

Олійник О.В., Коробко Д.Б., Савчук С.О.

ПОРУШЕННЯ КИСНЕВОГО ОБМІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського

Наведено результати оцінки стану кисневого обміну у 40 білих щурів на тлі експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому. Встановлено, що за цієї патології на тлі зменшення доставки кисню зростає його споживання. Доведено, що теофілін та цитофлавін є достовірно ефективними для корекції отриманих змін кисневого обміну. Обидва препарати виявляли антигіпоксичні властивості, які можуть бути однією з причин їх лікувальної дії при експериментальній патології.

Ключові слова: експериментальний гострий респіраторний дистрес-синдром, теофілін, цитофлавін.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) – небезпечне для життя запальне ураження легенів, яке характеризується дифузною інфільтрацією і тяжкою гіпоксемією. Цей патологічний стан спричиняється багатьма причинами. ГРДС часто призводить до смерті, вимагає проведення інтенсивної терапії та штучної вентиляції легенів (ШВЛ). Вперше клінічні вияви ГРДС було описано у 1967 р. і запропоновано термін "респіраторний дистрес-синдром дорослих". Пізніше для цього стану використовували такі терміни, як "некардіогенний набряк легенів", "мокра легеня", "тяжка легеня", "шокова легеня" [1].

У 1994 р. на Американно-Європейській погоджувальній конференції було запропоновано нову назву захворювання – ГРДС і запропоновано таке його визначення: гострий стан, який характеризується двосторонньою інфільтрацією легень і тяжкою гіпоксемією за відсутності ознак кардіогенного набряку легень.

У США щорічно реєструють близько 190 тис. випадків ГРДС. Раніше смертність від ГРДС була дуже високою. Останніми роками вона знизилася до 35–40 % [2]. Приблизно 10% пацієнтів відділень інтенсивної терапії страждають на гостру дихальну недо-

статність, 20 % з них підпадають під критерії ГРДС [2].

ГРДС виникає внаслідок прямого або опосередкованого ушкодження легенів. Останнє виникає в результаті системної запальної реакції при позалегенових захворюваннях. До найчастіших причин відносять сепсис і/або пневмонію (зокрема аспіраційну), тяжкі травми. ГРДС є частим ускладненням сепсису та септичного шоку, виникає приблизно у 20–40% хворих на тлі шоку, найчастіше – у випадках, коли інфекція має легенеvu локалізацію. Синдром характеризується поширеними запальними змінами у легенях як наслідок загальної ендотеліальної дисфункції. Порушення ендотеліального бар'єра, міграція запальних клітин і медіаторів, інтерстиціальний та альвеолярний набряк призводять до фіброзування і рубцювання. Перерозтягнення, постійне відкриття та закриття альвеол під час ШВЛ асоціювалося з підвищенням частоти розвитку цього синдрому [2].

Існуючі методи лікування не вирішують проблему оптимальної доставки кисню органам і системам. Особливості порушень газообміну при ГРДС потребують подальшого вивчення [2].

Відомо, що засобами, які зменшують вияви гіпоксії, є антигіпоксанти. Для зменшення явищ гіпоксії при експериментальному ГРДС раніше використовували корвітин, який також має властивості антигіпоксанта [3–10].

МЕТА РОБОТИ

Порівняти ефективність різних антигіпоксантів при експериментальному ГРДС.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Порівняльний аналіз антигіпоксичної дії цитофлавіну і теофіліну проведено на моделі ГРДС у щурів [11]. Для "чистоти" експерименту тварини були умовно розподілені на групи за рівнем чутливості до гіпоксії. Оскільки в популяції було найбільше щурів із середньою чутливістю до гіпоксії, то подальші дослідження виконували саме на них.

Дослідження проведено на 40 статевозрілих білих щурах, масою (200 ± 15) г. Двадцяти щурам упродовж 4 днів вводили внутрішньо-черевинно цитофлавін у дозі мг/кг, решті – внутрішньоочеревинно теофілін у дозі 1 мг/кг. 20 щурів, яких нічим не лікували, склали контрольну групу.

На 4-ту добу кожній тварині в усіх групах моделювали ГРДС. З цією метою в трахею вводили 0,1 моль/л розчину хлоридної кислоти в дозі 0,5 мл/кг [11], після чого проводили лікувальну ШВЛ апаратом "Бриз" протягом 2 год. Попередньо лабораторним тваринам робили трахеостому. Дихальний об'єм встановлювали на рівні 3 мл при частоті дихання 100 на хвилину. Для цього під кетаміновим наркозом виділяли трахею та вводили інтубаційну трубку. Визначали ступінь насичення гемоглобіну киснем артеріальної крові за допомогою пульсоксиметра "Ютас", венозної крові – за допомогою оксиметра "Unistat" [12]. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) реєстрували за допомогою електрокардіографа. Визначали величину споживання кисню тваринами (VO_2),

розраховували показник доставки кисню тканинам (DO_2), ступінь легеневої гіпоксії (СЛГ), ступінь циркуляторної гіпоксії (СЦГ) та інтегральний показник кисневої недостатності (ІПКН) за методом В.В. Гнатіва [13], визначали величину внутрішньолегового шунтування крові [14]. Про стан переокиснення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) судили за вмістом малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), сульфгідрильних груп (SH-груп), супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах і активністю каталази, визначеними за загальноприйнятими методиками.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Позитивні зміни досліджуваних показників біохімічного аналізу крові та обміну кисню відповідали даним спостереження за загальним станом щурів: усі неліковані тварини протягом 2 год ШВЛ загинули, тоді як під впливом цитофлавіну і теофіліну всі тварини залишилися живими.

Зміни показників ПОЛ корелювали зі змінами показників, які характеризують обмін кисню (табл. 1). Так, вміст МДА при експериментальному ГРДС перевищував нормальні показники в 11,19 разу ($p < 0,001$), ДК – у 8,42 разу ($p < 0,001$). Зміни показників ПОЛ корелювали зі змінами показників, які характеризують обмін кисню. Ініціація ГРДС спричинила різноспрямовані зміни ферментів системи АОЗ. Якщо активність каталази на тлі ГРДС зменшилася в 3,83 разу ($p < 0,001$), то активність СОД, навпаки, зросла в 11,4 разу ($p < 0,001$).

Теофілін та цитофлавін поліпшували стан кисневого обміну в усіх дослідних групах тварин (див. табл. 1).

Виявлено тенденцію до збільшення насичення киснем гемоглобіну венозної крові: на тлі цитофлавіну – у 1,27 разу, на тлі теофіліну – в 1,31 разу. Споживання кисню на тлі лікування

Таблиця 1. Стан кисневого обміну, ПОЛ та системи АОЗ у щурів на тлі лікування експериментального ГРДС (через 30 хв – 2 год після ініціації)

Показник	Здорові щурі середньочутливі	Контрольна група	Теофілін	Цитофлавін
SaO ₂ , %	97,0±0,3	70,0±1,1	78,20±1,23	76,2±0,2
SvO ₂ , %	60,0±0,4	32,2±1,8*	42,10±0,46	56,3±1,1**
ХО, мл	71,0±0,8	86,0±4,8	84,10±0,38	84,2±0,7
ЧСС, уд/хв	355,5±2,6	430,5±23,1	432,40±0,43	418,4±3,1
DO ₂ , мл/хв/100 г	9,28±0,10	7,11±0,40	7,69±0,04	7,64±0,40
VO ₂ , мл/хв/100 г	1,87 ± 0,00	2,72±0,20*	2,15±0,08	1,86±0,10**
VO ₂ /DO ₂ , %	20,15±0,30	38,26±2,20*	27,96±0,17**	24,35±1,60**
Шунтування, мл/хв	6,5±0,2	15,5±0,9	10,40±0,13**	10,6±0,6**
СЛГ, %	0,0±0,0	29,2±1,4	20,20±0,34	22,2±0,4
СЦГ, %	0,0±0,0	-17,4±1,2	-17,10±0,15	-17,8±0,9
ІПКН, %	0,0±0,0	11,8±1,0	3,10±0,06	4,4±0,3
Каталаза, мкат/л	0,98±0,00	0,256±0,000*	0,396±0,010 **	0,38±0,02 **
СОД, у. од. /мг	0,06±0,0	0,686±0,000*	0,602±0,030	0,425±0,030**
МДА, мкмоль/л	0,089±0,000	9,96±0,60*	6,927±0,080 **	4,63±0,40 **
ДК, мкмоль/л	0,124±0,000	1,045±0,100*	0,765±0,000 **	0,689±0,070 **
SH-групи, мкмоль/л	0,49±0,02	1,48±0,04*	0,65±0,01 **	0,53±0,04 **

Примітка: * – різниця показників щодо інтактних тварин є достовірною ($p < 0,001$); ** – різниця показників щодо контрольних (нелікованих) щурів є достовірною ($p < 0,001$).

теофіліном зменшилося в 1,26 разу, на тлі лікування цитофлавіном – в 1,46 разу ($p < 0,001$).

Застосування теофіліну спричинило зниження рівня ДК в 1,44 разу ($p < 0,001$).

Корекція теофіліном та цитофлавіном достовірно ($p < 0,001$) збільшувала активність каталази та зменшувала активність СОД.

Отримані результати свідчать про зменшення гіпоксії внаслідок антигіпоксичного ефекту досліджуваних речовин і про пряму антиоксидантну дію цитофлавіну.

Позитивні результати можна пояснити тим, що зменшення гіпоксії внаслідок антигіпоксичного ефекту досліджуваних речовин спричиняє зменшення активності ПОЛ. З іншого боку, з огляду на зміни активності досліджуваних ферментів, це, ймовірно, є наслідком антиоксидантного ефекту теофіліну.

Відомо, що гіпоксія є типовим патологічним процесом, що ускладнює перебіг різних захворювань інфекційної і неінфекційної природи. Незважаючи на відмінність у механізмах ініціації гіпоксії за різних форм

патології, головним негативним наслідком гіпоксії є недостатність окисно-відновних процесів та енергозабезпечення тканин [15].

Як відомо, особливостями гіпоксичного синдрому є надмірне накопичення проміжних продуктів гліколізу, ліполізу, протеолізу, розвиток метаболічного ацидозу з вторинними неспецифічними метаболічними і функціональними порушеннями, які погіршують перебіг основного захворювання [15]. Під впливом надлишку іонів водню в умовах гіпоксії підвищується проникність лізосомальних мембран і, відповідно, розвиток деструктивних процесів у тканинах під впливом лізосомальних гідролаз. Останні ініціюють утворення ейкозаноїдів і простаноїдів, у процесі взаємного перетворення яких утворюються вільні радикали [15].

Причиною надлишкового утворення вільних радикалів при гіпоксії є блокада кінцевої ланки дихального ланцюга в мітохондріях, витік електронів по шляху проходження до цитохром-оксидази, що призводить до утворення активних форм кисню. Як відомо, в умовах гіпоксії посилюється трансформація ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу, що ініціює утворення супероксидного аніонрадикала. Водночас активація симпатoadреналової системи, яка виникає при гіпоксії різного генезу, супроводжується посиленням утворення активних форм кисню при автоокисненні адреналіну [15]. Крім того, в умовах ішемії, на тлі антигенної стимуляції макрофагів, включається лейкоцитарний механізм активації ПОЛ.

Еферентною ланкою системних функціональних і метаболічних розладів при гіпоксіях різного генезу є активація вільно-радикального окиснення, зокрема, ліпопероксидації. Тому експериментальні дослідження метаболічних ефектів антиоксидантів та антигіпоксантів в умовах гострої гіпоксії та, зокрема, ГРДС, мають важливе значення.

ВИСНОВОК

Теофілін та цитофлавін виявляють виражену антигіпоксичну та антиоксидантну дію в лікуванні експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому у щурів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Luchr O.R., Antonsen K., Karlsson M. et al. (2006) Incidence and mortality after acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *The ARE Study Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 159: 1849-1861.
2. Трещинский А.И., Глумчер Ф.С. (2004) *Руководство по интенсивной терапии*. К.: Вища школа, 582 с.
3. Патент на корисну модель № 59792 Україна А61К 31/205 (2006.01), А61К 31/52 (2006.01), G09В 23/28 (2006.01). *Сполука з антиоксидантною і антигіпоксичною дією* / Коробко Д.Б., Олійник О.В., Посохова К.А., Овсенко К.О., Марущак М.І. № и 201015129; Заявлено 15.12.2010; Опубліковано 25.05.2011, Бюл. № 10.
4. Патент на корисну модель № 62302 Україна А61К 31/19 (2006.01), А61К 31/52 (2006.01), G09В 23/28 (2006.01). *Сполука з антигіпоксичною й анти-оксидантною дією* / Коробко Д.Б., Бєленічев І.Ф., Савчук С.О.
5. Гнатів В.В., Посохова К.А., Доброродній А.В., Олійник О.В. (2010) Застосування нового антигіпоксанта в лікуванні експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому. Зб. матеріалів конф. "Здобутки клінічної і експериментальної медицини". Тернопіль, с. 134-135.
6. Цетнар Д.О., Ємяшев О.В., Доброродній А.В., Олійник О.В. (2010) Анатомо-гістологічні зміни в легенях щурів на фоні різних варіантів штучної вентиляції легень при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі. Зб. матеріалів конф. "Здобутки клінічної і експериментальної медицини". Тернопіль, с. 163-164.
7. Доброродній А.В., Цетнар Д.О. (2011) Порушення газообміну при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів. Нові погляди на стару проблему. Зб. матеріалів наук.- практич. конф. з міжнародною участю: Галицькі анестезіологічні читання "Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії". Тернопіль, с. 44- 47.
8. Олійник О.В., Доброродній А.В., Савчук С.О., Цетнар Д.О. (2011) Особливості порушень кисневого гомеостазу при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів. *Вісн. наук. досліджень: наук.-практич. журн.*, № 2, с. 119-122.
9. Доброродній А.В., Савчук С.О., Цетнар Д.О. (2010) Використання вітчизняної дихальної апаратури для наркозів у експериментальних тварин. *Матеріали конгресу "XIV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених"*. Тернопіль, с. 57.
10. Доброродній А.В., Савчук С.О., Цетнар Д.О. (2011) Характеристика кисневого гомеостазу при експериментальному ГРДС. *Матеріали конгресу "XV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених"*. Тернопіль, с. 260.

11. Matute-Bello G., Matthay M. (2003) Pathogenesis of Acute Lung Injury: Experimental Studies. *Acute Respiratory Distress Syndrome*. Boston: 115-146.
12. Марино П. (2008) Интенсивная терапия. Пер. с англ. М.: Гэотар Медицина, 634 с.
13. Гнатів В.В. (1996) Спосіб розрахунку об'єму кисню, необхідного для забезпечення належного основного обміну. Актуальні питання морфології. Тернопіль, с. 168-169.
14. Утверидзе Г.А. (1988) Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения. Тбилиси, 30 с.
15. Бизенкова М.Н., Романцов М.Г., Чеснокова Н.П. (2006) Метаболические эффекты антигипоксантов в условиях острой гипоксической гипоксии. *Фундаментальные исследования*, № 1, с. 17-21.

Олейник А.В., Коробко Д.Б., Савчук С.О.

НАРУШЕНИЯ КИСЛОРОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

Приведены результаты оценки кислородного обмена у 40 белых крыс на фоне экспериментального острого респираторного дистресс-синдрома. Установлено, что при данной патологии на фоне уменьшения доставки кислорода возрастает его потребление. Доказано, что теофиллин и цитофлавин являются достоверно эффективными для коррекции полученных изменений кислородного обмена. Оба препарата проявляли антигипоксическое свойства, которые могут быть одной из причин их лечебного действия при данной экспериментальной патологии.

Ключевые слова: экспериментальный острый респираторный дистресс-синдром, теофиллин, цитофлавин.

Oliynyk O., Korobko D., Savchuk S.

VIOLATION OF OXYGEN METABOLISM IN EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

The results of evaluation of the oxygen exchange at 40 white rats against experimental acute respiratory distress syndrome. It is found that for a given pathology concomitant reduction in oxygen delivery increases its consumption. Proved that theophylline and cytoflavin were significantly effective for the correction of the obtained changes of oxygen exchange. Both drugs showed antihypoxia properties, which may be one of the reasons of their therapeutic action in this experimental pathology.

Key words: experimental acute respiratory distress syndrome, theophylline, cytoflavin.