

УДК 616/618

© О. В. ОЛІЙНИК

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

## Використання антигіпоксантив у терапії експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому з сепсисом у щурів

O. V. OLIYNYK

SHEI “Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky”

### USE OF ANTIHYPOXANTES IN THE THERAPY OF EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS-SYNDROME WITH SEPSIS IN RATS

Дана стаття присвячена вивченню порівняльної ефективності застосування однієї з похідних ксантину та цитофлавіну в терапії експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому з сепсисом у щурів.

This article is devoted to the study of the comparative effectiveness of use of one of the xanthine derivatives and cytoflavin in combined therapy of experimental acute respiratory distress syndrome with sepsis in rats.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Актуальність проблеми гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) зумовлена тим, що він є частим ускладненням багатьох хірургічних і соматичних станів і належить до основних причин летальності пацієнтів в інтенсивній терапії [1]. Рівень смертності при ГРДС коливається в середньому від 38 до 60 % [2]. За даними досліджень, передбачається близько 190 600 випадків ГРДС у США [3]. Часто ускладненням гострого респіраторного дистрес-синдрому є сепсис, і навпаки, ускладненням сепсису є гострий респіраторний дистрес-синдром [2].

В основі ГРДС лежить пошкодження альвеоло-капілярної мембрани. Наслідками цього є гостра дихальна недостатність та гіпоксія через порушення газообміну в альвеолах та внутрішньолегеневого шунтування крові [4].

У лікуванні ГРДС на сьогодні наявність гіпоксії та оксидантний стрес вимагають експериментальної розробки нових засобів з антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями при ГРДС [5].

Останнім часом активізувався пошук вищевказаних речовин серед похідних ксантину як базисної молекули багатьох ефективних природних та синтетичних лікарських засобів (кофеїн, теобромін, трентал, теofilін та ін.) [6]. Виходячи з наведених міркувань, у роботі передбачається визначити терапевтичну ефективність як антигіпоксанта й антиоксиданта оригінальної сполуки, синтезованої у

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” з ряду 7,8-дизаміщених теofilіну – солі 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл)пропаноату при ГРДС в експерименті.

**Матеріали і методи.** Для реалізації даного завдання вирішено використати модель дистрес-синдрому на щурах [7], ініціювання якої здійснюватиметься інтратрахеальним введенням соляної кислоти з концентрацією 0,1 моль/л з розрахунку 1,0 мл/кг. Слід відзначити, що в такій концентрації соляна кислота не викликає опіку легеневої тканини. У цій концентрації її навіть застосовують для лікування алкалозів у людей, коли вводять у дозі до 100 мл внутрішньовенно.

Для проведення експерименту тварин було попередньо поділено за рівнем чутливості до гіпоксії. Дослід проводили на середньостійких та низькостійких тваринах до гіпоксії. Як контроль після ініціації ГРДС було обстежено 20 щурів. 40 тваринам за 1 год до ініціації ГРДС вводили цитофлавін (комбінований антигіпоксанти, головною діючою речовиною якого є похідна бурштинової кислоти) з розрахунку 0,2 мл/кг внутрішньоочеревинно (згідно з інструкцією для використання [8], 40 тваринам через зонд розчинену у воді сіль 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл) пропаноату в дозі 5 мг/кг). Цитофлавін використовували як препарат з антигіпоксичними властивостями для порівняння.

Всім тваринам під тіопенталовим наркозом було виконано трахеотомію. Через трахеостомічний отвір було введено соляну кислоту, після чого проводили інтубацію трахеї. Як інтубаційну трубку було використано внутрішньовенний катетер діаметром 1,4 мм. Катетер фіксували в трахеї за допомогою лігатури так, що дихання було можливе тільки через інтубаційну трубку. Відразу після моделювання ГРДС щурам проводили штучну вентиляцію легень за допомогою апарата для ШВЛ “Фаза-8” та спеціального авторського пристрою [9] з визначенням величини споживання кисню організмом тварин. ШВЛ проводили з використанням дихального об’єму 1,5 мл при частоті дихання 100 хв<sup>-1</sup>. Під час проведення ШВЛ концентрація кисню в дихальній суміші становила 40% відповідно до рекомендацій протоколу лікування ГРДС. Через 5 хв після ініціації ГРДС із стегнової вени брали 0,5 мл крові для виконання оксиметрії, також проводили пульсоксиметрію. Датчик пульсоксиметра накладали на хвіст. Через 2 год після ініціації ГРДС у тварин знову визначали сатурацію артеріальної та венозної крові, потім щурів виводили з експерименту та проводили забір крові для виконання біохімічних аналізів крові. У крові тварин визначали вміст малонового діальдегіду, дієнових кон’югатів, трієнових кон’югатів, відновленого глутатіону, активність каталази, супероксиддисмутази [10, 11, 12, 13]. За методикою Г. А. Утверидзе вираховували величину внутрішньолегеневого шунтування крові [14]. За допомогою метаболічного візка для лабораторних тварин вираховували величину споживання кисню тваринами VO<sub>2</sub> [9]. За формулами визначали величину доставки кисню DO<sub>2</sub> [15].

Вибір вказаного методичного прийому обґрунтовано, перш за все, виходячи із високого рівня відтворюваності експериментальної моделі, а також відповідністю його вимогам Закону України №3447-І від 21.02.06 р. “Про захист тварин від жорстокого поводження”.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Цитофлавін та досліджувана сполука індукували терапевтичний вплив на стан кисневого обміну в усіх дослідних групах тварин. У результаті в усіх групах тварин, як видно з наведених у таблиці 1 даних, мало місце зростання насичення гемоглобіну венозної крові. Так, на фоні введеного цитофлавіну – в 1,7 раза, запропонованої сполуки – в 1,8 раза (P<0,001). Споживання кисню VO<sub>2</sub> на фоні лікування цитофлавіном зменшувалось в 1,5 раза, на фоні запропонованої речовини – в 1,4 раза (P<0,001).

Зміни показників ПОЛ корелювали зі змінами показників, які характеризують обмін кисню. Так, вміст малонового діальдегіду при експериментальному ГРДС перевищував показники середньостатистичної норми в 11,2 раза (P<0,001). Спостерігали зростання вмісту дієнових і трієнових кон’югатів: в 8,4 раза та 9,0 разів відповідно (P<0,001). Застосування цитофлавіну і запропонованої сполуки супроводжувалося істотним зниженням рівня вищевказаних показників (зниження вмісту МДА в 2,2 раза й 1,7 раза (P<0,001) відповідно; ДК – в 1,1 раза й 2,5 раза (P<0,001) відповідно; ТК – в 1,1 раза й 2,4 раза (P<0,001) відповідно). Аналогічна тенденція зберігається й за вмістом сульфгідрильних груп.

**Таблиця 1. Стан кисневого обміну, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту на фоні експериментального ГРДС у щурів**

Визначувані показники	Здорові щури середньочутливі	ГРДС, 30 хв – 2 год після ініціації	ГРДС, цитофлавін, 0,2 мл/кг, 2 год після ініціації	ГРДС, похідна ксантину, 5 мг/кг, 2 год після ініціації
SaO <sub>2</sub> , %	97,0±1,5	70,0±1,4	76,2±1,4	82,5±1,2
SvO <sub>2</sub> , %	60,0±1,6	32,2±2,0	56,3±2,1	57,0±1,4
ХО, мл	71,0±3,6	86,0±4,8	84,2±0,56	83,8±2,6
ЧСС, уд/хв	355,5±26,4	430,5±32,6	418,4±36,4	418,0±22,8
DO <sub>2</sub> , мл/хв/100 г	9,28±1,64	7,11±0,65	7,64±0,31	7,92±0,42
VO <sub>2</sub> , мл/хв/100 г	1,87±0,10	2,72±0,18	1,86±0,12	1,92±0,12
VO <sub>2</sub> / DO <sub>2</sub> , %	20,15±0,11	38,26±0,42	24,35±0,11	24,24±1,44
Шунтування, мл/хв	6,5±0,5	15,5±0,4	10,6±0,8	10,2±0,5
Каталаза, мкат/л	0,98±0,05	0,256±0,05*	0,38±0,03*, **	0,32±0,02*, **
СОД, ум. од. /мг	0,060±0,003	0,686±0,012*	0,425±0,011*	0,536±0,010*
МДА, мкмоль/л	0,89±0,005	9,96±0,212*	4,630±0,036*, **	5,832±0,042*, **
ДК, мкмоль/л	0,124±0,005	1,045±0,054*	0,989±0,043*, **	0,410±0,012*, **
ТК, мкмоль/л	0,117±0,005	1,050±0,051*	0,954±0,036*, **	0,434±0,018*, **
SH групи, мкмоль/л	0,49±0,02	1,48±0,04*	0,53±0,05*, **	0,54±0,03*, **

Примітка. \* – P<0,001 відносно інтактних тварин; \*\* – P<0,001 відносно контрольних (нелікованих) щурів.

Ініціація ГРДС викликала різні за спрямованістю зміни активності ферментів антиоксидантної системи захисту, а саме каталази та супероксиддисмутази. Так, якщо активність каталази при ГРДС зменшувалась в 3,8 раза, то активність супероксиддисмутази, навпаки, зростала в 11,4 раза ( $P < 0,001$ ). Корекція ГРДС цитофлавіном та запропонованою сполукою через 2 год після ініціації достовірно збільшувала активність каталази та зменшувала активність супероксиддисмутази ( $P < 0,001$ ).

Похідним ксантину властиво підвищувати у тканинах рівень ендogenous протекторів гіпоксії – циклічного аденозинмонофосфату і простагліну, зберігати активність компонентів антиоксидантного захисту організму – каталази, супероксиддисмутази, глутатіону, забезпечувати достатній захист

організму шляхом мембраностабілізуючої дії [16]. Вищесказане зумовлює доцільність їх вивчення як засобів, що можуть запобігати виникненню негативних наслідків гіпоксії та оксидативного стресу, та з'ясування механізмів цієї дії з метою експериментального обґрунтування їх використання в клінічній практиці для лікування та профілактики ГРДС.

**Висновок.** Сіль 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл) пропаноату проявляє вищу, ніж у відомих лікарських препаратів, антигіпоксичну й антиоксидантну дію в комплексній терапії гострого респіраторного дистрес-синдрому і може бути використана як перспективний засіб його лікувальної корекції.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Lewandowski K. Epidemiology of ARDS / K. Lewandowski, M. Lewandowski // *Minerva Anesthesiol.* – 2006. – Vol. 72. – P. 472–477.
- Lorraine B. The Acute Respiratory Distress Syndrome / B. Lorraine, A. Michael // *Medical progress.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1334–1349.
- Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany / K. Lewandowski, J. Metz, C. Deutschmann [et al.] // *Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 151. – P. 1121–1125.
- Matthay M. Acute lung injury / M. Matthay, 1999. – Vol. 116. – P. 119–126.
- Adhikari N. Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis / N. Adhikari, K. Burns, M. Meade // *Treat. Respir. Med.* – 2004. – Vol. 3. – P. 307–328.
- Voet D. The Major Pathways of Purine Catabolism in Animals / D. Voet, J. Voet // *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular.* – 2008. – Vol. 840.
- Matute-Bello G. Pathogenesis of Acute Lung Injury: Experimental Studies. Acute Respiratory Distress Syndrome / G. Matute-Bello, M. Matthay. – Boston, 2003. – P. 115–146.
- Ключева Е. Применение препарата Цитофлавин в неврологии: пособие для врачей / Е. Ключева. – Тактик-Студио, 2008. – 136.
- Особливості порушень кисневого гомеостазу при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів / О. Олійник, В. Доброродній, С. Савчук, Д. Цетнар // *Вісн. наук. досліджень.* – 2011. – № 2. – С. 119–122.
- Колесова О. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Колесова // *Лабораторное дело.* – 1984. – № 9. – С. 540–546.
- Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Сеней // *Лаб. дело.* – 1985. – № 11. – С. 678–681.
- Корольок М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Корольок, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–18.
- Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск, 1982. – С. 311.
- Утверидзе Г. А. Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения / Г. А. Утверидзе. – Тбилисси, 1988. – С. 30.
- Paul Marino L. Intensywna terapia / L. Paul Marino // *Elsevier Urban&Partner, Wroclaw.* – 2008. – P. 1088.
- Effects of euphylline on breathing pattern and chemosensitivity of the respiratory system after activation of GABA<sub>B</sub>-receptors / M. A. Lebedeva, N. V. Sanotskaya, D. D. Matsievsky // *Bull Exp. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 4. – P. 400–404.

Отримано 23.04.13