УДК 612.017.1-02:616-001.316-036.8-085.275.14]-092.9
DOI 10.11603/1681-276X.2015.3.5207

©Д. В. Козак

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

ПОРУШЕННЯ ПРОЦЕСІВ ЛІПІДНОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ТКАНИНІ ЛЕГЕНЬ У ПІЗНІЙ ПЕРІОД ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КАРБАЦЕТАМОМ

ПОРУШЕННЯ ПРОЦЕСІВ ЛІПІДНОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ТКАНИНІ ЛЕГЕНЬ У ПІЗНІЙ ПЕРІОД ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КАРБАЦЕТАМОМ – У статті викладено, що під впливом політравми через 7–28 діб посттравматичного періоду в тканині легень відмічається виражена інтенсифікація процесів ліпідної пероксидації, яка проявляється статистично достовірним збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів, що не компенсується підвищенням через 14 і 28 доби активності СОД, із значним відхиленням антиокисдантно-прооксидантного балансу в бік переважання прооксидантних механізмів. Застосування карбацетаму в дозі 5 мг на кілограм маси тварин протягом двох тижнів після нанесення травми супроводжується зниженням вмісту ТБК-активних продуктів у тканині легень, підвищенням активності СОД і каталази та зміщенням величини АПІ в бік переважання антиоксидантних механізмів.

НАРУШЕНИЕ ПРОСЕССОВ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ТКАНИ ЛЕГКИХ В ПОЗДНИЙ ПЕРИОД ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ КАРБАЦЕТАМОМ – В статье изложено, что под влиянием политравмы через 7–28 суток посттравматического периода в ткани легких отмечается выраженная интенсификация процессов липидной пероксидации, которая проявляется статистически достоверным увеличением содержания ТБК-активных продуктов, не компенсируется повышением через 14 и 28 суток активности СОД, со значительным отклонением антиоксидантно-прооксидантного баланса в сторону преобладания прооксидантных механизмов. Применение карбацетама в дозе 5 мг на килограмм массы животных в течение двух недель после нанесения травмы сопровождается снижением содержания ТБК-активных продуктов в ткани легких, повышением активности СОД и каталазы и смещением величины АПИ в сторону преобладания антиоксидантных механизмов.

DEVIATION OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE OF THE LUNG TISSUE OF TRAUMATIC DISEASE IN THE LATE PERIOD AND CORRECTION OF CARBACETAM – The article stated that exposure to trauma due 7–28 days of post-traumatic period in lung tissue observed pronounced intensification of processes lipid peroxidation, which shows statistically significant increase in the content of TBA-active products, which is not compensated by the increase of 14 and 28 fractions SOD activity, with significant deviation antioxidant-prooxidant balance towards predominance of oxidative mechanisms. Application of Carbacetam – 5 mg per kilogram of animal within two weeks after causing injury associated with lower content of TBA-active products in lung tissue, increased activity of SOD and catalase and the offset value in the direction API prevalence of antioxidant mechanisms.

Ключові слова: політравма, легені, пероксидне окиснення ліпідів, супероксиддисмутаза, каталаза, карбацетам.

Ключевые слова: политравма, легкие, пероксидное окисление липидов, супероксиддисмутаза, каталаза, карбацетам.

Key words: polytrauma, lungs, lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, Carbacetam.

ВСТУП Активація процесів ліпідної пероксидації є постійним супутником тяжкої травми [1]. Це зумовлено розвитком гіпоксії тканин та органів, провідним механізмом якої є ураження легень, що виникає або первинно при торакальній травмі, або вторинно як наслідок системної відповіді організму на запалення. В цих умовах, незалежно від етіологічного чинника, настає порушення дифузії газів через альвеоло-капілярну мембрану [2, 3].

На сьогодні доведено, що пік ліпопероксидації за часом відповідає найбільшій інтенсивності реакції організму на запалення, зумовленої викидом у системний кровотік прозапальних медіаторів [4]. Розвиток гіпоксемії, стимуляція ліпідної пероксидації активація процесів цитолізу, стимуляція апоптозу негативно відбивають на тканинах й органах і замикають "хибне" коло, що призводить до розвитку поліорганної недостатності з втягненням у патологічний процес серця, легень, нирок, печінки, центральної і периферичної нервової системи [5].

У зв'язку з цим, важливою проблемою інтенсивної терапії травматичної хвороби є пошук засобів системного антиоксидантного впливу. Серед них важливе місце посідають препарати ноотропної дії. Серед них помітно виділяється карбацетам, який розроблено в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України (м. Донецьк). Він за антиамнестичною активністю в 100 разів, а за антигіпоксичною – у 29–35 разів перевершує пірацетам, що є класичним препаратом ноотропної дії [6]. Встановлено, що препарат має антиамнестичну, антигіпоксичну, анксіолітичну і протишокову дії та може стати перспективним засобом попередження не тільки нейрогенної дисфункції, але й ураження інших органів і систем організму за умов травматичної хвороби.

Метою роботи було з'ясувати особливості порушень процесів ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в тканині легень у пізній період травматичної хвороби та ефективність їх корекція карбацетамом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти проведено на 120 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на три групи: дві дослідних і контрольну. В дослідні гупи увійшли тварини, яким в умовах тіопентало-натрієвого наркозу (40 мг на кілограм маси внутрішньочеревно) моделювали політравму за розробленим нами способом [7]. Контрольну групу тільки вводили у наркоз.

У першій дослідній групі протягом двох тижнів після нанесення політравми внутрішньочеревно вводили карбацетам (Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України, Донецьк) в дозі 5 мг на кілограм маси тварини [8]. Другій дослідній групі вводили фізіологічний розчин в еквівалентній дозі.

З експерименту тварин виводили після наркотизації шляхом тотального кровопускання із серця через 7, 14, 21 і 28 діб після травми. У тварин, які вижили, в гомогенаті тканини легень оцінювали стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) за вмістом ТБК-активних продуктів [9]. Рівень антиоксидантної системи в легенях визначали за активністю супероксиддисмтуази (СОД) [10] і каталази [11]. Також розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс за співвідношенням активність каталази/вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ [12].

Отримані цифрові дані обробляли статистично. Вірогідність відмінностей між дослідними і контрольною гру-

пами оцінювали з використанням програми STATISTICA (“StatSoft, Inc.”, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У тканині легень (табл.) вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ після моделювання політравми поступово знижувався з 7 до 28 діб із повторним збільшенням через 21 добу. У всі терміни спостереження показник виявився істотно більшим, ніж у контролі (p<00,05). Після застосування карбацетаму показник змінювався коливально. Через 7 та 21 доби він перевищував рівень контрольної групи (відповідно на 10,8 і 59,5 %), що було статистично вірогідним (p<0,05). Через 14 діб показник досягав рівня контролю (p>0,05), а через 28 діб ставав навіть істотно меншим від нього (на 16,3 %, p<0,05). Звертає на себе увагу той факт, що в усі терміни спостереження вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у тканині легень був статистично вірогідно нижчим, ніж у групі тварин без корекції (відповідно на 48,4; 21,6; 21,2 і 30,0 %, p<0,05).

Динаміка активності СОД у тканині легень після моделювання політравми змінювалася коливально із статистично значущими підйомами стосовно контрольної групи через 14 і 28 діб (p<0,05). Застосування карбацетаму приводило до статистично вірогідного підвищення активності СОД стосовно контролю через 7–21 доби (відповідно на 29,6 36,2 і 19,6 %, p<0,05). Через 28 діб показник нормалізувався (p>0,05). Порівнюючи отриманий результат із дослідною групою тварин без корекції, з’ясувалося, що через 7 та 21 доби у групі тварин із корекцією карбацетамом показник ставав статистично вірогідно більшим (відповідно на 46,4 і 21,5 %, p<0,05).

Активність каталази в тканині легень після нанесення політравми знаходилася на рівні контрольної групи (p>0,05). Тільки через 21 добу в цій групі показник статистично достовірно знижувався порівняно із контролем (p<0,05). Застосування карбацетаму через 7–14 діб посттравматичного періоду призводило до істотного збільшення активності каталази стосовно контролю (відповідно на 80,1 і 54,4 %, p<0,05). Через 21 добу показник знижувався і досягав рівня контролю (p>0,05). Через 28 діб він продовжував знижуватися і ставав статистично вірогідно меншим, ніж у контрольній групі (на 27,2 %, p<0,05). При цьому через 7–21 доби активність каталази в тканині легень була істотно більшою у дослідній групі тварин із корекцією карбацетамом порівняно з дослідною групою щурів без корекції (відповідно, на 73,1, 83,0 і 30,4 %, p<0,05), а через 28 діб – ставала суттєво нижчою (на 21,4 %, p<0,05).

Величина АПІ після нанесення політравми у всі терміни спостереження була значно нижчою від рівня контрольної групи (p<0,05). Після застосування карбацетаму величини АПІ у тканині легень зазнавала коливальних відхилень. Через 7 і 14 діб показник істотно перевищував рівень контрольної групи (відповідно на 102,4 і 45,2 %, p<0,05). Через 21 добу показник знижувався і ставав суттєво меншим стосовно контролю (на 36,7 %, p<0,05), а через 28 діб – нормалізувався та від рівня контрольної групи практично не відрізнявся (p>0,05). Порівнюючи дослідні групи, з’ясувалося, що в усі терміни спостереження величина АПІ тканини легень на тлі застосування карбацетаму була суттєво більшою, ніж у тварин без корекції: через 7 діб – у 4,52 раза, через 14 діб – у 2,27 раза, через 21 добу – в 1,66 раза, через 28 діб – в 1,27 раза, p<0,05).

Таким чином, характерною рисою карбацетаму є виражений антиоксидантний вплив, який забезпечує протекцію виснаження активності СОД і каталази у тканині легень з одночасним пригніченням інтенсивності процесів ліпідної пероксидації. Враховуючи той факт, що в умовах політравми у тканині легень основним джерелом активних форм кисню є активація нейтрофільних гранулоцитів [13], можна припустити, що карбацетам здійснює вплив і на системні прояви запалення, що має важливе значення у протекції тканини легень в умовах травматичної хвороби. Отже, карбацетам є перспективним засобом антиоксидантної і цитопротекторної дії в умовах тяжкої травми.

Таблиця. Відхилення показників ПОЛ та антиоксидантного захисту тканини легень у відповідь на політравму та її корекцію карбацетамом (M±m)

Показник	Група	Контроль (n=20)	Доба посттравматичного періоду			
			7 (n=6/6)	14 (n=6/6)	21 (n=6/6)	28 (n=5/5)
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·г$^{-1}$	Політравма	4,35±0,12	9,96±0,16*	5,89±0,46*	8,81±0,23*	5,20±0,39
	Політравма+ карбацетам		4,82±0,14*	4,62±0,28	6,94±0,26*	3,64±0,26*
p			<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
СОД, %	Політравма	35,87±1,01	31,75±2,36	48,78±2,83*	35,32±1,61	40,21±1,37*
	Політравма+ карбацетам		46,47±1,54*	48,85±3,20*	42,90±1,33*	36,17±1,69
p			<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Каталаза, %	Політравма	26,57±0,91	27,63±1,68	22,42±1,91	20,77±0,70*	24,61±1,82
	Політравма+ карбацетам		47,83±2,91*	41,04±5,15*	27,09±0,66	19,35±1,17*
p			<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
АПІ	Політравма	6,21±0,30	2,78±0,19*	3,97±0,48*	2,37±0,10*	4,20±0,18*
	Політравма+ карбацетам		12,57±0,85*	9,02±1,09*	3,93±0,16*	5,33±0,36
p			<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: 1) * – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи (p<0,05);

2) p – вірогідність відмінностей між групами лікованих і нелікованих тварин;

3) n – у чисельнику кількість тварин у групі щурів з політравмою, в знаменнику кількість тварин у групі щурів з політравмою, корегованих карбацетамом.

ВИСНОВОК 1. Під впливом політравми через 7–28 діб посттравматичного періоду в тканині легень відмічається виражена інтенсифікація процесів ліпідної пероксидації, яка проявляється статистично достовірним збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів, яка не компенсується підвищенням через 14 і 28 доби активності СОД, із значним відхиленням антиокисдантно-прооксидантного балансу в бік переважання прооксидантних механізмів.

2. Застосування карбацетаму в дозі 5 мг на кілограм маси тварин протягом двох тижнів після нанесення травми супроводжується зниженням вмісту ТБК-активних продуктів у тканині легень, підвищенням активності СОД і каталази та зміщенням величини АПІ в бік переважання антиоксидантних механізмів.

У перспективі передбачається комплексне дослідження механізмів впливу карбацетаму на перебіг експериментальної політравми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Петухова О. В. Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы / О. В. Петухова, И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 3. – С. 65–68.

2. Looney M. R. Neutrophil sandwiches injure the microcirculation / M. R. Looney, M. A. Matthay // Nat. Med. – 2009. – Vol. 15. – P. 364–66.

3. Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways / Y. Komarova, A. B. Malik // Annu. Rev. Physiol. – 2010. – Vol. 72. – P. 463–493.

4. Генинг Т. П. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в системе “сыворотка крови – эритроцит” при острой циркуляторной гипоксии / Т. П. Генинг, Д. А. Ксейко // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 4. – С. 17–20.

5. Малыш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 49–56.

6. Семенов Н. С. Безопасная технология производства карбацетама – нового эффективного нейропротектора / / Н. С. Семенов, М. В. Морозов, А. В. Кибальный **/** Охорона навколишнього середовища та раціональне використання природних ресурсів : V Міжнар. наук. конф. асп.і студ. – Т. 2 – Донецьк : ДонНТУ, ДонНУ, 2006. – С. 98–99.

7. Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання політравми / Козак Д. В.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – № u 201104110 ; заявл. 05.04.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. 20.

8. Комиссаров И. В. Коррекция лигандами глутаматных рецепторов нарушений мнестических функций при экспериментальной фокальной ишемии коры мозга / И. В. Комиссаров, А. В. Журавский, В. Е. Гмиро // Журнал АМН України. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 238–249.

9. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.

10. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

11. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

12. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридіна // Одеський мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 22–25.

13. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury / A. Dushianthan, M. P. Grocott, A. D. Postle, R. Cusack // Postgrad. Med. J. – 2011. – Vol. 87, № 1031. – P. 612–622.

Отримано 10.08.15