

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС, ПЕРИСТАЛЬТИКИ КИШЕЧНИКА И МИКРОБИОЦЕНОЗА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ БАРБИТУРАТАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Н.С. Тропская^{1,2,*}, Е.А. Кислякова¹, И.Г. Вилкова¹, Ю.В. Гурман¹,
О.С. Кислицына¹, А.В. Жеребцов¹, Е.Н. Бородина¹, Т.В. Черненькая¹, Т.С. Попова¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
129090, Российская Федерация, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

²ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»
125993, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 4

После однократного введения высоких доз тиопентала натрия (85 мг/кг внутривенно) у животных в течение суток наблюдали отсутствие или ослабление рефлексов на уровнях спинного мозга, продолговатого мозга, моста и среднего мозга и коры больших полушарий. Отмечалась выраженная гипотермия, снижение частоты дыхания и нарушение его ритма, развивалась отчетливая тенденция к брадикардии. В 1–3-е сут. после введения тиопентала натрия наблюдалось восстановление частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, температуры тела, функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) на различных уровнях за исключением коры больших полушарий. В отдаленные сроки после введения тиопентала натрия до 21 сут. выявляли угнетение функционального состояния ЦНС на уровне коры больших полушарий головного мозга, нарушение координированной пропульсивной перистальтики тонкой кишки и микробиоценоза кишечника. Таким образом, при экспериментально моделируемом отравлении барбитуратами наблюдается не только угнетение функций ЦНС, но и значительные и длительные перестройки функционального состояния желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: тиопентал натрия, отравление, моторика кишечника, микробиота

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тропская Н.С., Кислякова Е.А., Вилкова И.Г., Гурман Ю.В., Кислицына О.С., Жеребцов А.В., Бородина Е.Н., Черненькая Т.В., Попова Т.С. Нарушения функционального состояния ЦНС, перистальтики кишечника и микробиоценоза при отравлении барбитуратами в эксперименте. *Биомедицина*. 2022;18(3):45–49. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-45-49>

Поступила 04.04.2022

Принята после доработки 18.04.2022

Опубликована 10.09.2022

DISORDERS IN THE FUNCTIONAL STATE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM, INTESTINAL PERISTALSIS AND MICROBIOCENOSIS IN EXPERIMENTAL BARBITURATE POISONING

Nataliya S. Tropskaya^{1,2,*}, Ekaterina A. Kislyakova¹, Irina G. Vilkova¹,
Yulia V. Gurman¹, Oksana S. Kislitsyna¹, Alexey V. Zerebtzov¹,
Yevgeniya N. Borodina¹, Tatyana V. Chernen'kaya¹, Tamara S. Popova¹

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department
129090, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3

²*Moscow Aviation Institute (National Research University)
125993, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe Highway, 4*

Following a single administration of sodium thiopental in high doses (85 mg/kg intraperitoneally), the animals demonstrated the absence or weakening of reflexes at the levels of the spinal cord, medulla oblongata, bridge and midbrain and cerebral cortex over the period of one day. Other signs included a pronounced hypothermia, a decrease in the respiratory rate and a violation of its rhythm, a distinct tendency to bradycardia. On days 1–3 after the administration of sodium thiopental, a restoration of the respiratory rate, heart rate, body temperature, and the functional state of the central nervous system at various levels was observed, with the exception of the cerebral cortex. In the long term, following the administration of sodium thiopental for up to 21 days, a depression of the functional state of the central nervous system at the level of the cerebral cortex, violation of coordinated propulsive peristalsis of the small intestine and intestinal microbiocenosis were detected. Hence, in experimentally simulated barbiturate poisoning, not only is the suppression of the functions of the central nervous system observed, but also significant and prolonged restructuring of the functional state of the gastrointestinal tract.

Keywords: sodium thiopental, poisoning, intestinal motility, microbiota

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tropkaya N.S., Kislyakova E.A., Vilkoval I.G., Gurman Y.V., Kislitsyna O.S., Zerebtzov A.V., Borodina Y.N., Chernen'kaya T.V., Popova T.S. Disorders in the Functional State of the Central Nervous System, Intestinal Peristalsis and Microbiocenosis in Experimental Barbiturate Poisoning. *Journal Biomed.* 2022;18(3):45–49. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-45-49>

Submitted 04.04.2022

Revised 18.04.2022

Published 10.09.2022

Введение

Отравления барбитуратами составляют не менее 20–25% всех случаев острых отравлений, с которыми пациенты поступают в специализированные токсикологические стационары. Барбитураты относятся к группе седативно-гипнотических препаратов. Механизм действия барбитуратов основан на усилении ГАМК-опосредованного синаптического торможения и продления времени открытия хлорных каналов, что приводит к снижению скорости протекания метаболических процессов головного мозга и угнетению активности сенсомоторной зоны коры и дыхательного центра [3]. Среди проявлений острых отравлений веществами этой группы необходимо выделить развитие коматозного состояния, нарушение дыхательной и сердечно-сосудистой систем, развитие токсической и гипоксической энцефалопатии, выраженные сдвиги метаболизма, формирование полиорганной недостаточности [3, 4]. Патогенетические

механизмы отдалённых последствий отравлений этими препаратами ещё не до конца изучены.

Целью работы явилось изучение развития неврологических изменений и функциональных нарушений кишечника при отравлении барбитуратами в эксперименте.

Материалы и методы

Исследования выполнены на крысах-самцах Wistar (n=54) массой тела 400–450 г в возрасте 12 мес. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Крысы адаптировались в течение 1 мес. в виварии. Все животные содержались в лаборатории в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 20–24 °С и влажности 45–65%, с режимом освещённости 12/12 (с 8⁰⁰ до 20⁰⁰ — свет, с 20⁰⁰ до 8⁰⁰ — сумеречное освещение).

Моделировались последствия острого отравления барбитуратами путём однократного введения тиопентала натрия (модель комы) в дозе 85 мг/кг массы животного внутривентриально [1].

Состояние животных, отравленных тиопенталом натрия, оценивалось в ранние сроки — через 1, 3, 6 и 24 ч, а также на поздние сроки — 2, 3, 7, 14, 21 и 28 сут. после введения токсиканта по клинической картине интоксикации (неврологические тесты) [2] и изменению витальных показателей (частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), ректальная температура).

Кроме того, на поздние сроки (2, 3, 7, 14, 21 и 28 сут.) после введения токсиканта проводили забор содержимого тощей (20 см за связкой Трейтца) и слепой кишки для бактериологического анализа, и в отдельных экспериментах проводили регистрацию электрической активности тонкой кишки с вживлённых электродов.

Данные представлялись в виде медианы и перцентилей. Для статистического анализа использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считались значения с $p < 0,05$.

Результаты исследований

В ранние сроки после введения высоких доз тиопентала натрия у животных наблюдали отсутствие или ослабление рефлексов на разных уровнях: спинного мозга (рефлекс отдёргивания хвоста), продолговатого мозга (аудиомоторная реакция, роговичный рефлекс, глоточный рефлекс), моста и среднего мозга (рефлексы переворачивания, зрачковые реакции) и коры больших полушарий (тесты для исследования равновесия). Животные принимали боковое положение. Отмечалась выраженная гипотермия, снижение ЧД и нарушение его ритма. У животных развивалась отчётливая тенденция к брадикардии.

Выход выживших животных из тиопенталовой комы (восстановление ритма и глу-

бины дыхательных движений с сохранением снижения ЧД, постепенное увеличение ЧСС, появление пароксизмов двигательной активности — движения хвоста и конечностей) на фоне сохраняющегося бокового положения отмечался через 6–7 ч.

В 1–3-е сут. после введения высоких доз тиопентала натрия наблюдалась нормализация температуры тела, восстановление ЧД и ЧСС, восстановление функционального состояния ЦНС на различных уровнях, за исключением коры больших полушарий. Необходимо отметить, что угнетение функционального состояния ЦНС на уровне коры головного мозга продолжалось до 21-х сут.

По данным электрофизиологических исследований, в фоновых записях у крыс регистрировался мигрирующий миоэлектрический комплекс (ММК), являющийся основным маркером электрической активности тонкой кишки в норме. После введения тиопентала натрия в ранние сроки и вплоть до 14-х сут. наблюдалось разрушение нормального ММК. Такие изменения свидетельствовали о значительных нарушениях координированной электрической спайковой активности. В последующие сроки наблюдения (21-е и 28-е сут.) происходила постепенная нормализация параметров электрической активности тонкой кишки.

В содержимом тощей и слепой кишки было оценено содержание различных видов микроорганизмов у интактных крыс и у животных после введения тиопентала натрия. У интактных животных в полостном содержимом и пристеночном слое тощей кишки отсутствовали или высеивались в незначительных титрах практически все виды изучаемых микроорганизмов. В содержимом слепой кишки, напротив, выявлены все изучаемые штаммы. По сравнению с интактными животными, у крыс после введения тиопентала натрия на 2-е сут. наблюдали снижение (на несколько порядков) численности *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.,

Lactobacillus spp. и *Bifidobacterium* spp. в содержимом слепой кишки. На 7-е и 14-е сут. численность микроорганизмов в содержимом слепой кишки практически восстанавливалась (за исключением *Staphylococcus* spp.), однако происходила восходящая миграция нормальных эубионтов и представителей условно-патогенной микрофлоры из слепой в верхние отделы тонкой кишки. На 21-е и 28-е сут. в полостном содержимом и пристеночном слое тощей кишки отсутствовали практически все виды изучаемых микроорганизмов. При этом в содержимом слепой кишки

численность нормальных эубионтов была значительно снижена. Таким образом, после введения тиопентала натрия в высоких дозах происходит перераспределение видового состава микрофлоры и изменение микробиоценоза кишечника.

Вывод

При экспериментально моделируемом отравлении барбитуратами наблюдается не только угнетение функций ЦНС, но и значительные и длительные перестройки функционального состояния пищеварительного тракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Макарова Н.В. Экспериментальная модель барбитуратной комы. *Токсикологический вестник*. 2010;4(103):21–25. [Basharin V.A., Grebenyuk A.N., Bonitenko E.Yu., Ivanov M.B., Makarova Eksperimental'naya model' barbituratnoj komy [Experimental model of barbiturate-induced coma]. *Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Review]*. 2010;4(103):21–25. (In Russian)].
2. Бонитенко Е.Ю., Головки А.И., Башарин В.А., Иванов М.Б., Петров А.Н., Макарова Н.В. Алгоритм экспериментального моделирования токсической комы у крыс. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2010;11:718–735. [Bonitenko E.Yu., Golovko A.I., Basharin V.A., Ivanov M.B., Petrov A.N., Makarova N.V. Algoritm eksperimental'nogo modelirovaniya toksicheskoj komy u krys [Algorithm of experimental modelling of the toxic coma at rats]. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2010;11:718–735. (In Russian)].
3. Кострова Т.А., Лисицкий Д.С., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Золотоверхая Е.А., Щепеткова К.М., Жилиева Е.Х., Зайцева М.А., Лапина Н.В., Степанов С.В. Исследование сочетанного действия тиопентала натрия и нарушения циркадианных ритмов на поведенческие реакции лабораторных животных. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2018;19(1):167–181. [Kostrova T.A., Lisitskiy D.S., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Zolotoverkhaya E.A., Shchepetkova K.M., Zhilyayeva E.Kh., Zaytseva M.A., Lapina N.V., Stepanov S.V. Issledovanie sochetannogo dejstviya tiopentala natriya i narusheniya cirkadiannykh ritmov na povedencheskie reakcii laboratornykh zhivotnykh [Investigation of the consistent action of thiopental sodium the infringement of circadian rhythms on behavioral reactions of laboratory animals]. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2018;19(1):167–181. (In Russian)].
4. Рейнюк В.Л., Шефер Т.В., Малаховский В.Н., Овсепьян Р.В., Ивницкий Ю.Ю. Гипераммониемия у крыс при барбитуратной коме. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007;143(3):308–311. [Rejnyuk V.L., Shefer T.V., Malahovskij V.N., Ovsep'yan, R.V., Ivnickij Yu.Yu. Giperammoniemiya u krys pri barbituratnoj kome [Hyperammonemia in rats with barbiturate coma]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007;143(3):308–311. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тропская Наталия Сергеевна*, д.б.н., ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;
e-mail: ntropskaya@mail.ru

Nataliya S. Tropskaya*, Dr. Sci. (Biol.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department; Moscow Aviation Institute (National Research University);
e-mail: ntropskaya@mail.ru

Кислякова Екатерина Александровна, к.б.н.,
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: kisliakovakatia@mail.ru

Ekaterina A. Kislyakova, Cand. Sci. (Biol.),
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency
Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: kisliakovakatia@mail.ru

Вилкова Ирина Геннадьевна, ГБУЗ «Научно-
исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: vilkovaig@yandex.ru

Irina G. Vilkova, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: vilkovaig@yandex.ru

Гурман Юлия Валерьевна, ГБУЗ «Научно-
исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: julka_gurman95@mail.ru

Yulia V. Gurman, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: julka_gurman95@mail.ru

Кислицына Оксана Сергеевна, ГБУЗ «Научно-
исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: calesco@mail.ru

Oksana S. Kislitsyna, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: calesco@mail.ru

Жеребцов Алексей Вячеславович, ГБУЗ
«Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: alxzherebtsov@phystech.edu

Alexey V. Zerebtzov, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: alxzherebtsov@phystech.edu

Бородина Евгения Никитична, ГБУЗ «Научно-
исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: Januaria@list.ru

Yevgeniya N. Borodina, N.V. Sklifosovsky
Research Institute for Emergency Medicine
of the Moscow Health Care Department;
e-mail: Januaria@list.ru

Черненькая Татьяна Витальевна, к.м.н., ГБУЗ
«Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Tatyana V. Chernen'kaya, Cand. Sci. (Med.),
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency
Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Попова Тамара Сергеевна, д.б.н., проф., ГБУЗ
«Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: popovanutr@mail.ru

Tamara S. Popova, Dr. Sci. (Biol.), Prof.,
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency
Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: popovanutr@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author