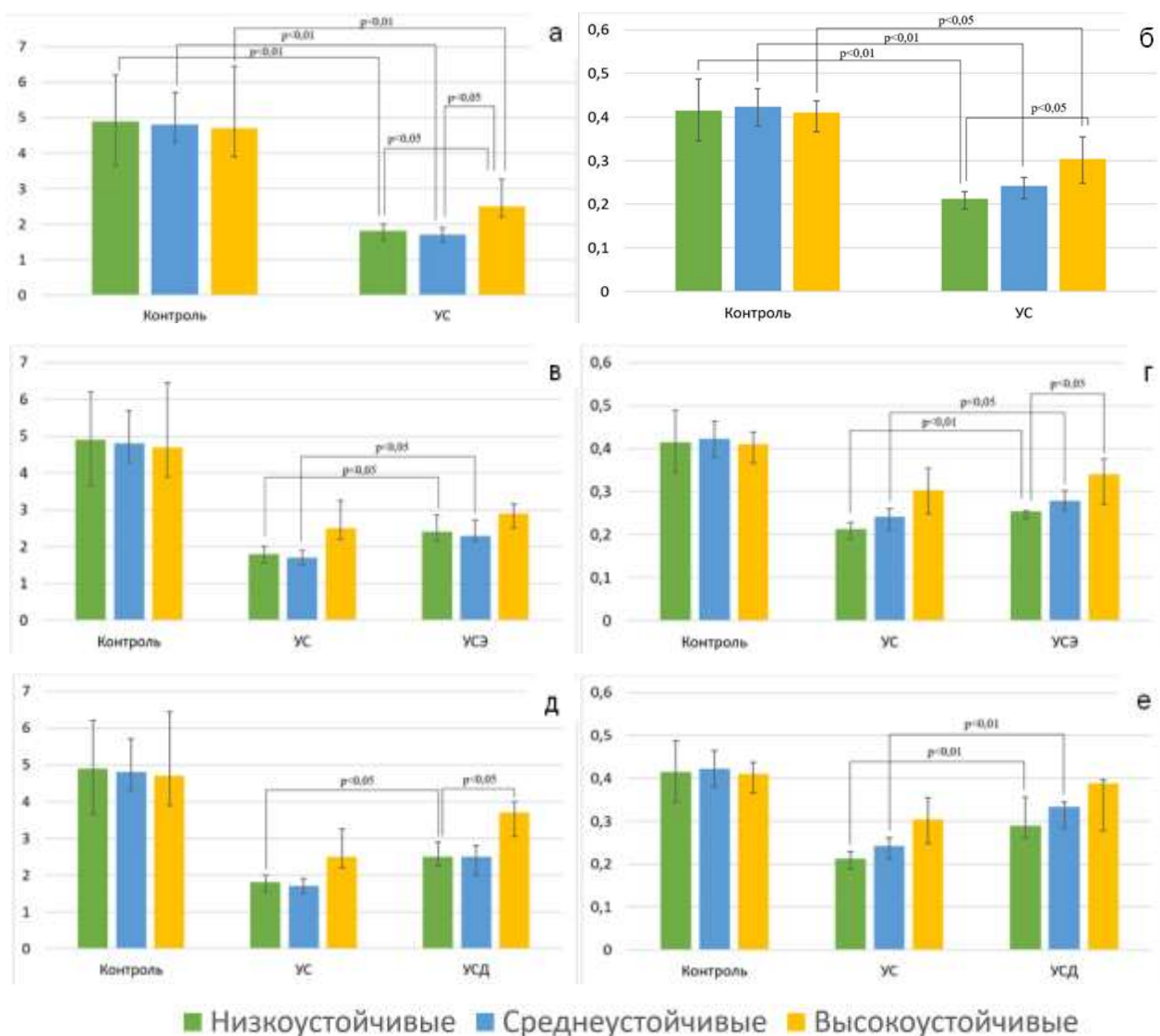


Рисунок 3 – Значения общей антиоксидантной способности (ОАС, ммоль/мл) (а, в, д) и восстановленного глутатиона (GSH, мкг/мл) (б, г, е) в гомогенатах миокарда крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 ч после моделирования ушиба сердца (УС) в условиях применения эплеренона (УСЭ), даларгина (УСД)

Реакция системы крови. Показатели белой крови животных сравниваемых групп и подгрупп представлены в таблице 3. Общее количество лейкоцитов (ОКЛ) крови через 24 часа после моделирования ушиба сердца было статистически значимо выше у животных с низкой и средней стрессоустойчивостью по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Абсолютные значения содержания лимфоцитов и моноцитов не показали статистически значимых различий между сравниваемыми группами, в связи с чем данные не приведены. При сравнении абсолютных значений содержания нейтрофильных лейкоцитов крови крыс выявлено статистически значимое повышение содержания сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов в опытных группах травмированных животных (УС) по сравнению с контрольными ($p < 0,01$). Изменения этих показателей отмечены также при внутригрупповом сравнении животных с различной стрессоустойчивостью: они были выше у СУ и НУ к стрессу животных по сравнению с ВУ ($p < 0,01$). Содержание эозинофилов снизилось ($p < 0,05$) у всех животных, перенёсших ушиб сердца, при этом у НУ к стрессу особей эти изменения были более выражены, чем у ВУ ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Содержание (10^9л^{-1}) лейкоцитов в крови крыс с низкой (НУ), средней (СУ) и высокой (ВУ) устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца (УС) в условиях применения эплеренона (УСЭ) и даларгина (УСД) [Ме (LQ; HQ)]

Аналиты Группы	Общее количество лейкоцитов	Нейтрофилы зрелые	Нейтрофилы палочкоядерные	Эозинофилы
Контроль НУ	11,35 (10,1; 12,92)	2,30 (1,97; 2,89)	0,20 (0,12; 0,28)	0,29 (0,18; 0,38)
Контроль СУ	11,50 (10,20; 12,53)	2,37 (1,99; 2,95)	0,26 (0,20; 0,40)	0,28 (0,21; 0,40)
Контроль ВУ	11,05 (9,20; 12,60)	2,47 (1,89; 2,63)	0,20 (0,15; 0,29)	0,23 (0,18; 0,33)
УС НУ	16,50 (14,78; 17,65) k^{***}	6,32 (5,20; 7,23) k^{***}	1,68 (1,06; 2,13) k^{***}	0,06 (0; 0,14) k^{**}
УС СУ	16,3 (13,00; 16,95) k^{**}	5,03 (4,40; 6,36) k^{***}	1,19 (0,87; 1,48) k^{**}	0,13 (0,07; 0,16) k^{**}
УС ВУ	13,3 (11,10; 14,73)	3,86 (2,94; 4,21) $k^{**} n^{**} c^{**}$	0,55 (0,4; 0,83) $n^{**} c^{*} k^{**}$	0,14 (0,13; 0,16) $k^{*} n^{*}$
УСЭ НУ	13,30 (10,0; 14,5) y^{**}	4,15 (3,29; 4,48) $k^{**} y^{**}$	0,79 (0,64; 1,23) $k^{***} y^{**}$	0,16 (0,13; 0,19) k^{*}
УСЭ СУ	12,5 (10,9; 13,73) y^{*}	4,06 (3,41; 4,50) $k^{**} y^{**}$	0,89 (0,81; 0,97) k^{**}	0,21 (0,12; 0,31) y^{*}
УСЭ ВУ	10,35 (9,55; 11,73) $y^{*} c^{*}$	2,49 (2,16; 2,74) $n^{**} c^{**} y^{**}$	0,32 (0,21; 0,36) $n^{**} c^{**} y^{**}$	0,21 (0,17; 0,28)
УСД НУ	12,0 (10,4; 13,68) y^{**}	3,09 (2,63; 3,91) y^{***}	0,83 (0,45; 1,12) $k^{***} y^{**}$	0,16 (0,13; 0,21) k^{*}
УСД СУ	12,5 (11,0; 13,08)	3,15 (2,57; 3,59) y^{**}	0,55 (0,33; 0,69) $k^{**} y^{**}$	0,25 (0,12; 0,36) y^{*}
УСД ВУ	11,6 (10,75; 13,15)	1,81 (1,77; 3,05) $y^{**} n^{*}$	0,29 (0,22; 0,39) $n^{**} c^{*} y^{*}$	0,23 (0,2; 0,38) $n^{*} y^{*}$

Примечание. k^{*} , k^{**} , k^{***} – наличие статистически значимых различий по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$; 0,01 и 0,001 соответственно); n^{*} , n^{**} – наличие статистически значимых различий по отношению к группе с низкой стрессоустойчивостью ($p < 0,05$ и 0,01 соответственно); c^{*} – наличие статистически значимых различий по отношению к группе со средней стрессоустойчивостью ($p < 0,05$); y^{*} ; y^{**} ; y^{***} – наличие статистически значимых различий по отношению к группе с ушибом сердца ($p < 0,05$; 0,01 и 0,001 соответственно).

Применение эплеренона (Таблица 3) оказывало влияние на общее количество лейкоцитов в крови травмированных крыс. Имело место снижение ОКЛ и сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,05$) во всех подгруппах животных, получавших эплеренон (УСЭ), по сравнению с соответствующими по стрессоустойчивости подгруппами без фармакологического вмешательства (УС). Содержание палочкоядерных нейтрофилов у НУ и СУ крыс опытной группы с применением эплеренона (УСЭ) было выше контрольных значений ($p < 0,01$) и ниже, чем в группе УС без фармакологической модуляции стресс-ответа. Травмированные животные СУ к стрессу подгруппы, получавшие эплеренон, показали более высокие ($p < 0,05$) значения содержания

эозинофилов крови по сравнению с травмированными СУ особями без применения препарата.

Применение даларгина в условиях экспериментального ушиба сердца (Таблица 3) также способствовало уменьшению системных проявлений воспаления, что выразилось в снижении ОКЛ, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов в группах НУ и СУ к стрессу животных ($p < 0,01$) по сравнению с группой без фармакологического вмешательства (УС). Содержание эозинофилов в группе травмированных ВУ и СУ к стрессу крыс было выше, чем в группе без фармакологической коррекции ($p < 0,05$), а ВУ к стрессу животные имели более высокие значения данного показателя по сравнению с НУ особями ($p < 0,05$).

Лейкоцитарные индексы. Результаты расчёта лейкоцитарных индексов (индекс напряженности адаптации, индекс иммунореактивности, индекс сдвига лейкоцитов, индекс ядерного сдвига) представлены в таблице 4.

Индекс напряженности адаптации, отражающий соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, показал статистически значимые различия у травмированных крыс без использования препаратов в сравнении с контрольными вне зависимости от устойчивости к стрессу. При этом ВУ к стрессу травмированные животные имели значительно более высокие, чем СУ и НУ особи, значения индекса. Значения индекса ядерного сдвига в группах травмированных животных были значимо выше по сравнению с контрольными. В группе травмированных животных различия этого показателя были достоверными между НУ и ВУ крысами.

Применение эплеренона изменило в меньшую сторону значения индекса напряженности адаптации в подгруппах НУ и ВУ к стрессу травмированных животных по сравнению с соответствующими по стрессоустойчивости подгруппами без применения препарата. В то же время значения индекса ядерного сдвига при использовании эплеренона не показали статистически значимых различий с контрольной и опытной группами без коррекции в подгруппах СУ и ВУ.

Применение даларгина обеспечило статистически значимое повышение индекса напряженности адаптации у травмированных животных (УСД) по сравнению с таковыми без фармакологического воздействия (УС) вне зависимости от их стрессоустойчивости. При этом отличия от контрольной группы сохранились лишь в подгруппе НУ к стрессу крыс. Значения индекса ядерного сдвига в условиях применения агониста опиоидных рецепторов не показали статистически значимых различий с контрольной группой и опытной группой без фармакологической модуляции в подгруппах СУ и ВУ к стрессу крыс. Индекс иммунореактивности продемонстрировал наиболее низкую информативность при сравнении исследуемых групп и подгрупп. Индекс сдвига лейкоцитов крови оказался близок по динамике к индексу напряженности адаптации.

Представленные результаты позволяют заключить, что прицельное фармакологическое воздействие на отдельные звенья стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем (путем фармакологического ограничения первой и активации второй) не меняет принципиально стратегии адаптации организма в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца, однако обеспечивает уменьшение выраженности стресс-ассоциированных системных гормонально-метаболических сдвигов и оксидативного стресса в поврежденном миокарде.

Таблица 4 – Значения лейкоцитарных индексов у крыс с низкой (НУ), средней (СУ) и высокой (ВУ) устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца (УС) в условиях применения эплеренона (УСЭ) и даларгина (УСД) [Me (LQ; HQ)]

Индексы Группы	Индекс напряженности адаптации	Индекс ядерного сдвига	Индекс иммунореактивно сти	Индекс сдвига лейкоцитов крови
Контроль НУ	3,33 (2,68; 4,18)	0,07 (0,06; 0,1)	17,33 (13,9; 27,25)	0,34 (0,29; 0,45)
Контроль СУ	3,05 (2,56; 3,97)	0,13 (0,06; 0,16)	17,75 (15,0; 22,33)	0,36 (0,33; 0,48)
Контроль ВУ	3,14 (2,77; 3,66)	0,08 (0,07; 0,11)	21,33(12,70;35,38)	0,36 (0,33; 0,4)
УС НУ	1,27 (0,94; 1,92) к***	0,27 (0,18; 0,37) к**	28,0 (19,50; 43,25) к*	0,92 (0,67; 1,43) к**
УС СУ	1,41 (1,22; 1,99) к***	0,21 (0,18; 0,26) к*	24,8 (22,83; 30,63)	0,89 (0,63; 1,0) к**
УС ВУ	2,55 (1,83; 2,61) к*** н** с*	0,18 (0,12; 0,2) к* н*	21,95 (13,09; 9,63)	0,47 (0,42; 0,65) к** н** с*
УСЭ НУ	1,93 (1,70; 2,04) к** у* д*	0,24 (0,18; 0,29) к**	20,83 (17,13;37,5)	0,65 (0,61; 0,67) к*** у*
УСЭ СУ	1,97 (1,55; 2,05) к** д*	0,23 (0,18; 0,28) к*	28,0 (23,25; 59,0) к*	0,64 (0,59; 0,76) к**
УСЭ ВУ	2,70 (2,38; 3,29) у* н** с**	0,11 (0,08; 0,13) н** с**	24,67(21,38;33,13)	0,43 (0,34; 0,48) у* н** с**
УСД НУ	2,54 (2,13; 2,68) к* у**	0,21 (0,19; 0,36) к**	22,67(19,63;40,25)	0,49(0,44; 0,59) к** у**
УСД СУ	2,47 (2,07; 3,03) у*	0,2 (0,11; 0,24)	28,0 (22,83; 44,38) к*	0,47 (0,39; 0,57) у*
УСД ВУ	3,35 (2,58; 4,93) у* н*	0,12 (0,11; 0,13) н*	24,83(14,68;33,13)	0,35 (0,25; 0,45) у* н**

Примечание. к*; к**; к*** – наличие статистически значимых различий по отношению к контрольной группе (p<0,05; 0,01 и 0,001 соответственно); н*; н** – наличие статистически значимых различий по отношению к группе с низким уровнем устойчивости к стрессу (p<0,05 и 0,01 соответственно); с* – наличие статистически значимых различий по отношению к группе со средним уровнем устойчивости к стрессу (p<0,05); у* – наличие статистически значимых различий по отношению к группе с ушибом сердца (p<0,05)

Летальность экспериментальных животных служила интегральным показателем тяжести течения посттравматического периода экспериментального ушиба сердца. Всего в посттравматическом периоде ушиба сердца погибло 5 крыс, что составило 4,9% общего числа животных, принявших участие во втором этапе эксперимента. Летальность экспериментальных животных составила в контрольной группе 0%, в группе с моделированием ушиба сердца без фармакологического воздействия (УС) – 11%, в группе с моделированием ушиба сердца и применением даларгина (УСД) – 0%, в группе с моделированием ушиба сердца и применением эплеренона (УСЭ) – 7%. При этом летальные исходы зарегистрированы только у СУ и НУ к стрессу животных.

На рисунке 4 представлена схема патогенеза ушиба сердца, основанная на данных литературы, результатах исследований, выполненных ранее на кафедре патофизиологии, и собственных данных.

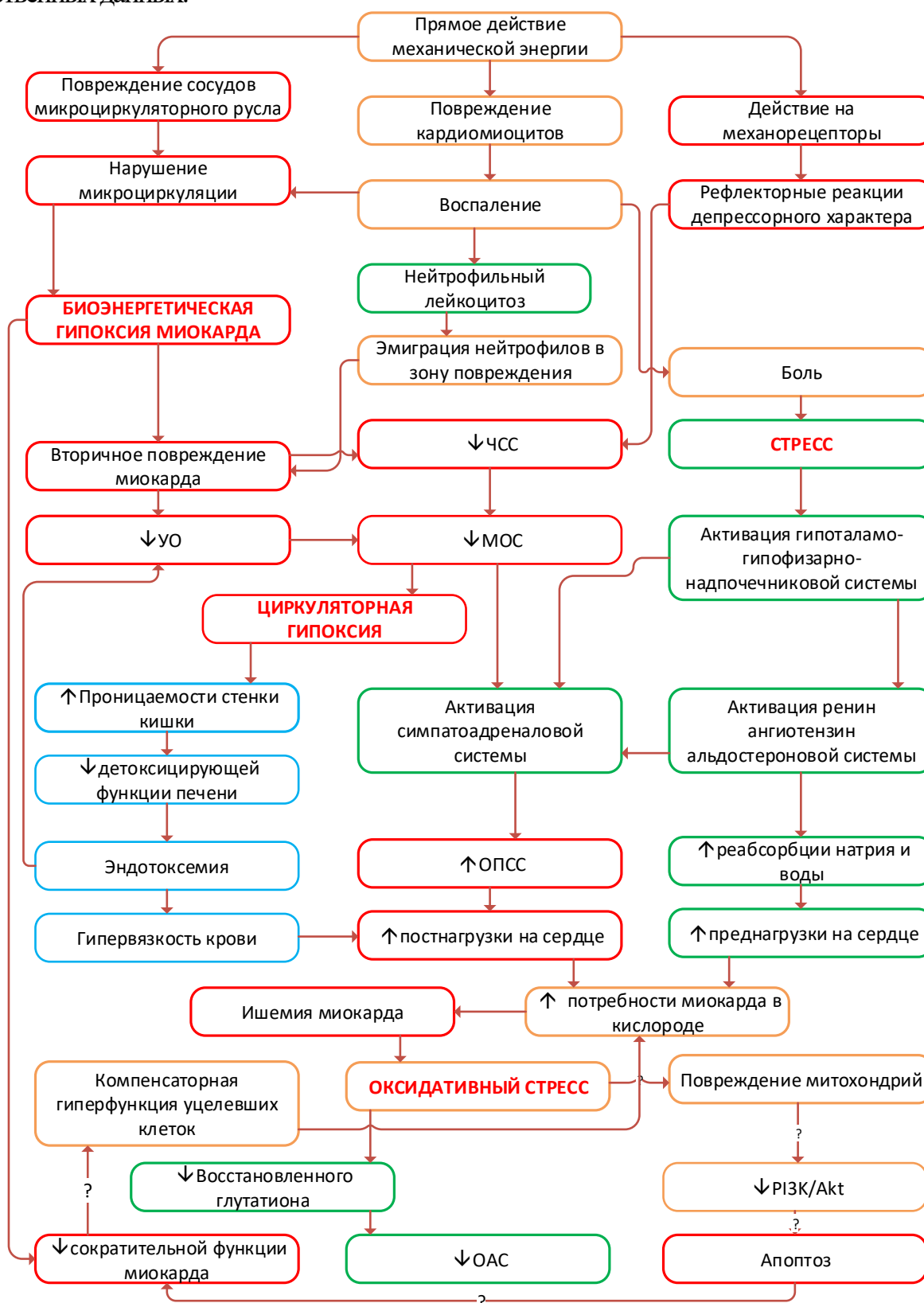


Рисунок 4 – Блок-схема патогенеза ушиба сердца по данным литературы и результатам собственного исследования (выделено зеленым)

На рисунке 5 представлены точки приложения даларгина и эплеренона при экспериментальном ушибе сердца.

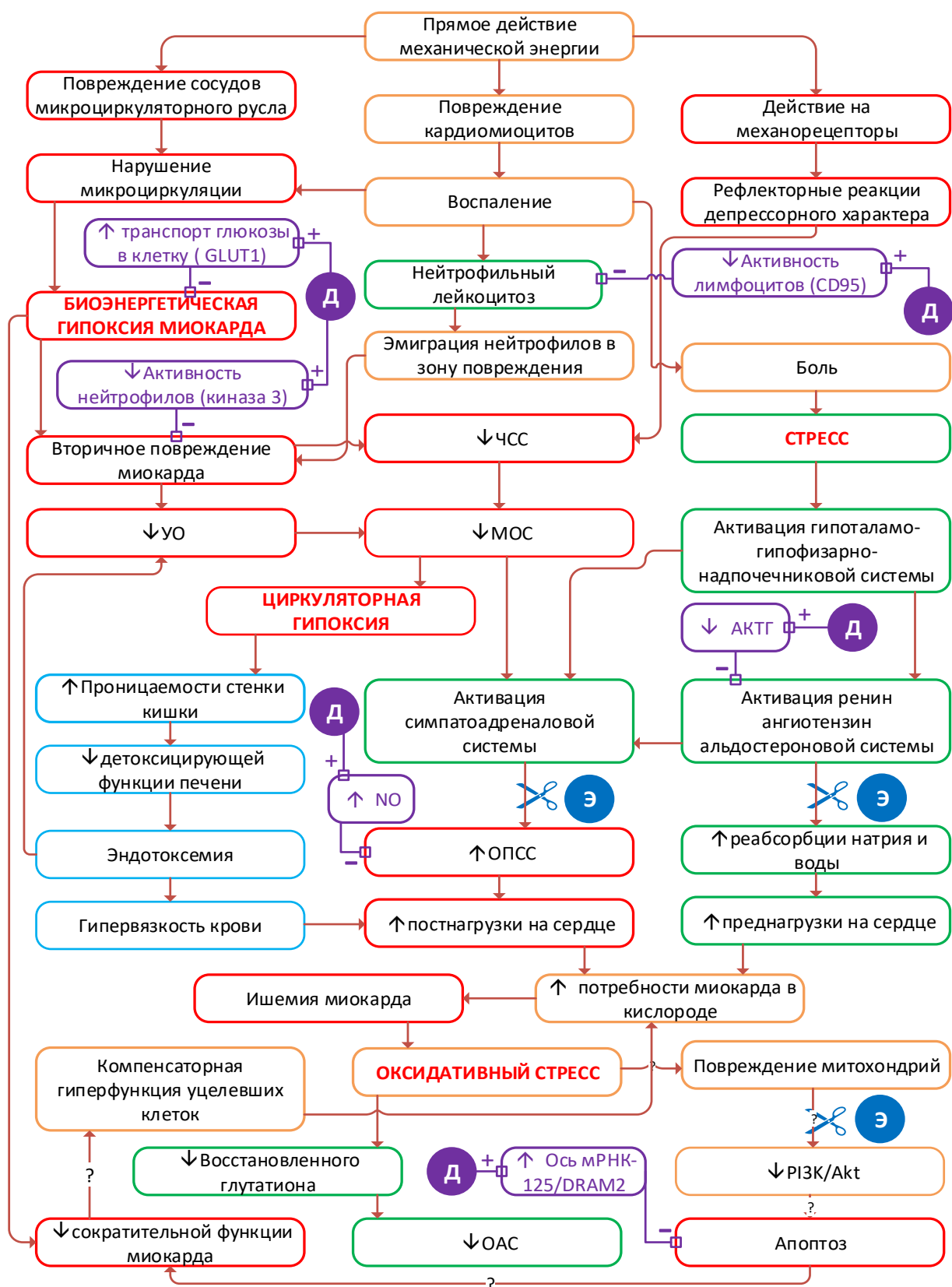


Рисунок 5 – Точки приложения даларгина и эплеренона при экспериментальном ушибе сердца

Обобщая результаты сравнения исследуемых показателей животных с различной стрессоустойчивостью при естественном течении ушиба сердца и в условиях фармакологической модуляции стресс-ответа, можно констатировать, что в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца реализуется резистентная стратегия адаптации. Это выражается в повышении содержания в крови стресс-реализующего гормона кортизола и субстратов биологического окисления, истощении антиоксидантной стресс-лимитирующей системы в ткани миокарда и реакцией системы крови, характерной для воспаления.

Характер стратегии адаптации не меняется в зависимости от исходной стрессоустойчивости животных, определённой при помощи поведенческих тестов. Однако выраженность метаболических сдвигов и тканевых реакций повреждённого миокарда в рамках резистентной стратегии адаптации неодинакова у особей с различной исходной стрессоустойчивостью. Статистически значимые различия выявлены по большинству исследованных показателей между подгруппами с различной стрессоустойчивостью. При этом максимальные отклонения исследованных показателей от контрольных значений и наибольшая летальность в первые сутки посттравматического периода были присущи животным, имевшим низкую исходную стрессоустойчивость в поведенческих тестах. Иными словами, низкая стрессоустойчивость ассоциирована с максимальными сдвигами гомеостаза и менее благоприятным течением посттравматического периода. Вероятно, низкая стрессоустойчивость сопряжена с относительно более высокой реактивностью стресс-реализующей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Последнее, в свою очередь, может вносить вклад во вторичное повреждение сердца за счёт гемодинамических эффектов катехоламинов и минералокортикоидов, обуславливающих перегрузку сердца сопротивлением и объёмом, а также за счёт усиления выраженности оксидативного стресса ткани миокарда и истощения системы его антиоксидантной защиты.

Эффективное применение агониста опиоидных рецепторов даларгина и блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона в качестве патогенетического инструмента позволило продемонстрировать важную роль стресс-реализующей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и стресс-лимитирующей опиатной системы в патогенезе ушиба сердца, а также сделать предположение о роли реактивности этих систем в формировании исходной стрессоустойчивости организма.

Оценка возможности управления адаптационными процессами в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца при помощи фармакологических средств позволила заключить, что фармакологическая модуляция стресс-ответа путем ограничения активности стресс-реализующей системы (инструмент – эплеренон) или повышения активности стресс-лимитирующей системы (инструмент – даларгин) улучшает течение и исход тупой травмы сердца. Оба препарата при раздельном их применении оказали влияние на большинство исследованных показателей, включая интегральный показатель летальности в посттравматическом периоде ушиба сердца. Процент летальных исходов в условиях применения эплеренона существенно снизился, а в условиях применения даларгина летальных исходов не было. При этом вопрос о целесообразности фармакологической модуляции резистентной стратегии адаптации в сторону толерантной путем ограничения влияния стресс-реализующих систем в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца однозначно

положительно решается только в отношении животных с исходно низким уровнем стрессоустойчивости, т.е. при значительной выраженности стресс-ассоциированных гормонально-метаболических сдвигов.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная модификация методики ранжирования крыс по стрессоустойчивости с использованием тестов «Принудительное плавание» и «Открытое поле» позволяет осуществлять отбор особей с максимальными различиями по устойчивости к стрессу.

2. Стресс-ассоциированные изменения гормонально-метаболического профиля (кортизол, глюкоза, общий белок, альбумины, триглицериды, молочная кислота) через 24 часа посттравматического периода экспериментального ушиба сердца характерны для резистентной стратегии адаптации независимо от исходной стрессоустойчивости организма, однако выраженность нарушений гомеостаза находится в обратной зависимости от устойчивости к стрессу.

3. Изменения количественного и качественного состава лейкоцитов крови, расчётные лейкоцитарные индексы свидетельствуют о развитии воспаления в миокарде крыс через 24 часа посттравматического периода экспериментального ушиба сердца, наиболее выраженного у особей с низкой устойчивостью к стрессу.

4. Изменения общей антиоксидантной способности и содержания восстановленного глутатиона в ткани миокарда через 24 часа посттравматического периода экспериментального ушиба сердца свидетельствуют об истощении тканевой антиоксидантной системы, наиболее выраженном у особей с низкой устойчивостью к стрессу.

5. Фармакологическая модуляция стресс-ответа путем ограничения активности стресс-реализующей (эплеренон) или повышения активности стресс-лимитирующей (даларгин) систем не меняет характера адаптивной стратегии организма через 24 часа посттравматического периода экспериментального ушиба сердца, но улучшает гормонально-метаболический профиль, уменьшает выраженность воспаления, улучшает редокс-статус поврежденного миокарда и исход травмы, наиболее значимо – у крыс с низкой устойчивостью к стрессу.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях перечня ВАК

1. Приймак, А. Б. Нерешенные вопросы патогенеза ушиба сердца / А. Б. Приймак, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – № 2(44). – С. 66-72.

2. Стратегии адаптации при ушибе сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью / А. Б. Приймак, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов, Д. Г. Новиков // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 4(50). – С. 110-116.

3. Реакция системы крови в остром посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью / А. Б. Приймак, О. В. Корпачева, Н. И. Таран, А. Н. Золотов // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 1. – С. 91.

4. Роль агониста периферических опиатных рецепторов в патогенезе ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью / А. Б. Приймак, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов, Е. И. Ключникова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Т. 7, № 2. – С. 8-19.

5. Влияние блокады минералокортикоидных рецепторов на стратегию адаптации крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца / А. Б. Приймак, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов, Е. И. Ключникова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2022. – № 3(53). – С. 74-82.

6. Методика ранжирования крыс по стрессоустойчивости и определение объема выборки при экспериментальном ушибе сердца / А. Б. Приймак, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов, Е. И. Ключникова // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – С. 120.

Публикации в прочих изданиях

7. Приймак, А.Б. Методы оценки стрессоустойчивости животных в эксперименте / А.Б. Приймак // В книге: Актуальные проблемы биомедицины – 2021 : XXVII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием : сборник тезисов. Санкт-Петербург, 2021. – С. 95-96.

8. Приймак, А.Б. Сочетанное применение поведенческих тестов при оценке стрессоустойчивости лабораторных животных / А.Б. Приймак // В книге: Молодежь. Наука. Творчество. XIX Всероссийская научно-практическая конференция : сборник статей. Омск, 2021. – С. 60-64.

9. Приймак, А.Б. Влияние блокады минералокортикоидных рецепторов на стресс-ассоциированные показатели в посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью / А.Б. Приймак // В книге: Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. LXII-LXIII Международная научно-практическая конференция «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования»: сборник статей. Москва, 2022. – № 7-8(58). – С. 12-17.

10. Приймак, А.Б. Применение тестов «открытое поле» и «принудительное плавание» для определения стрессоустойчивости лабораторных крыс / А.Б. Приймак, А.А. Гайфуллин // В книге: Российская наука в современном мире. XLVIII международная научно-практическая конференция : сборник статей. Москва, 2022. – С. 17-19.

11. Приймак, А.Б. Влияние периферического агониста опиатных рецепторов на антиоксидантный статус миокарда крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца / А.Б. Приймак, О.В. Корпачева, Е.И. Ключникова // В книге: Жизнеобеспечение при критических состояниях. XXIV Всероссийская конференция с международным участием : сборник тезисов. Москва, 2022. С. 153-154.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ГДА – горизонтальная двигательная активность
- ВДА – вертикальная двигательная активность
- ВЗ – время замирания
- ЛП – латентный период выхода из центра арены
- ОАС – общая антиоксидантная способность
- ОКЛ – общее количество лейкоцитов
- ОП – тест «Открытое поле»
- ПП – тест «Принудительное плавание»
- GSH – восстановленный глутатион

**Приймак
Антон Борисович**

**СТРАТЕГИЯ АДАПТАЦИИ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УШИБА СЕРДЦА**

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск – 2023

Подписано в печать 28.03.2023
Формат 60 × 84 ¹/₁₆. Усл. печ. л. 1,0.
Способ печати оперативный
Тираж 100 экз.