

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГРДС ПРИ ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ АНТИГІПОКСАНТІВ

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГРДС ПРИ ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ АНТИГІПОКСАНТІВ – У статті наведені дані експериментального комплексного дослідження профілактичного застосування мексидолу та корвітину для оцінки рівня ендогенної інтоксикації у щурів із ГРДС. В експерименті використано 128 білих щурів. Ініціацію ГРДС проведено за методикою G. Matute-Bello, Michael Matthay (2008) в модифікації А. А. Гудими (2010). Застосування мексидолу та корвітину при ГРДС у щурів призводить до достовірних змін показників ендогенної інтоксикації.

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОРДС ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ АНТИГИПОКСАНТОВ – В статье приведены данные экспериментального комплексного исследования профилактического применения мексидола и корвитина для оценки уровня эндогенной интоксикации у крыс с ОРДС. В эксперименте использовано 128 белых крыс. Инициация ОРДС проведена по методике G. Matute-Bello, Michael Matthay (2008) в модификации А. А. Гудимы (2010). Применение мексидола и корвитина при ОРДС у крыс приводит к достоверным изменениям показателей эндогенной интоксикации.

ENDOGENOUS INTOXICATION UNDER EXPERIMENTAL ARDS FOR PROPHYLACTIC USE OF ANTIIPOXANTS – The article presents the results of experimental studies of complex prophylactic use mexydol and korvitin to assess endogenous intoxication in rats with ARDS. The experiment used 128 rats. Initiation of ARDS performed by the method G. Matute-Bello, Michael Matthay, 2008 as modified Hudyma A.A. 2010. Application mexydol and korvitin with ARDS in rats leads to significant changes of endogenous intoxication indices.

Ключові слова: ГРДС, ендогенна інтоксикація, мексидол, корвітин.

Ключевые слова: ОРДС, эндогенная интоксикация, мексидол, корвитин.

Key words: ARDS, endogenous intoxication, mexydol, korvitin.

ВСТУП Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС, респіраторний дистрес-синдром дорослих) – це поліетиологічне захворювання, що супроводжується синдромом тяжкої недостатності дихання, яка виникає при впливі різноманітних екзогенних і ендогенних факторів, характеризується некардіогенним набряком легень, порушеннями зовнішнього дихання і гіпоксією, резистентною до оксигенотерапії [1]. Основними чинниками даного синдрому можуть бути: сепсис, різні види шоку, панкреонекроз, метаболічні порушення, легенева інфекція тощо [2]. Перечислені захворювання супроводжуються значним накопиченням ендотоксинів в організмі, що призводить у кінцевому результаті до синдрому мультиорганної дисфункції, яка є основною причиною летальності при ГРДС [3].

Тому одним із основних напрямків лікування пацієнтів із ГРДС є попередження поліорганної недостатності на основі впливу на ключові патогенетичні механізми даного синдрому, зокрема основні моменти розвитку ендогенної інтоксикації, а також пошук нових методів зменшення її впливу на організм [4].

Метою роботи стало дослідити закономірності розвитку ендотоксикозу в лабораторних тварин у динаміці гострого респіраторного дистрес-синдрому та при профілактичному застосуванні антигіпоксантів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження було проведено на 128 статевозрілих білих щурах масою (200±15) г. Для проведення експерименту використали середньостійкі до гіпоксії щури, яких відбирали за методикою В. А. Березовського [5]. Введення мексидолу та корвітину з профілактичною метою проводили за 1 год до ініціації ГРДС. Тваринам ГРДС моделювали за методикою G. Matute-Bello (2008) в модифікації А. А. Гудими (2010), при якій у трахею вводили 0,1 нормальну соляну кислоту в дозі 2,0 мл/кг [6, 7]. Тварин поділили на 4 групи. Кожна група нараховувала по 30 тварин, яких виводили з експерименту на першу і другу години. Для контролю використано 8 щурів (контрольна група).

Про стан ендогенної інтоксикації судили за вмістом молекул середньої маси (МСМ), еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ). Достовірність даних встановлювали за критерієм Стьюдента, а також за критеріями Левена – Брауна – Форсайта. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На тлі ГРДС вже з першої години у сироватці крові збільшувався вміст продуктів ендогенної інтоксикації МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ та ЕІІ (p<0,001). Через 2 год вміст молекул середньої маси підвищувався, проте результат виявився статистично не достовірним стосовно попереднього терміну. Відмічалось статистично достовірне зростання ЕІІ (на 9,1 %, p<0,001) [8].

Запропоновані методи корекції (табл. 1) зумовлюють нижчий рівень МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ та ЕІІ вже на першу годину після моделювання ГРДС. На другу годину після введення мексидолу та комбінації препаратів вміст досліджуваних продуктів ендогенної інтоксикації та ЕІІ статистично достовірно зменшувався, тоді як після введення корвітину, навпаки, збільшувалася концентрація МСМ₂₅₄ (на 33,7 %, p<0,001), інші показники практично не змінювалися. Найбільший ефект був на другу годину після введення комбінації препаратів.

При порівнянні одержаного результату використання досліджуваних методів корекції із показниками контрольної групи (табл. 2) встановлено, що у більшості випадків вміст продуктів ендогенної інтоксикації та ЕІІ перевищував рівень контролю.

Тільки в умовах комбінованого застосування мексидолу та корвітину на другу годину досліджувані показники достовірно не відрізнялися від контрольних.

Таким чином, вже через 1 год після моделювання ГРДС відмічається достовірне зростання вмісту в сироватці крові МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ та ЕІІ. На другу годину рівень фракцій молекул середньої маси не змінюється, разом з тим, як ЕІІ істотно зростає.

Таблиця 1. Показники ендогенної інтоксикації через 1 і 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого різними методами (M±m)

Показник		ГРДС (n=8/5)	ГРДС +мексидол (n=12/8)	ГРДС +корвітин (n=9/6)	ГРДС+ комбінація препаратів (n=14/11)
MCM ₂₅₄ , ум. од.	1 год	0,678±0,029	0,572±0,007 [#]	0,478±0,028 [#] p ₁ <0,01	0,491±0,006 ^{###} p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
	2 год	0,742±0,030	0,511±0,005 ^{###}	0,639±0,017 [#] p ₁ <0,01	0,415±0,006 ^{###} p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
MCM ₂₈₀ , ум. од.	1 год	0,706±0,029	0,618±0,008 [#]	0,561±0,037 [#] p ₁ >0,05	0,528±0,006 ^{###} p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
	2 год	0,787±0,031	0,530±0,006 ^{###}	0,567±0,038 [#] p ₁ >0,05	0,435±0,006 ^{###} p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
EII, %	1 год	83,2±1,1	63,9±1,2 ^{###}	58,6±2,1 ^{###} p ₁ <0,05	60,3±2,9 ^{###} p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
	2 год	90,8±1,4 ^{***}	55,0±0,7 ^{###}	63,4±2,0 ^{###} p ₁ <0,001	46,0±2,6 ^{###} p ₁ <0,05 p ₂ <0,001

Примітки: 1) * – достовірність відмінностей у групах між показниками на 1 і 2 год (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001);
2) n – у чисельнику кількість тварин, які вижили на першу годину експерименту, в знаменнику – на другу;
3) значками # позначено достовірність відмінностей стосовно групи тварин із ГРДС (# – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001);
4) p₁ – достовірність відмінностей стосовно групи тварин із ГРДС, які отримували з корегувальною метою мексидол;
5) p₂ – достовірність відмінностей стосовно групи тварин із ГРДС, які отримували з корегувальною метою корвітин.

Таблиця 2. Показники ендогенної інтоксикації через 1 і 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого різними методами, порівняно з контролем (M±m)

Показник		Контроль (n=8)	ГРДС +мексидол (n=12/8)	ГРДС +корвітин (n=9/6)	ГРДС+ комбінація препаратів (n=14/11)
MCM ₂₅₄ , ум. од.	1 год	0,373±0,030	0,572±0,007 ^{***}	0,478±0,028 [*]	0,491±0,006 ^{**}
	2 год		0,511±0,005 ^{**}	0,639±0,017 ^{***}	0,415±0,006
MCM ₂₈₀ , ум. од.	1 год	0,379±0,034	0,618±0,008 ^{***}	0,561±0,037 ^{**}	0,528±0,006 ^{***}
	2 год		0,530±0,006 ^{***}	0,567±0,038 ^{**}	0,435±0,006
EII, %	1 год	42,5±0,6	64,0±1,2 ^{***}	58,6±2,1 ^{***}	60,3±2,9 ^{***}
	2 год		55,0±0,7 ^{***}	63,4±2,0 ^{***}	46,0±2,6

Досліджувані методи корекції зумовлюють вірогідно нижчий рівень ендогенної інтоксикації в усі терміни спостереження. Привертає увагу той факт, що після застосування корвітину на другу годину вміст MCM₂₅₄ зростає, інші показники не змінюються, тоді як після мексидолу та комбінації препаратів досліджувані показники знижуються.

Комбінація препаратів зумовлює нормалізацію показників ендогенної інтоксикації на другу годину після моделювання ГРДС.

ВИСНОВКИ 1. Корвітин і комбінація препаратів через 1 год після моделювання ГРДС зумовлювали нижчий рівень досліджуваних показників ендогенної інтоксикації, ніж мексидол. На другу годину найефективнішою залишилася лише комбінація препаратів за вмістом у крові MCM₂₅₄, MCM₂₈₀ та EII.

2. Застосування комбінації препаратів зумовлює протекторний вплив на мембрани еритроцитів, за рахунок чого знижується EII, а також сприяє зменшенню утворення та, ймовірно, посиленню видаленню молекул середньої маси нирками та печінкою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition of ARDS // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 23. – P. 2526–2533.

2. Wind J. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in the Netherlands: a survey / J. Wind, J. Versteeg, J. Twisk // Respiratory Medicine. – 2007. – Vol. 101. – P. 2091–2098.

3. Бондаренко Ю. І. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів травматичної хвороби та їх корекція тіатріазоліном / Ю. І. Бондаренко, С. М. Придруга, Р. М. Борис // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – № 1. – С. 42–45.

4. Craig T. R. A Randomized Clinical Trial of Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibition for Acute Lung Injury (The HARP Study) / T. R. Craig, M. J. Duffy, M. Shyamsundar // American Journal Respiratory Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 183, № 5. – P. 620–626.

5. Березовский В. А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / В. А. Березовский. – К. : Наукова думка, 1978. – 216 с.

6. Matute-Bello Gustavo. Animal models of acute lung injury / Gustavo Matute-Bello, Charles W. Frevert, Thomas R. Martin // American Journal Physiology - Lung Physiol. – 2008. – Vol. 295, № 3. – P. 379–399.

7. HCl-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром А. А. Гудима, М. І. Марущак А. В. Доброродній [та ін.] // Здобутки клініч. та експерим. медицини. – 2010. – № 2. – С. 39–42.

8. Доброродній А. В. Стан перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи, гуморальної ланки імунного захисту та ендогенної інтоксикації на тлі експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому у щурів / А. В. Доброродній // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – № 3. – С. 99–101.

Отримано 05.03.14