

რეზიუმე

რადონის ჰორმეზისი ჟანგვითი სტრესის პრედიქტორებსა და ეპიდემიოლოგიურ პათოგენეზში

¹მ.ნიკოლაიშვილი, ²ზ.ნანობაშვილი, ³ნ.მითავარი

ი. ბერიტაშვილის სახ. ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, რადიობიოლოგიის განყოფილება; ²ნეიროფიზიოლოგიის განყოფილება; ³თბილისის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, ცერებრული მიმოქცევისა და მეტაბოლიზმის განყოფილება, საქართველო

მრავალმა ექსპერიმენტულმა და კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ოქსიდაციური სტრესი (OS) მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ეპიდემიოლოგიის განვითარებაში. თავად ეპიდემიოლოგიური გულყრა გამოწვეულია OS-ით და ჰიპერმეტაბოლური მდგომარეობის ფონზე თავის ტვინში იწვევს რეაქტიული ჟანგბადის (ROS) ინტენსიურ წარმოქმნას. ამის მიზეზად თავის ტვინში ენერგეტიკული ბალანსის ცვლილება სახელდება. ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით ROS და ჟანგვითი სტრესის სხვა მარკერები თავის ტვინში კრუნხვების შემდეგ ფიქსირდება.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რადონიზირებული

წყალტუბოს წყლის ხანმოკლე 5-დღიანი ინგალაციის (5 წუთი) გავლენა კრუნხვითი-მოლოტკინას ხაზის ვირთაგვების ეპიდემიოლოგიურ მოდელზე და ოქსიდაციური სტრესის მარკერების ცვლილებების განსაზღვრა.

ექსპერიმენტულ შედეგებზე დაყრდნობით, რომელიც მიღებულია იყო ფორტომეტრიული ანალიტიკური სისტემის FRAS-5 საშუალებით, სისხლის პლაზმაში შესწავლილია ოქსიდაციური სტრესის პრედიქტორები; პლაზმის ანტიოქსიდანტური სიმპლავრის შესაფასებლად შესწავლილია PAT-ი, რეაქტიული ჟანგბადის მეტაბოლიტების ინდექსი, ოქსიდაციური სტრესის ბალანსის რისკის ინდექსი და ოქსიდაციური სტრესის ინდექსი. მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით ავტორები დაასკვნან, რომ წყალტუბოს წყლის ინჰალაციით ვითარდება ჰორმეზისის ეფექტი, რომელიც იწვევს თავის ტვინში ყველა ზემოწამოთვლილი ოქსიდაციური სტრესის მარკერების დადებით ცვლილებებს, რომლებიც მონაწილეობენ ოქსიდაციურ-დეგენერაციული პროცესების რეგულირებაში, რაც კლინიკურად ვლინდება ეპიდემიოლოგიური კრუნხვების შემცირებით. მოცემულ მონაცემებზე დაყრდნობით წყალტუბოს წყლის ინჰალაცია შეიძლება ჩაითვალოს კრუნხვითი ეფექტების მოხსნისა და მისი მკურნალობის ერთ-ერთ მეთოდად, რაც დასტურდება ექსპერიმენტული კვლევებით.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРФУЗИОННОГО ПОТОКА НАСОСОВ КРОВИ

Ходели Н.Г., Чхaidze З.А., Шенгелия О.С., Сонгулашвили Д.П., Инаури Н.А.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии, Грузия

Со дня внедрения в кардиохирургию (середина прошлого столетия) метода искусственного кровообращения, по сей день не прекращаются дискуссии о характере и значении искусственного потока крови. Приверженцы постоянного потока в качестве основного аргумента выдвигают наличие непрерывного, постоянного тока крови в микроциркуляторном русле, доказывая этим достаточность такого же потока в магистральных сосудах и указывая на простоту и дешевизну аппаратуры, создающей постоянный поток. Поэтому, во время перфузий отрицается необходимость обеспечения более сложной для воспроизведения и управления пульсовой волны искусственного потока [1,2,17,18]. Аргументы приверженцев пульсирующего потока основаны на филогенетически укоренившейся модуляции потока в крупных магистральных и преорганных артериях, создаваемого работой желудочков сердца и сохраняемого, хоть и с угасанием пульсовой волны, вплоть до артериол. Такая модуляция, раздражая сосудистые барорецепторы, поддерживает тонус магистральных и органных артерий во всем сосудистом древе и является предпосылкой поддержания нормального системного давления [3,4,7,9,11].

Наш подход к данному вопросу основывается на особенностях анатомии и физиологии сердечно-сосудистой системы и довольно просто интерпретируется. В организме генерацию кинетической энергии, придаваемой крово-

току, осуществляет миокард, функционирующий фазово в систоло-диастолическом цикле. Исходящие из сердца магистральные и проксимально расположенные артерии филогенетически адаптированы к характеру кровотока, создаваемого желудочками сердца, т.е. к циклическому функционированию. Многочисленными исследованиями доказана эволюционно сформированная нейро-гуморальная связь между сердцем и магистральными сосудами [10,12,13]. Данное обстоятельство при проведении искусственного кровообращения указывает на предпочтительность сохранения физиологического пульсирующего потока, создаваемого искусственным кровяным насосом в крупных ветвях артериального русла. Естественно, что в такой ситуации артерии будут получать адекватное барорецепторное раздражение, что теоретически должно исключать с их стороны развитие запредельных гемодинамических, а затем и метаболических ответов, влияющих на гомеостаз, таких как централизация кровообращения, нарушение органного кровотока, тканевая гипоперфузия, застойные процессы в микроциркуляторном русле, клеточное «голодание», накопление недоокисленных продуктов, буферные сдвиги.

Однако, создание насосов, конструктивно предназначенных для реализации пульсирующего потока, является технологически относительно сложной задачей и соответственно, более дорогой. Поэтому, идя по пути

наименьших затрат, исследователями решено использовать существующие, клинически уже апробированные кровяные насосы, добавив в систему управления функцию создания пульсовой волны. Такую функцию обрели клинически используемые насосы - роликовый и центрифужный [2,6,14,16]. В этих насосах пульсация достигается резким ускорением вращения крутящейся оси. При непосредственном подключении к сердечно-сосудистой системе пациента при увеличении потока крови по контуру с увеличением выброса в артериальное русло, во всех случаях увеличивается и насаживание жидкости в насос, т.е. создаются предпосылки коллабирования сосудов в венозном русле [7,8,14]. Исходя из вышеизложенного, в аппаратах искусственного кровообращения (АИК) перед этими насосами обычно размещают венозные резервуары. Трудно согласиться с мнением некоторых авторов [2,10,20] о безвредности и атравматичности такого режима перфузии, учитывая тот факт, что разговор идет о насосах, вращающихся в потоке. Суждение об атравматичности допустимо лишь в случаях равномерного, постоянного тока крови. Однако при пульсации возрастает травма форменных элементов крови, соответственно, и гемолиз. Следует заметить, что пульсовая кривая, характерная как для роликового, так и для центрифужного насосов отличается от нормальной пульсовой кривой, создаваемой желудочками нативного сердца. Таким образом, роликовый и центрифужный насосы конструктивно являются насосами постоянного тока и использование их в пульсирующем режиме нецелесообразно. С другой стороны, это клинически апробированные насосы, имеющие ряд значительных положительных характеристик:

- небольшой объем первичного заполнения;
- роликовый насос работает без расходомера и в системе его управления имеется возможность самостоятельного расчета объема кровотока;
- простота управления;
- относительная дешевизна.

Целью исследования явились разработка и создание прототипа клинического аппарата, трансформирующего поток насосов постоянного тока в пульсирующий, и обеспечивающего максимально приближенные к естественным гемодинамические характеристики.

Материал и методы. Для сохранения всех положительных свойств роликового и центрифужного насосов было решено не менять их конструкцию и систему управления, а исполнительное устройство пульсатора вынести в конечную точку циркуляционной схемы АИК, расположив его после артериального фильтра (Рис. 1).

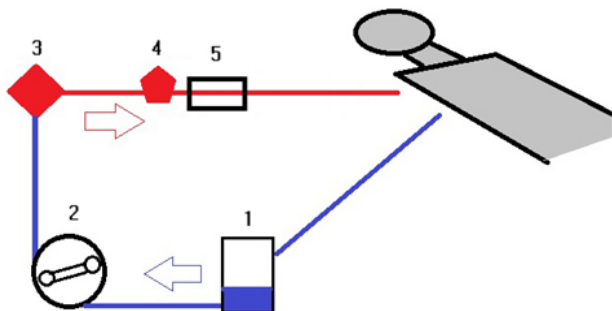


Рис. 1. Расположение пульсатора в схеме АИК: 1- венозный резервуар; 2- роликовый насос; 3 - оксигенатор; 4 - артериальный фильтр; 5 - пульсатор

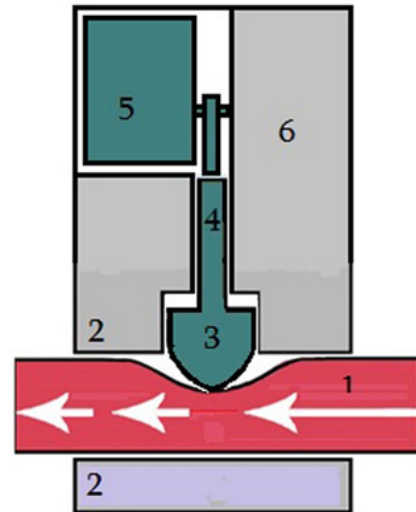


Рис. 2. Схема исполнительного устройства пульсатора: 1 - артериальная магистраль; 2- желобок для артериальной магистрали; 3 – прижимной сердечник; 4 - стержень сердечника; 5 - сервопривод с коромыслом на оси; 6 - корпус пульсатора

В разработанном нами устройстве пульсовая волна формируется периодическим пережатием и освобождением артериальной магистрали 1, расположенной в желобке пульсатора 2. Пережатие магистрали сердечником 3 прекращает в нем ток крови. Одновременно в результате продолжающегося вращения оси насоса возрастает давление в магистрали на участке до пульсатора. При освобождении магистрали происходит выброс крови под давлением (Рис. 2).

Специально разработанное программное управление обеспечивает работу пульсатора в двух режимах. При работе аппарата от собственного (внутреннего) ритма произвольно можно регулировать процентное систоло-диастолическое соотношение, а также частоту пульсации (Рис. 3).

При кардиосинхронизированной работе аппарата система управления руководствуется внешним импульсом кардиограммы и располагает импульс систолы пульсатора между зубцов R кардиограммы. Учитывается возможность управления началом и окончанием импульса систолы в пределах интервала R – R (Рис. 4).

Этот параметр, вместе с параметром производительности самого насоса, способен регулировать крутизну нарастания давления выброса аппарата [5,14,19]. По разработанной схеме произведена сборка механической части пульсатора, состоящей из модуля пережатия магистрали и микросервопривода. Корпус пульта управления собран с учетом расположения в нем различных микросхем с возможностью коммутации с ним компьютерного планшета. Габариты исполнительного устройства (5x5x10 см) не препятствуют его расположению на артериальной магистрали с холдерным креплением на стойке перфузионного устройства или операционного стола.

Результаты стендовых испытаний. Для испытания пульсатора на стенде собрана замкнутая схема циркуляции перфузионного устройства, состоящая из роликового/центрифужного насоса, оксигенатора, теплообменника, артериального фильтра (Рис. 5). Пульсатор фиксировали на операционном столе и терминальный участок артериальной магистрали располагали в корпусе пульсатора.

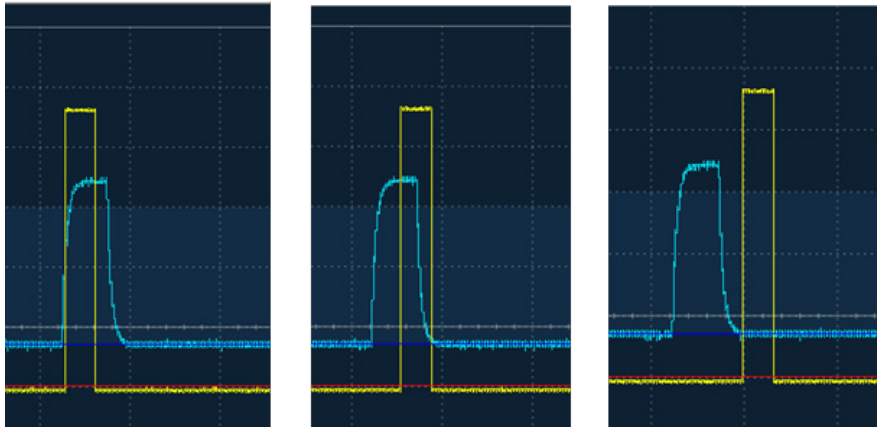


Рис. 3. Смещение сигнала пульсатора в интервале сердечного цикла

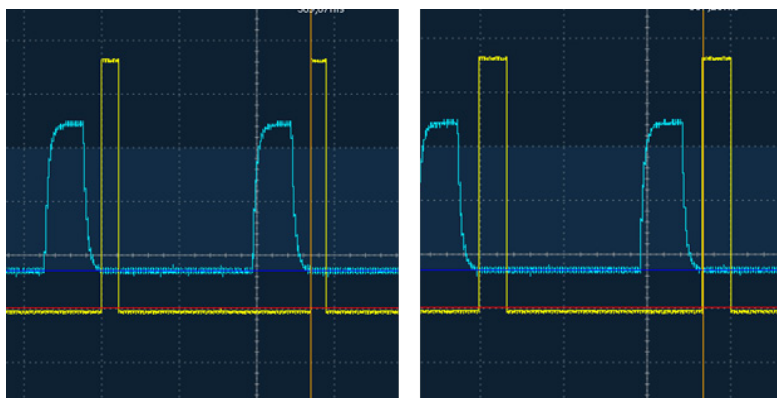


Рис. 4. Изменение начала и окончания импульса в пределах сердечного цикла



Рис. 5. Крепление механической части пульсатора на операционном столе

Для сравнения параметров работы насосов записывали кривые давления, создаваемые роликовым и центробежным насосами, работающими в пульсирующем режиме, а также показатели их работы в режиме постоянного потока с работающим пульсатором. Для прогнозирования и оценки гемодинамических возможностей пульсатора и системы его управления записывали кривые давления при работе пульсатора от произвольно задаваемых импульсов внутреннего ритма, а также от (внешних) импульсов кардиограммы. Кривые давлений представлены на Рис. 6.

Обсуждение результатов. Стендовые испытания показали возможность включения устройства в стандартную

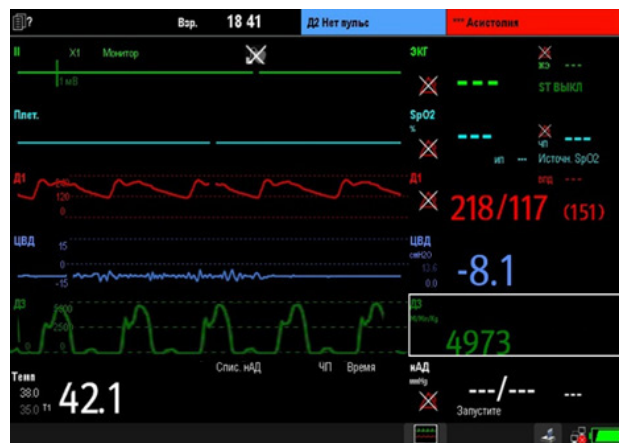


Рис. 6. Синхроконтрпульсация: кривые давления и объемной скорости кровотока

перфузионную схему сердечно-легочного обхода, что подтверждалось легкостью крепления пульсатора на операционном столе или на штативе АИК, надежностью работы пульсатора в различных нагрузочных режимах: пульсацией от 20 до 300 ударов/мин, возможностью синхронизации по кардиограмме. В клинических случаях использования двухжелудочкового обхода сердца подобная работа кровяного насоса постоянного тока с разработанным нами пульсатором может обеспечить разгрузку миокарда как правого желудочка (разгрузка по объему), так и левого (разгрузка по давлению) [9,12,15]. Возможность смещения импульса начала систолы в пульсаторе позволяет наглядно визуализиро-

вать результат синхронизации по изменению кривой общего выброса естественного сердца и насоса крови, что, в свою очередь, позволяет точно выставлять время начала нагнетания насоса после завершения систолы естественного сердца и закрытия аортального и пульмонального клапанов. Пульсатор с такими характеристиками можно использовать при сердечно-легочном обходе в кардиохирургических операциях со стандартными клиническими АИК, для лечения развившейся постоперационной острой сердечной недостаточности. Основной областью применения пульсатора должна быть экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация, проводимая после остановки сердца в госпитале или в негоспитальных условиях, когда ослабленному и перенесшему стресс сердцу, после восстановления его сокращений, непременно требуется поддержка, путем временного, искусственного, частичного замещения сократительной функции.

Заключение. Устройство, предназначенное для трансформации постоянного потока, реализуемого роликовым и центрифужным насосами крови, в управляемый пульсирующий поток, следует размещать в схеме аппаратов искусственного сердечно-легочного обхода после оксигенатора. Возможность управления частотой пульсации, систоло-диастолической продолжительностью, четкая кардиосинхронизация и управление началом и прекращением импульса может обеспечить разгрузку миокарда по объему и давлению в экспериментах на животных в режиме вспомогательного кровообращения.

Благодарность. Работа выполнена при поддержке Национального Научного Фонда Грузии им. Шота Руставели (ННФГШР) в рамках проекта GENIE [грант № CARIS-19-1227].

ЛИТЕРАТУРА

1. Allen GS, Murray KD, Olsen DB. The importance of pulsatile and nonpulsatile flow in the design of blood pumps. *Artif Organs.* 1997;21(8):922-928.
2. Boettcher W, Merkle F, Weitkemper HH. History of Extracorporeal Circulation: The Invention and Modification of Blood Pumps. *The Journal of extra-corporeal technology.* 2003;35(3):184-91.
3. Bregman D, Bowman FO Jr, Parodi EN, Haubert SM, Edie RN, Spotnitz HM, Reemtsma K, Malm JR. An improved method of myocardial protection with pulsation during cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1977;56(3 Suppl):II157-60.
4. Chkhaidze Z, Khodeli N. Two-chambered blood pump for the heart-lung bypass machines. *Resuscitation.* 2018;130(Suppl.1):54. [https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572\(18\)30441-6/abstract](https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572(18)30441-6/abstract)
5. Desjardins J, Maille J-G, Lussier J, Grondin P. A Simple Device for Achieving Pulsatile Flow During Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1979;27(2):
6. Elbers PWG, Wijbenga J, F, Yilmaz A, van Iterson M, van Dongen EPA, MD, PhD, Ince C. Direct Observation of the Human Microcirculation During Cardiopulmonary Bypass: Effects of Pulsatile Perfusion. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2011; 25(2):250-255.
7. Herreros J, Berjano EJ, Sola J, Vlaanderen W, Sales-Nebot L, Más P, Padrós C, Díaz P, Rábago G, Mercé S. Injury in Organs after Cardiopulmonary Bypass: A Comparative Experimental Morphological Study between a Centrifugal and a New Pulsatile Pump. *Artificial Organs.* 2004;28(8):738-742.
8. Hornick P, Chir B, Taylor K. Pulsatile and nonpulsatile perfusion: The continuing controversy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 1997;11(3):310-315.
9. Gu YJ, van Oeveren W, Mungroop HE, Epema AH, den Hamer IJ, Keizer JJ, Leuvenink RP, Mariani MA, Rakhorst G. Clinical effectiveness of centrifugal pump to produce pulsatile flow during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac surgery. *Artif Organs.* 2011;35(2):18-26.
10. Inoue A, Hifumi T, Sakamoto T, Kuroda Y. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Adult Patients. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e015291.
11. Ji B, Undar A. An evaluation of the benefits of pulsatile versus nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass procedures in pediatric and adult cardiac patients. *ASAIO J.* 2006;52:357-61.
12. Khodeli N., Chkhaidze Z., Partskhashvili J., Pilishvili O., Kordzaia D. Practical and Theoretical Considerations for ECMO System Development. In book "Extracorporeal Membrane Oxygenation: Advances in Therapy". Edited by Michael S. Firstenberg. 2016. Chapter 18. pp. 357-381. <http://www.intechopen.com/articles/show/title/practical-and-theoretical-considerations-for-ecmo-system-development>.
13. Koning NJ, Vonk ABA, van Barneveld LJ, Beishuizen A, Atasever B, van den Brom CE, Boer C. Pulsatile flow during cardiopulmonary bypass preserves postoperative microcirculatory perfusion irrespective of systemic hemodynamics. *Journal of Applied Physiology.* 2012;112(10):1727-1734.
14. Kreibich M, Trummer G, Beyersdorf F, Scherer C, Förster K, Taunyane I, Benk C. Improved Outcome in an Animal Model of Prolonged Cardiac Arrest Through Pulsatile High Pressure Controlled Automated Reperfusion of the Whole Body. *Artificial Organs.* 2018;42(10):992-1000.
15. Loor G, Gonzalez-Stawinski G. Pulsatile vs. continuous flow in ventricular assist device therapy. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2012;26:105-115.
16. Mendoca M. Simulation for ECLS. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine.* 2016;(4):17-23.
17. Peterson LH. The Dynamics of Pulsatile Blood Flow. *Circulation Research.* 1954;II:127-139.
18. Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Sinawski H, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBaakey ME, Hetzer R. Pulsatile Flow in Patients With a Novel Nonpulsatile Implantable Ventricular Assist Device. *Circulation.* 2000;102:183-187.
19. Soucy KG, Giridharan GA, Choi Y, Sobieski MA, Monreal G, Cheng A, Schumer E, Slaughter MS, Koenig SC. Rotary pump speed modulation for generating pulsatile flow and phasic left ventricular volume unloading in a bovine model of chronic ischemic heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2015;34(1):122-131.
20. Van der Veen F, Simons AP, Wortel P, van Kan RAT, van der Veen FH, Weerwind PW, Maessen JG. Pulse Conductance and Flow-induced Hemolysis During Pulsatile Cardiopulmonary Bypass. *Artificial Organs.* 2010;34(4):289-294.

SUMMARY

IMPROVING THE PERFUSION FLOW OF BLOOD PUMPS

Khodeli N., Chkhaidze Z., Shengelia O., Songulashvili D., Inauri N.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Institute of Morphology, Georgia

Research in recent years has shown that pulsating flow during cardiopulmonary bypass can prevent the development of a

number of perfusion complications inherent in continuous blood flow. On the other hand, attempts to pulsate with roller and centrifugal pumps, which are structurally DC pumps, are fraught with complications. However, these pumps are clinically tested and are successfully used for the implementation of direct blood flow.

The aim of the study was to develop and create a preclinical apparatus that transforms the flow of DC pumps into a pulsating one.

We have developed an electronically controlled device (pulsator) that transforms the direct blood flow generated by roller or centrifugal pumps into a pulsating flow synchronized by the cardiogram. The pulsator was tested on the bench in various load modes.

Cardiosynchronized pulsating blood flow with circulatory support is able to effectively relieve the ventricular myocardium both in volume and pressure.

The pulsator can be easily and easily installed on the operating table or on the perfusion device stand. The ability to control the pulsation frequency, systolic-diastolic duration, clear cardio-synchronization and the ability to control the onset and termination of the impulse can provide unloading of the myocardium in volume and pressure in experiments on animals in the mode of auxiliary circulation.

Keywords: perfusion, pulsatile and nonpulsatile flow, extracorporeal circulation.

РЕЗЮМЕ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРФУЗИОННОГО ПОТОКА НАСОСОВ КРОВИ

Ходели Н.Г., Чхaidze З.А., Шенгелия О.С.,
Сонгулашвили Д.П., Инаури Н.А.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии, Грузия

Исследования последних лет показывают, что пульсирующий поток при искусственном кровообращении может предотвратить развитие ряда перфузионных осложнений, присущих постоянному кровотоку. С другой стороны, попытки пульсации роликовыми или центрифужными насосами, которые конструктивно являются насосами постоянного тока, чреваты осложнениями. Однако эти насосы клинически апробированы и успешно применяются для реализации постоянного тока крови.

Целью исследования явились разработка и создание пре-клинического аппарата, трансформирующего поток насосов постоянного тока в пульсирующий.

Разработано электронно управляемое устройство (пульсатор), трансформирующее постоянный ток крови, создаваемый роликовым или центрифужным насосами, в синхронизированный по кардиограмме пульсирующий поток. Пульсатор испытали на стенде в различных нагрузочных режимах.

Кардиосинхронизированный пульсирующий кровоток при вспомогательном кровообращении способен эффективно разгружать миокард желудочков как по объему, так и по давлению. Пульсатор легко и просто устанавливается на операционном столе или штативе перфузионного устройства. Возможность управления частотой пульсации, систоло-диастолической продолжительностью, четкая кардиосинхронизация и управление началом и прекращением импульса обеспечивают разгрузку миокарда по объему и давлению в экспериментах на животных в режиме вспомогательного кровообращения.

რეზიუმე

სისხლის ტუმბოების პერფუზიული ნაკადის გაუმჯობესება

ნ.ხოდელი, ზ.ჩხაიძე, ო.შენგელია, დ.სონგულაშვილი, ნ.ინაური

ი.ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

ბოლო წლების კვლევებმა აჩვენა, რომ სისხლის ხელოვნური მიმოქცევის დროს პულსური ნაკადი გამორიცხავს პერფუზიის მთელ რიგ გართულებებს, რომლებიც თან ახლავს სისხლის უწყვეტ ნაკადს. მეორეს მხრივ, პულსაციის მცდელობა, წარმოებული გორგოლაჭოვანი ან ცენტრიფუგული ტუმბოებით, რომლებიც წარმოადგენენ მუდმივი ნაკადის ტუმბოებს, მნიშვნელოვან გართულებებს იძლევა. ეს ტუმბოები კლინიკურად აპრობირებულია და წარმატებით გამოიყენება მუდმივი სისხლის ნაკადის მისაღებად პერფუზიის დროს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს პრეკლინიკური აპარატის შემუშავება და შექმნა, რომელიც გორგოლაჭოვანი და ცენტრიფუგული ტუმბოების ნაკადს გარდაქმნის პულსირებად ნაკადად.

შექმნილია ელექტრონულად კონტროლირებადი მოწყობილობა (პულსატორი), რომელიც გარდაქმნის გორგოლაჭოვანი და ცენტრიფუგული ტუმბოებით წარმოქმნილ სისხლნაკადს კარდიოსინქრონიზებულ პულსურ ნაკადად. ჩატარდა პულსატორის ტესტირება სტენდზე სხვადასხვა დატვირთვის რეჟიმში.

პულსირებად კარდიოსინქრონიზებულ სისხლმიმოქცევას, რომელსაც უზრუნველყოფს შემუშავებული პულსატორი, სტრესული მიოკარდიუმის ეფექტური, როგორც მოცულობითი, ისე წნევითი განტვირთვა შეუძლია.

პულსაციის სისხირის, სისტოლური-დიასტოლური ხანგრძლივობის, მკაფიო კარდიოსინქრონიზაციისა და იმპულსის დაწყების და შეწყვეტის კონტროლის შესაძლებლობა უზრუნველყოფს მიოკარდიუმის მოცულობით და წნევით განტვირთვის დამხმარე სისხლმიმოქცევის პირობებში.