

УДК 616.921-06-092]-08-039.35(477/84)

А.В.Добродній

Кафедра хірургії з анестезіологією № 2 (зав. – проф. О.В.Олійник) Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського

СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ ПРИ ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ АНТИГІПОКСАНТІВ

Резюме. У статті наведені дані експериментального комплексного дослідження профілактичного застосування мексидолу та корвітіну для оцінки антиоксидантного захисту у щурів із гострим респіраторним дистрес-синдромом. У експерименті використано 120 білих щурів. Ініціація гострого респіраторного дистрес-синдрому проведена за методикою G.Matute-Bello, Michael Matthay, 2008 р. в модифікації Гудими А.А. 2010 р. Застосування мексидолу та корвітіну при гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів призводить до вірогідних змін більшості показників антиоксидантного захисту.

Ключові слова: гострий респіраторний дистрес-синдром, антиоксидантний захист, мексидол, корвітін.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), це стан легень, який характеризується порушенням транспорту газів через альвеолокапілярну мембрану, що призводить до низького рівня кисню в крові з послідуємим розвитком гіпоксії або так званого легеневого окисного стресу. Легеневий окисний стрес відіграє важливу роль в ішемії-реперфузії, сепсисі, трансплантації легень, хронічних обструктивних захворювань легень [1]. Активні форми кисню, які формуються в легеневих епітеліальних та ендотеліальних клітинах, спричиняють пошкодження легень та ініціюють каскад прозапальних реакцій які ускладнюють перебіг основного захворювання [2].

ГРДС є критичним станом і прогноз даного захворювання безпосереднім чином пов'язаний з індивідуальним, комплексним та патогенетично обґрунтованим лікуванням у ВАІТ [3].

Ведення таких хворих базується на підтримуючій терапії і лікування основного захворювання, але загальноприйнятим вважається використання низьких дихальних об'ємів при штучній вентиляції легень і консервативній стратегії [4]. Важливо відзначити, що застосування антиоксидантів у лікуванні хворих із ГРДС є недостатньо вивченим [5].

Тому перспективними є розробка напрямків лікування хворих, орієнтованих на можливість корегування провідних ланок патогенезу ГРДС.

Мета дослідження. Встановити ефективність профілактичного застосування антигіпок-

сантів мексидолу та корвітіну при експериментальному ГРДС.

Матеріал і методи. Дослідження були проведені на 120 статевозрілих білих щурах, масою 200 ± 15 г. Для проведення експерименту були використані середньостійкі до гіпоксії щури, які відбиралися за методикою Березовського В.А. [6]. Введення антигіпоксантів з профілактичною метою проводили за 1 год до ініціації ГРДС. Тваринам ГРДС моделювали за методикою G. Matute-Bello, 2008 р. в модифікації А.А. Гудими, 2010 р. при якій в трахею вводиться 0,1 нормальна соляна кислота в дозі 2,0 мл/кг [7, 8].

Кожна група нараховувала 30 тварин, які виводились з експерименту на 1 і 2 год. Про стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) судили за вмістом супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіону, церулоплазміну (ЦП) [9]. Вірогідність даних встановлювали за критерієм Стьюдента, а також за критеріями Левена-Брауна-Форсайта.

Результати дослідження та їх обговорення. Основні показники стану антиоксидантної системи в нормі та при експериментальному ГРДС висвітлені в попередній статті [10].

Досліджувані методи корекції (табл. 1) на першу годину не змінювали активності СОД та каталази у сироватці крові. Разом з тим, на першу годину відмічався нижчий рівень глутатіону у сироватці крові та ЦП після застосування самого корвітіну на 35,7 % ($p < 0,001$) та комбінації

© Добродній А.В., 2013

Таблиця 1

Показники антиоксидантного захисту 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 преп. (n=14/11)
1		2	3	4	5
СОД, ум од. · мг ⁻¹	1 год	0,503±0,057	0,481±0,006	0,491±0,025 p ₁ >0,05	0,484±0,006 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
	2 год	0,701±0,064*	0,508±0,014 [#]	0,614±0,014 ^{***} p ₁ <0,001	0,561±0,008 ^{####} p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Каталаза, мкат·л ⁻¹	1 год	0,326±0,013	0,333±0,004	0,305±0,023 p ₁ >0,05	0,336±0,004 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
	2 год	0,368±0,023	0,316±0,004 ^{###}	0,421± 0,012 ^{<0,10***} p ₁ <0,001	0,321±0,005 ^{<0,10*} p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Глутатіон, мкмоль·л ⁻¹	1 год	1,018±0,140	0,842±0,010	0,765±0,046 p ₁ >0,05	0,896±0,010 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05
	2 год	0,689±0,051*	0,881±0,009 ^{###}	0,725±0,012 p ₁ <0,001	0,980±0,014 ^{####} p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ЦП, мг·л ⁻¹	1 год	2,86±0,31	3,06±0,04	1,84±0,21 [#] p ₁ <0,001	2,36±0,07 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
	2 год	3,86±0,19*	2,26±0,04 ^{####}	1,33±0,10 ^{####} p ₁ <0,001	1,94±0,08 ^{####} p ₁ <0,01 p ₂ <0,001

Примітки:

1. Значками [#] позначено вірогідність відмінностей стосовно групи тварин із ГРДС ([#] – p<0,05; ^{##} – p<0,01; ^{###} – p<0,001).

2. p₁ – вірогідність відмінностей стосовно групи тварин з ГРДС, які отримували з корегувальною метою мексидол.

3. p₂ – вірогідність відмінностей стосовно групи тварин з ГРДС, які отримували з корегувальною метою корвітин.

4. n – у чисельнику кількість тварин, що вижили на першу годину експерименту, у знаменнику – на другу.

5. * – вірогідність відмінностей у групах між показниками на 1 і 2 год (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001).

препаратів на 17,5 % (p<0,001).

На другу годину у дослідних групах активність СОД сироватки крові істотно зростала. Після застосування мексидолу та комбінації препаратів вона була нижчою, ніж у групі некорегованих тварин (відповідно на 27,5 і 20,0 %, p<0,05), в той час як на тлі застосування корвітину знаходилася на рівні некорегованих тварин. Водночас активність каталази після застосування мексидолу та комбінації препаратів знижувалася, порівняно із першою годиною (p<0,05–0,01), тоді як після корвітину – зростала (на 38,0 %, p<0,001), що виявилось

вірогідно більшим, порівняно з іншими дослідними групами. Після мексидолу активність каталази була нижчою (на 14,1 %, p<0,05), після корвітину мала тенденцію до збільшення, після використання комбінації препаратів, навпаки – до зменшення, порівняно з групою некорегованих тварин.

Вміст у сироватці крові глутатіону на другу годину після мексидолу та комбінації препаратів був статистично вірогідно більшим, порівняно із першою годиною спостереження (p<0,05–0,001) та стосовно групи некорегованих тварин (відповідно на 27,9 %, p<0,01 та

42,2 %, $p < 0,001$). Найбільший рівень глутатіону виявився після застосування комбінації препаратів.

На тлі запропонованих методів корекції вміст ЦП у сироватці крові на другу годину вірогідно зменшувався при застосуванні корвітину на першу годину на 35,7 % ($p < 0,001$) та на другу – на 65,5 % ($p < 0,001$), в той час як у групі некорегованих тварин, навпаки, зростав. Внаслідок цього на тлі корекції вміст у сироватці крові ЦП був статистично вірогідно меншим, ніж в умовах не корегованого ГРДС. Найнижчим вміст ЦП виявився в умовах застосування корвітину, найбільшим – мексидолу.

Виявлені відхилення є яскравим свідченням того, що у патогенезі ГРДС істотне місце належить різкому накопиченню активних форм кисню, що призводить до виснаження СОД, збільшення вмісту перекису водню, на тлі якого компенсаторно підвищується активність каталази. Ці механізми описані й іншими авторами [11].

Оскільки в цих процесах бере участь і система глутатіону, відсутність відхилень вмісту глутатіону, які опосередковано відображають рівень відновленого глутатіону, ймовірно, вказує на компенсаторне посилення його синтезу печінкою [12]. Різке зростання вмісту ЦП, ймовірно, пов'язане не стільки із необхідністю збільшення потужності антиоксидантної системи, скільки із явищами розвитку системної відповіді організму на запалення, оскільки ЦП належить до гострофазових білків.

Через 2 год активність СОД зростала та повертається до рівня інтактних тварин, активність каталази залишалася незмінно високою, відмічалось істотне зниження у сироватці крові вмісту глутатіону і подальше підвищення ЦП. Зазначені відхилення відображають, ймовірно, наступну фазу пристосувальних реакцій організму. Незмінним її компонентом є наявність активних форм кисню, на що вказують рівні активності СОД і каталази.

Привертає увагу той факт, що через 2 год розвивалося виснаження системи глутатіону,

на що вказує зниження вмісту в сироватці крові глутатіону. Це може бути обумовлено його затратами не тільки на нейтралізацію вільних радикалів, але й на утворення парних сполук із продуктами ендогенної інтоксикації. За даними багатьох авторів, така динаміка цього показника вказує на значне виснаження неферментативної ланки антиоксидантного захисту і може розцінюватися як початковий етап дизадаптації організму, що без застосування корекції може призвести до його загибелі [13].

Крім зазначеного, через 2 год після моделювання ГРДС у тварин в сироватці крові відмічалось подальше накопичення ЦП. Можна припустити, що в умовах виснаження системи глутатіону зростає роль ЦП як антиоксиданта.

Висновки. 1. На тлі модельованого ГРДС вже через 1 год відмічається сукупність відхилень, які супроводжуються адаптаційно-компенсаторними реакціями системи антиоксидантного захисту. 2. При експериментальному ГРДС оцінка системи глутатіону вказує на значне виснаження неферментативної ланки антиоксидантного захисту і може розцінюватися як початковий етап дизадаптації організму, що без застосування корекції може призвести до його загибелі. Відхилення активності СОД, каталази, вмісту глутатіону та ЦП ймовірно відображають наступну фазу пристосувальних реакцій організму. Незмінним її компонентом є наявність активних форм кисню, на що вказують рівні активності СОД і каталази. 3. Незважаючи на метод корекції, показники АОЗ істотно відрізняються від контролю: СОД і глутатіону в бік зниження, КТ та ЦП – у бік зростання. Фазова зміна показників антиоксидантного захисту очевидно, відображає адаптаційну перебудову антиоксидантних систем організму в умовах патологічного процесу.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому доцільно розширити вивчення показників антиоксидантного захисту, оскільки патогенез та корекція гострого респіраторного дистрес-синдрому залишається актуальним питанням сучасної реаніматології.

Список використаної літератури

1. *Acute respiratory distress syndrome: prevention and early recognition* / C. de Haro, I. Martin-Loeches, E. Torrents [et al.] // *Ann Intensive Care*. – 2013. – № 3. – P. 11.
2. *Kiss J. Antioxidants combined with NO donor enhance systemic inflammation in acute lung injury in rats* / J. Kiss, P. Kääpä, T. Savunen // *Scand Cardiovasc J*. – 2007. – № 3. – P. 186-91.
3. *Je Hyeong Kim. New Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome* / Kim Je Hyeong // *Korean Journal of Critical Care Medicine*. – 2013. – № 1. – P. 10.
4. *Трецинский А.И., Тлумчер Ф.С. Руководство по интенсивной терапии* / А.И. Трецинский, Ф.С. Тлумчер. – К.: Вища шк., 2004. – 582 с.
5. *Christofidou-Solomidou M. Antioxidant strategies in respiratory medicine* /

M. Christofidou-Solomidou, V. Muzykantov // *Treat Respir. Med.* – 2006. – № 1. – P. 47-78. 6. Березовский В.А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / В.А. Березовский. – К. : Наукова думка, 1978. – 216 с. 7. Gustavo Matute-Bello. *Animal models of acute lung injury* / Matute-Bello Gustavo, W. Frevert Charles, R. Martin Thomas // *Amer. J. Physiology – Lung Physiol.* – 2008. – Vol. 295, № 3. – P. 379–399. 8. HCl-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром / А.А. Гудыма, М.І. Марущак А.В. Доброродній [та ін.] // *Здобутки клін. та експерим. медицини.* – 2010. – № 2. – С. 39–42. 9. Гріднєв О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднєв // *Сучасна гастроентерол.* – 2005. – № 5 (25). – С. 80–83. 10. 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. 11. Дубинина Е.Е. *Продукты метаболизма кислорода и функциональной активности клеток (жизнь и смерть, создание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты* / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Медицинская пресса, 2006. – 440 с. 12. *Modulating GSH synthesis using glutamate cysteine ligase transgenic and gene-targeted mice* / D. Botta, C. C. White, P. Vliet-Gregg [et al.] // *Drug Metab Rev.* – 2008. – Vol. 40, № 3. – P. 465-477. 13. Sakamoto T. *A membrane protease regulates energy production in macro-phages by activating hypoxia-inducible factor-1 via a non-proteolytic mechanism* / T. Sakamoto, M. Seiki // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 39. – P. 29951–29964.

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОРДС ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ АНТИГИПОКСАНТОВ

Резюме. В статье приведены данные экспериментального комплексного исследования профилактического применения мексидола и корвитина для оценки антиоксидантной защиты у крыс с ОРДС. В эксперименте использовано 120 белых крыс. Инициация ОРДС проведена по методике G.Matute-Bello, Michael Matthay, 2008 в модификации Гудымы А.А. 2010 Применение мексидол и корвитину при ОРДС у крыс приводит к достоверным изменениям большинства показателей антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: ОРДС, антиоксидантная защита, мексидол, корвитин.

STATE OF ANTIOXIDANT PROTECTION UNDER EXPERIMENTAL ARDS FOR PROPHYLACTIC USE OF ANTIHYPOXANTS

Abstract. The article presents the results of experimental studies of a complex prophylactic use of Mexydol and Korvitin to assess antioxidant protection in rats with ARDS. The experiment was conducted on 120 rats. Initiation of ARDS was performed by G.Matute-Bello, Michael Matthay method, 2008, as modified by Hudyma AA 2010. Administration of Mexydol and Korvitin with ARDS in rats leads to significant changes in most indices of antioxidant protection.

Key words: ARDS, antioxidant protection, Mexydol, Korvitin.

Ternopil State Medical University (Ternopil)

Надійшла 28.05.2013 р.
Рецензент – проф. Федів О.І. (Чернівці)