

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

САВЧУК САМВЕЛ ОЛЕКСІЙОВИЧ

УДК 612-015.11+616-008.6] -02:616.24-002-036.11-092.9

**ОСОБЛИВОСТІ ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ І СТАН ЕНДОГЕННОЇ
ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-
СИНДРОМІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

03.00.04 – біохімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Марущак Марія Іванівна, Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри функціональної і лабораторної діагностики.

Офіційні опоненти:

кандидат медичних наук, доцент **Геруш Ігор Васильович**, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», проректор з науково-педагогічної роботи, доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії;

доктор біологічних наук, професор **Ерстенюк Ганна Михайлівна**, Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, перший проректор, завідувач кафедри біологічної та медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка.

Захист відбудеться «30»січня 2018 р. об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.04 у Державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» за адресою: 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розісланий «29» грудня 2017 року.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,
кандидат біологічних наук, доцент

Т.Я. Ярошенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) залишається актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки асоціюється з високою смертністю, яка коливається у межах 26–58 % (Villar J. et al., 2011; Wang C.Y. et al., 2014). Важливим є також невпинне зростання поширеності ГРДС. Згідно з дослідженням Lewandowski K. та співавт. (2006), його частота зросла з 13–23 випадків у 1992 році до 59–79 випадків на 100 тис. населення у 2006 році, причому на захворюваність впливає багато чинників, серед яких вік, стать, етнічна належність (Brown L.M., 2011). ГРДС може розвиватися у хворих з легеневою та позалегеневою патологією (Confalonieri M. et al., 2017; Han S.H., Mallampalli R.K., 2015), а при поєднанні дії декількох факторів ризику імовірність його виникнення значно зростає (Zhou M.T. et al., 2010).

ГРДС характеризується складними механізмами розвитку, які призводять до легеневого запалення і некардіогенного набряку легень (Herridge M.S., 2011). Результати медичної практики засвідчують, що у 50 % хворих з ГРДС розвивається дисфункція двох і більше органів (Черняев А.Л., Самсонова М.В., 2005; Agarwal R. et al., 2006), тоді як практично у всіх пацієнтів з поліорганною недостатністю будь-якої етіології виникає даний синдром (Roy S.K. et al., 2012). Етіологічна багатфакторність ГРДС, високий рівень захворюваності і смертності зумовлюють необхідність розширення знань про механізми розвитку легеневого ушкодження. Дослідження останніх років розкрили особливості залучення інших органів і систем у патобіохімічні процеси при ГРДС (Марущак М.І., 2012; Боднар Я.Я. та співавт., 2013), що спонукає до пошуку нових шляхів поліпшення діагностики та результатів лікування цього захворювання.

Серед ефективних засобів корекції ГРДС, поряд з респіраторним, важливе значення мають і медикаментозні методи. Враховуючи значну роль мембранодеструктивних процесів, оксидативного стресу та гіпоксії у розвитку ГРДС, стає очевидною необхідність застосування антигіпоксантів – антиоксидантів. Впродовж останнього десятиріччя велика кількість дослідників займалася пошуком ефективних метаболічних препаратів для корекції та профілактики ГРДС (Roy S.K. et al., 2012; Сас П.А., Марущак М.І., 2014). Тому доцільним є вивчення механізмів розвитку ГРДС, що дозволить визначити лікувальну тактику, а також ефективність запропонованих коригувальних середників. Цьому важливому питанню сучасної медицини і присвячена дана робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної наукової роботи ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» на тему «Системні та органні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція» (№ державної реєстрації 0116U003390). Здобувач є співвиконавцем даної наукової роботи.

Мета дослідження: з'ясувати особливості біохімічних порушень в

організмі щурів за умови гострого респіраторного дистрес-синдрому на основі вивчення показників кисневого гомеостазу, оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації та їх корекція.

Завдання дослідження:

1. Дослідити характер порушень кисневого гомеостазу за даними поглинання кисню та сатурації крові при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі в умовах застосування інсуфляції кисню, субстанції “КД-234” та реамберину.

2. Визначити показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту в динаміці розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та при різних методах корекції у щурів з різною стійкістю до гіпоксії.

3. Оцінити вираженість ендогенної інтоксикації та характер змін гуморального імунітету при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі в умовах застосування інсуфляції кисню, субстанції “КД-234” та реамберину.

4. Встановити характер змін досліджуваних показників при поєднаному застосуванні інсуфляції кисню, субстанції “КД-234” та реамберину при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі.

5. Порівняти ефективність корекції метаболічних порушень при гострому респіраторному дистрес-синдромі інсуфляцією кисню, субстанцією “КД-234”, реамберином та їх комбінацією.

Об’єкт дослідження – біохімічні прояви гострого респіраторного дистрес-синдрому та їх корекція.

Предмет дослідження – показники кисневого гомеостазу, прооксидантно-антиоксидантної системи, маркери ендогенної інтоксикації й гуморальний імунітет при гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів.

Методи дослідження: експериментальні (моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому); лабораторні методи дослідження показників кисневого гомеостазу (SvO_2); біохімічні: для оцінки порушень системи прооксиданти-антиоксиданти (ТБК-активні продукти ПОЛ, дієнові і трієнові кон’югати, СОД, каталаза, SH-групи, антиоксидантно-прооксидантний індекс), для оцінки ступеня ендогенної інтоксикації (АЛАТ, АсАТ, МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, ЕП); імунологічні (імуноглобуліни А, М і G, ЦІК); математично-статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі уперше уточнено особливості окиснювальних процесів при ГРДС у тварин з різною стійкістю до гіпоксії. В умовах модельованого ГРДС у низькостійких до гіпоксії (НСГ) тварин більше зростає ППО₂ та значно знижується SvO_2 , ніж у середньостійких до гіпоксії (ССГ) тварин. Активність процесів ліпопероксидації під впливом експериментального ГРДС достовірно зростає, причому у ССГ-тварин рівень ТБК-активних продуктів і дієнових кон’югатів у цих умовах істотно менший, ніж у НСГ-тварин. З іншого боку, у НСГ-тварин більшою мірою знижуються активність СОД і каталази, вміст SH-груп, порівняно з показниками у

групі ССГ-тварин. Моделювання експериментального ГРДС супроводжується підвищенням активності амінотрансфераз, накопиченням фракцій МСМ та збільшенням величини ЕП. При цьому у ССГ-тварин ці показники статистично достовірно менші, ніж у НСГ-тварин.

Уперше обґрунтовано застосування у комплексній корекції ГРДС інсуфляції кисню, субстанції “КД-234” та реамберину. Доведено, що в умовах ГРДС при профілактичному введенні субстанції “КД-234” та реамберину в ССГ-тварин величина ППО₂ досягає рівня контрольної групи. Застосування з корегувальною метою інсуфляції кисню, субстанції “КД-234” чи реамберину сприяє істотному зниженню концентрації ТБК-активних продуктів в обох дослідних групах, причому в ССГ-тварин показник стає достовірно меншим, ніж у НСГ-тварин.

Уточнено механізм впливу запропонованих засобів корекції експериментального ГРДС. Встановлено, що застосування інсуфляції кисню в умовах змодельованої патології веде до зниження активності АсАТ у сироватці крові, нормалізації активності СОД і каталази тканини печінки у групі ССГ-тварин та її ще більшого зростання у групі НСГ-тварин, сприяє зростанню вмісту SH-груп в обох дослідних групах. При застосуванні з метою корекції інсуфляції кисню у ССГ-тварин зростає вміст у сироватці крові Ig A та Ig G, тоді як у НСГ-тварин підвищується вміст ЦК, Ig G та знижується вміст Ig A та Ig M. На тлі корекції кисневою терапією у ССГ-тварин у сироватці крові більшим є вміст Ig A та Ig M, меншим – ЦК та Ig G, порівняно з групою без корекції.

Введення субстанції “КД-234” в умовах експериментального ГРДС супроводжується підвищенням активності каталази та нормалізацією величини антиоксидантно-прооксидантного індексу тканини печінки у ССГ-тварин і практично не впливає на активність СОД тканини печінки та вміст SH-груп сироватки крові. Істотно знижуються активність у сироватці крові АсАТ у групі ССГ-тварин та вміст фракції МСМ₂₅₄ в обох дослідних групах. Застосування субстанції “КД-234” не впливає на показник ЦК у сироватці крові тварин з різною стійкістю до гіпоксії. Також не виявлено суттєвих відмінностей за вмістом імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові у групі НСГ-тварин. Водночас у групі ССГ-тварин субстанція “КД-234” зумовлює істотне збільшення вмісту досліджуваних класів імуноглобулінів.

Застосування реамберину супроводжується суттєвим зменшенням вмісту в сироватці крові фракцій МСМ₂₅₄, збільшенням вмісту ЦК та імуноглобулінів різних класів, зростанням активності СОД у тканині печінки з нормалізацією показника у групі ССГ-тварин, практично не впливає на активність каталази тканини печінки та вміст SH-груп сироватки крові, сприяє підвищенню величини АПІ тканини печінки.

Уперше показано, що комбіноване введення двох засобів (інсуфляція кисню із “КД-234” чи інсуфляція кисню із реамберином) в умовах ГРДС має істотніший позитивний вплив на показники вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту, гуморального імунітету, зменшує явища цитолізу, порівняно з монотерапією.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених

досліджень доповнено відомості про біохімічні порушення, що розвиваються при ГРДС у тварин з різною стійкістю до гіпоксії, науково обґрунтовано механізм впливу інсуфляції кисню, субстанції “КД-234” та реамберину у комплексній корекції ГРДС. Розроблено та апробовано спосіб оксигенотерапії дрібних лабораторних тварин (патент України на корисну модель № 97063), спосіб визначення поглинання кисню організмом (патент України на корисну модель № 58434), проведено частину доклінічного дослідження речовини з антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями, що може бути використана в комплексній терапії гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Виражена антигіпоксична й антиоксидантна дія “КД-234” вказує на доцільність та перспективність його подальшого вивчення з метою розробки методичних рекомендацій для корекції метаболічних змін, що розвиваються при ГРДС.

Результати дисертації впроваджено в науковий і навчальний процес у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (кафедри медичної біології, паразитології та генетики; клінічної лабораторної діагностики ФПДО), ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (кафедра медичної та фармацевтичної хімії) та ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (кафедри анестезіології та інтенсивної терапії; функціональної діагностики та клінічної патофізіології, клініко-лабораторної діагностики; медицини катастроф та військової медицини).

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок здобувача полягає у виконанні патентно-інформаційного пошуку, аналізу вітчизняної та зарубіжної наукової літератури з досліджуваної проблеми, самостійному проведенні моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, статистичній обробці та науковому аналізі отриманих даних, узагальненні результатів досліджень, оформленні дисертаційної роботи. На основі отриманих даних сформульовані основні наукові положення і висновки дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, викладено фактичний матеріал дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертації оприлюднено на підсумкових науково-практичних конференціях “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2012, 2014); VII та VIII науково-практичних конференціях “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2014, 2015), міжнародній науково-практичній конференції “Сучасна медицина: актуальні питання” (Одеса, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 6 – у фахових наукових виданнях України, 1 – у зарубіжному науковому виданні, 5 – у матеріалах конгресів і конференцій, 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 174 сторінках друкованого тексту (основна частина – на 114 сторінках) і складається із таких розділів: вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, 2 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список

використаних джерел, що становить 362 посилань (151 – кирилицею та 211 – латиницею) та додатки. Робота ілюстрована 24 таблицями та 11 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Експериментальна робота дисертаційного дослідження виконана на 150 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях віком 6–8 місяців, масою від 200 до 220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію при постійній температурі 18–22 °С. Для проведення експерименту відбирали тварин з урахуванням їх індивідуальної резистентності до гіпоксії за методикою В.Я. Березовського. Залежно від стійкості до гіпоксії всі тварини були поділені на 2 серії: середньостійкі (ССГ) і низькостійкі (НСГ) до гіпоксії.

Враховуючи те, що безпосереднє ураження легень хлоридною кислотою має найкращу відтворюваність та відображає нейтрофільне запалення, що є важливим у розвитку ГРДС, було використано експериментальну модель G. Matute-Bello. Тварин за 20 хв до початку операції анестезували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію в дозі 40 мг/кг маси щура. Вентральну сторону шиї обробляли хлоргексидином і проводили цервікотомію довжиною до 1,5–2 см для візуалізації трахеї. Тварин розміщували горизонтально під кутом 45°, інсуліновим шприцом вводили в трахею 0,1 Н розчин хлоридної кислоти з розрахунку 2 мл/кг на вдиху. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в аналогічній дозі. Операції на тваринах проводили з дотриманням всіх правил асептики і антисептики, що підтверджено комісією з біоетики державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України” (протокол засідання № 10 від 16.01.2012). Тварин виводили з експерименту через 2 години шляхом введення тіопенталу натрію в дозі 90 мг/кг маси тварини. Від моменту введення хлоридної кислоти 3-ій дослідній групі проводилася інсуфляція киснем спеціально розробленим пристроєм. Для корекції у 4-ій дослідній групі застосували субстанцію “КД-234”, яку розводили у дистильованій воді для ін’єкцій і вводили інтрагастрально через зонд в дозі 50 мг/кг, а у 5-ій дослідній групі – реамберин, який в дозі 10 мл/кг внутрішньоочеревинно вводили тваринам за 1 годину до моделювання ГРДС. 6-й і 7-й дослідним групам комбінували інсуфляцію кисню, відповідно, із субстанцією “КД-234” та реамберином.

КД-234 – нове похідне 1,3-диметилксантину; сполука з антигіпоксичною та антиоксидантною дією на основі натрієвої солі 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл) пропаноату. Ця сполука синтезована на кафедрі фармацевтичної хімії під керівництвом доц. Коробка Д.Б. Там же проведено вивчення нешкідливості та орієнтовне визначення умовно ефективних доз синтезованої сполуки, досліджено гостру токсичність і встановлено середньолетальні дози (ЛД₅₀) за внутрішньоочеревинного введення речовин білим щурам. Оцінку результатів вивчення гострої токсичності проведено за класифікацією К.К. Сидорова і встановлено, що ці сполуки належать до IV класу токсичності – малотоксичні речовини (Сидоров К.К., 1973). Під час проведення

фармакологічного скринінгу субстанції “КД-234” колективом дослідників нашого університету встановлено, що при одноразовому введенні досліджуваної сполуки щурам у дозі 50 мг/кг (умовно ефективна доза, що становить 1/20 від ЛД₅₀) за 60 хв перед моделюванням гострої гіпоксичної гіпоксії на 50 % підвищується стійкість тварин до гіпоксії (Посохова К.А. та ін., 2010).

Використаний з метою корекції інший лікарський засіб під назвою “Реамберин” є дизаміщеною сіллю бурштинової кислоти, яка є продуктом 5-ї та субстратом 6-ї реакції в циклі Кребса, а отже, це метаболіт людського організму. Реамберин є збалансованим полііонним розчином, який має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, кардіопротекторну, нефропротекторну та діуретичну дію, в силу чого застосовується для терапії при гіпоксичних станах різного походження (ранній післяопераційний період, наркоз, гостра дихальна чи серцева недостатність) (Романцова М.Г., 2007).

Об’єктом дослідження були кров і тканини печінки.

Визначення показників поглинання кисню та сатурації крові проводили авторським способом (Добродордній А.В. та ін., 2011). Інтенсивність вільнорадикального окиснення та стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом дієнових кон’югатів (ДК) (Гриднев О.Є., 2005), рівнем ТБК-активних продуктів (Коробейникова Э.Н., 1989), супероксиддисмутазою (СОД) (Дубинина Е.Е., 1983) і каталазою активністю (Королюк М.А. и др., 1988), концентрацією SH-груп (Moffat J.A. et al., 1982) в крові і гомогенаті печінки.

Синдром ендогенної інтоксикації й стан гуморального імунітету оцінювали за вмістом циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові (Гаєвська М.Ю., 2000), імуноглобулінів класів А, G, М в сироватці крові (Караулова А.В., 2002), еритроцитарним індексом інтоксикації (Тогайбаєв А.А. и др., 1988), вмістом молекул середньої маси (Волчегорский И.А., 1996), активністю ферментів цитолізу АлАТ, АсАТ, які визначали за методом Райтмана-Френкеля стандартними наборами реактивів на біохімічному аналізаторі Humalyzer 2000.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Excel. Обчислення основних статистичних показників проводили за безпосередніми кількісними даними, отриманими в результаті досліджень (середнє арифметичне значення – M ; стандартна похибка середнього арифметичного – m). Різницю показників оцінювали за критерієм Мана-Уїтні (для непараметричних даних). Зміни вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

1. Вплив коригуючих чинників на показники поглинання кисню та сатурації кисню венозної крові при експериментальному ГРДС.

Встановлено, що у контрольних ССГ- і НСГ-тварин немає істотних відмінностей за величинами ППО₂ і SvO₂. В умовах модельованого ГРДС у НСГ-тварин більше зростає ППО₂ (на 57,7 %) та значно знижується SvO₂ (на 51,9 %), ніж у ССГ-тварин. Внаслідок застосування інсуфляції кисню, субстанції “КД-234” та реамберину відмічається зниження ППО₂ та підвищення SvO₂. При цьому після введення субстанції “КД-234” та реамберину в ССГ-тварин величина ППО₂

досягає рівня контрольної групи. У цій же групі тварин показник SvO_2 істотно перевищує показник НСГ-тварин після інсуфляції кисню та введення субстанції “КД-234” ($p < 0,05$).

2. Вплив коригуючих чинників на процеси вільнорадикального окиснення при експериментальному ГРДС.

Застосування з коригувальною метою інсуфляції кисню сприяє істотному зниженню концентрації ТБК-АП у печінці в обох дослідних групах, причому в ССГ-тварин цей показник стає достовірно нижчим, ніж у НСГ-тварин ($p < 0,05$). Застосування з метою корекції ГРДС субстанції “КД-234” також супроводжувалося зниженням в обох дослідних групах вмісту у тканинах печінки ТБК-активних продуктів: у ССГ-тварин – на 40,7 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 44,7 % ($p < 0,05$). Однак рівень кінцевих продуктів ПОЛ був вищим, порівняно з контрольною групою: у ССГ-тварин – у 2,4 раза ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – у 3,3 раза ($p < 0,05$). Порівняльний аналіз показав, що вміст ТБК-АП ПОЛ у групі ССГ-тварин виявився істотно меншим, ніж у групі НСГ-тварин (на 31,7 %, $p < 0,01$). Крім того, у ССГ-тварин застосування субстанції “КД-234” сприяло також істотному зниженню вмісту у тканині печінки дієнових кон’югатів (табл. 1).

Таблиця 1 – Показники пероксидного окиснення ліпідів у тканинах печінки в умовах ГРДС та його корекції ($M \pm m$)

Показник	Стійкість до гіпоксії	Контроль (n=6/6)	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + “КД-234” (n=9/6)	ГРДС + реамберин (n=7/6)
ТБК-активні продукти, мкмоль · кг ⁻¹	ССГ	1,72±0,05	6,86±0,25*	4,07±0,26*#	4,37±0,50*#
	НСГ	1,82±0,05	10,78±0,46*	5,96±0,22*#	5,02±0,07*#
p		>0,05	<0,01	<0,01	<0,05
Дієнові кон’югати, ум.од. · г ⁻¹	ССГ	0,73±0,01	1,32±0,05*	1,05±0,06*#	0,99±0,07*#
	НСГ	0,76±0,02	1,18±0,04*	1,14±0,03*	1,07±0,05*
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Трієнові кон’югати, ум.од. · г ⁻¹	ССГ	0,73±0,01	1,38±0,05*	1,11±0,06*#	1,00±0,07*#
	НСГ	0,77±0,014	1,40±0,04*	1,22±0,06*	1,15±0,04*
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Примітка 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні ($p \leq 0,05$)					
Примітка 2. # – відмінності стосовно групи тварин із ГРДС статистично достовірні ($p \leq 0,05$).					
Примітка 3. p – достовірність відмінностей між групами ССГ- і НСГ-тварин.					
Примітка 4. n – кількість спостережень: у чисельнику ССГ-тварин, у знаменнику НСГ-тварин.					

В умовах застосування реамберину вміст ТБК-АП, порівняно з тваринами без корекції, знижувався: у ССГ-тварин – на 36,3 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 53,4 % ($p < 0,05$). При цьому в обох випадках показник не досягав рівня контролю і продовжував залишатися істотно більшим: у ССГ-тварин – у 2,5 раза ($p < 0,05$), у

НСГ-тварин – у 2,8 раза ($p < 0,05$). Як і після застосування субстанції “КД-234”, вміст у гомогенаті печінки дієнових і трієнових кон’югатів після застосування реамберину знижувався, стосовно тварин без корекції, тільки у групі ССГ-тварин: відповідно на 24,7 і 27,5 % ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Застосування інсуфляції кисню в умовах експериментального ГРДС сприяло нормалізації активності СОД і каталази тканин печінки у групі ССГ-тварин та її ще більшому зростанню у групі НСГ-тварин. В обох дослідних групах також зростав вміст SH-груп, який досягав рівня контролю та супроводжувався підвищенням величини АПІ тканин печінки у групі НСГ-тварин.

Після застосування субстанції “КД-234” активність СОД практично не змінювалася, стосовно тварин без корекції ($p > 0,05$), і продовжувала залишатися істотно меншою, ніж у контролі: у ССГ-тварин – на 26,0 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 35,0 % ($p < 0,05$). При цьому в обох дослідних групах відмінності активності СОД були неістотними ($p > 0,05$). У свою чергу, активність каталази у групі ССГ-тварин збільшувалася на 47,0 % ($p < 0,05$), порівняно з тваринами, які не отримували корекції, та у 3,7 раза відносно контрольної групи. У НСГ-тварин величина показника практично не відрізнялася від аналогічного у тварин з ГРДС без корекції і на 50,0 % перевищувала контрольні значення ($p < 0,05$).

Внаслідок застосування субстанції “КД-234” не відмічалось істотних відхилень, порівняно з тваринами без корекції, вмісту SH-груп у сироватці крові, який продовжував залишатися достовірно меншим від контролю: у ССГ-тварин – на 25,6 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 27,6 % ($p < 0,05$).

Величина АПІ під впливом корекції субстанцією “КД-234” у групі ССГ-тварин суттєво зростала (у 2,5 раза проти групи з ГРДС, $p < 0,05$) й досягала рівня контролю ($p > 0,05$). У групі НСГ-тварин цей показник теж зростав, проте всього на 93,7 % стосовно групи тварин без корекції ($p < 0,05$) і продовжував залишатися істотно нижчим, ніж у контрольній групі (на 53,8 %, $p < 0,05$) та у групі ССГ-тварин (на 52,0 %, $p < 0,05$).

Таким чином, введення субстанції “КД-234” в умовах експериментального ГРДС супроводжується підвищенням активності каталази та нормалізацією величини АПІ тканин печінки у ССГ-тварин і практично не впливає на активність СОД тканин печінки та вміст SH-груп сироватки крові.

Введення з метою корекції реамберину, порівняно з тваринами без корекції, супроводжувалося збільшенням у тканинах печінки активності СОД: у ССГ-тварин – на 27,9 % ($p < 0,05$), що досягало рівня контролю ($p > 0,05$), у НСГ-тварин – на 27,3 % ($p < 0,05$), що виявилось істотно нижчим контролю (на 27,3 %, $p < 0,05$) й даних групи ССГ-тварин (на 19,5 %, $p < 0,01$).

У свою чергу, активність каталази під впливом реамберину практично не змінювалася в обох дослідних групах й продовжувала залишатися статистично більшою, ніж у контролі: у ССГ-тварин – на 64,8 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 45,4 % ($p < 0,05$). Аналогічна ситуація відмічалася й за вмістом SH-груп у сироватці крові тварин. В обох групах під впливом реамберину показник істотно не відрізнявся від рівня у тварин без корекції ($p > 0,05$) і продовжував залишатися достовірно меншим, ніж у контрольній групі.

Величина АПІ під впливом реамберину, порівняно з тваринами без корекції, істотно зростала в обох дослідних групах: у ССГ-тварин – на 80,8 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – у 2,2 рази ($p < 0,05$). Досліджуваний показник не досягав рівня контролю і в ССГ-тварин був меншим на 26,0 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 47,3 % ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей величини АПІ між дослідними групами на тлі застосування реамберину не спостерігали ($p > 0,05$).

Аналізуючи отримані дані щодо ефективності запропонованих засобів корекції, можна говорити про найбільший вплив інсуфляції кисню на зростання активності СОД у тварин з різною природженою стійкістю до гіпоксії при ГРДС. Введення субстанції “КД-234” супроводжувалося значним зростанням активності каталази у ССГ-тварин, функція якою направлена на нейтралізацію токсичної дії пероксиду водню в умовах оксидативного стресу.

3. Вплив засобів корекції на маркери ендогенної інтоксикації в умовах ГРДС.

Руйнівна дія продуктів вільнорадикального окиснення полягає у здатності порушувати структуру мембран, зумовлюючи доступ вільних кисневих радикалів до ненасичених кислот фосфоліпідів та активних груп на поверхні білкових молекул. Це призводить до глибоких порушень бімолекулярного ліпідного шару та руйнування клітини (Аметов А.С., Соловьева О.Л., 2011; Литвінець Є.А., Гоцуляк Я.В., 2012). Застосування з метою корекції інсуфляції кисню у групі ССГ-тварин супроводжувалося статистично значущим зниженням активності АсАТ у сироватці крові (на 16,5 %, $p < 0,05$), порівняно з тваринами без корекції. У групі НСГ-тварин показник практично не відрізнявся від даних групи з ГРДС ($p > 0,05$). Також не було істотних відмінностей за величинами показників АЛАТ, фракцій МСМ та ЕП, стосовно тварин без корекції, незалежно від стійкості до гіпоксії ($p > 0,05$). Застосування субстанції “КД-234” супроводжувалося достовірним зниженням активності АсАТ у сироватці крові у групі ССГ-тварин (на 23,1 %, $p < 0,05$), відносно даних без корекції.

В обох дослідних групах субстанція “КД-234” сприяла істотному зменшенню вмісту фракції МСМ₂₅₄ у сироватці крові (у ССГ-тварин – на 21,2 %, $p < 0,05$; у НСГ-тварин – на 10,0 %, $p < 0,05$). За іншими показниками субстанція “КД-234” не проявила суттєвої активності. Привертає увагу той факт, що у групі ССГ-тварин усі ці показники були достовірно нижчими, ніж у групі НСГ-тварин ($p < 0,05-0,01$).

При застосуванні реамберину з метою корекції ГРДС виявлено істотне зменшення вмісту фракцій МСМ₂₅₄ в сироватці крові у ССГ-тварин, порівняно з тваринами без корекції (відповідно на 13,4 %, $p < 0,05$). За величиною інших показників застосування реамберину не супроводжувалося суттєвими змінами. Слід зазначити, що у групі ССГ-тварин усі ці величини були достовірно меншими, ніж у групі НСГ-тварин ($p < 0,05-0,01$).

Порівнюючи динаміку активності амінотрансфераз можна говорити про найкращий коригуючий ефект інсуфляції кисню і реамберину (рис. 1). Отже, інсуфляція кисню і реамберин можуть свідчити про стабілізацію клітинних мембран життєво важливого органа – печінки, проявляючи гепатопротекторні

властивості.

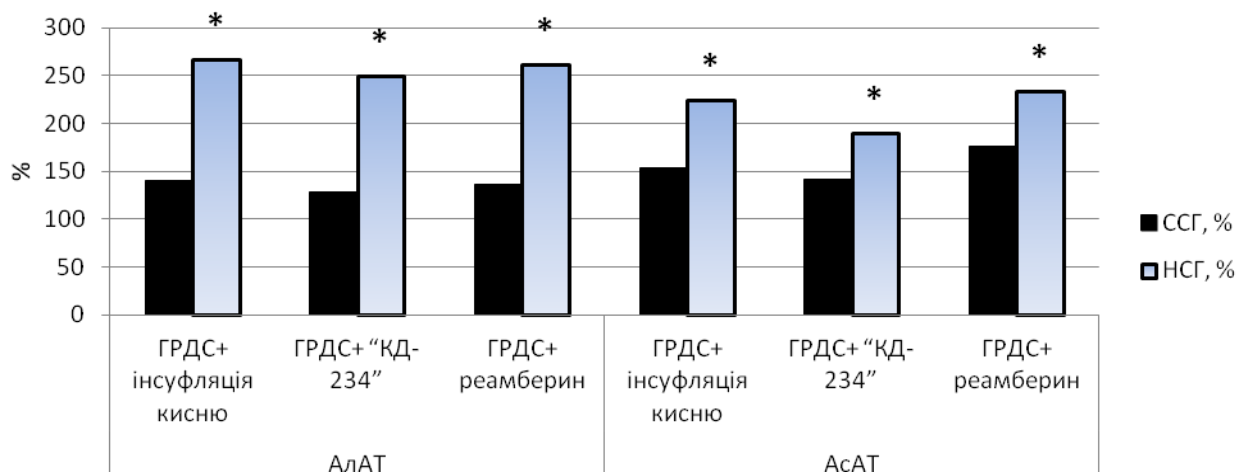


Рисунок 1 – Зміна активності амінотрансфераз за умови корекції експериментального ГРДС

Примітка. * - достовірність відмінностей між групами ССГ- і НСГ-тварин.

Застосування з метою корекції інсуфляції кисню, порівняно з тваринами без корекції, в ССГ-тварин сприяє зростанню вмісту в сироватці крові Ig A та Ig G, тоді як у НСГ-тварин – підвищенню вмісту ЦІК, Ig G та зниженню вмісту Ig A і Ig M. На тлі корекції кисневою терапією в ССГ-тварин у сироватці крові більшим є вміст Ig A та Ig M, меншим – ЦІК та Ig G.

Введення субстанції "КД-234" у групі ССГ-тварин веде до збільшення вмісту в сироватці крові імуноглобулінів А, М і G відповідно на 57,2, 15,8 і 30,3 % ($p < 0,05$). При цьому, відсутні суттєві відмінності за вмістом у сироватці крові імуноглобулінів класів А, М, G у групі НСГ-тварин. Субстанція "КД-234" у тварин з різною стійкістю до гіпоксії також не викликає істотних відмінностей за вмістом у сироватці крові ЦІК, порівняно з тваринами без корекції.

В умовах корекції експериментального ГРДС реамберином у групі ССГ-тварин відмічалось статистично достовірне збільшення вмісту в сироватці крові ЦІК, Ig A та Ig G (відповідно на 37,8, 62,1 і 41,1 %, $p < 0,05$), порівняно з тваринами без корекції.

У групі НСГ-тварин реамберин зумовлював підвищення вмісту в сироватці крові ЦІК та Ig G (відповідно на 46,5 і 28,1 %, $p < 0,05$) і зниження – Ig M (на 13,8 %, $p < 0,05$). В обох дослідних групах показники істотно перевищували рівень контролю ($p < 0,05$), а у групі ССГ-тварин вміст Ig M виявився достовірно більшим, ніж у групі НСГ-тварин (на 18,2 %, $p < 0,05$).

Отже, застосування реамберину в корекції ГРДС у групі ССГ-тварин супроводжується збільшенням вмісту в сироватці крові ЦІК, Ig A та Ig G, у групі НСГ-тварин – підвищенням вмісту ЦІК та Ig G і зниженням – Ig M. В обох дослідних групах показники істотно перевищують рівень контролю, а у групі ССГ-тварин вміст Ig M статистично більший, ніж у групі НСГ-тварин.

4. *Особливості вільнорадикального окиснення за умови комбінованої корекції гострого респіраторного дистрес-синдрому.*

Внаслідок застосування інсуфляції кисню та субстанції “КД-234” тваринам з ГРДС вміст ТБК-активних продуктів у тканинах печінки в обох дослідних групах істотно знижувався (табл. 2), порівняно з щурами, яким проводили лише оксигенотерапію: у ССГ-тварин – на 38,8 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 60,9 % ($p < 0,05$). Проте результат не досягав рівня контрольної групи й у ССГ-тварин був вищим на 57,6 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 64,3 % ($p < 0,05$). При цьому у ССГ-тварин вміст ТБК-активних продуктів у тканинах печінки залишався на 10,3 % меншим, ніж у НСГ-тварин ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Показники пероксидного окиснення ліпідів в умовах ГРДС та його корекції комбінацією інсуфляції кисню із “КД-234” чи реамберином ($M \pm m$)

Показник	Стійкість до гіпоксії	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + кисень (n=8/7)	ГРДС + кисень + “КД-234” (9/8)	ГРДС + кисень + реамберин (8/9)
ТБК-активні продукти, мкмоль · кг ⁻¹	ССГ	6,86±0,25*	4,43±0,21*	2,71±0,08*#	3,35±0,20*#
	НСГ	10,78±0,46*	7,65±0,16*	2,99±0,05*#	3,45±0,15*#
p		<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
Дієнові кон’югати, ум.од. · г ⁻¹	ССГ	1,32±0,05*	1,30±0,04*	0,924±0,026*#	1,11±0,06*#
	НСГ	1,18±0,04*	1,25±0,07*	0,983±0,017*#	1,24±0,04
p		<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
Трієнові кон’югати, ум.од. · г ⁻¹	ССГ	1,38±0,05*	1,34±0,03*	0,954±0,025*#	1,18±0,06
	НСГ	1,40±0,04*	1,30±0,07*	1,029±0,015*#	1,30±0,04
p		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Примітка 1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні ($p \leq 0,05$).					
Примітка 2. # – відмінності стосовно групи тварин із ГРДС статистично достовірні ($p \leq 0,05$).					
Примітка 3. p – достовірність відмінностей між групами ССГ- і НСГ-тварин.					
Примітка 4. n – кількість спостережень: у чисельнику ССГ-тварин, у знаменнику НСГ-тварин.					

В цих експериментальних умовах комбінація інсуфляції кисню із застосуванням субстанції “КД-234” приводила до вірогідних відхилень вмісту у печінці дієнових (у ССГ-тварин – на 30,0 %, у НСГ-тварин – на 16,7 %) і трієнових кон’югатів (у ССГ-тварин – на 30,9 %, у НСГ-тварин – на 26,5 %), порівняно з тваринами з ГРДС без корекції ($p < 0,05$). Внаслідок застосування інсуфляції кисню та субстанції “КД-234” тваринам з ГРДС вміст у тканинах печінки первинних продуктів ПОЛ істотно знижувався, проти даних у щурів, яким проводили лише оксигенотерапію, зокрема у ССГ-тварин вміст ДК був меншим на 28,9 %, ТК – на 30,9 %; у НСГ-тварин – ДК – на 21,4 %, ТК – 26,5 % ($p < 0,05$). Отриманий результат, проте, був істотно більшим, ніж у контрольній групі, й перевищував його у ССГ-тварин (ДК – на 25,9 %, ТК – 31,6 % ($p < 0,05$)) та у НСГ-тварин (ДК – на 27,7 %, ТК – на 35,8 % ($p < 0,05$)). Не відмічалось також

статистично значущих відмінностей показників між групами ССГ- і НСГ-тварин ($p > 0,05$).

Застосування з метою корекції комбінації інсуфляції кисню з реамберином теж супроводжувалося зниженням в обох дослідних групах вмісту ТБК-активних продуктів у тканинах печінки (див. табл. 2), порівняно із щурами, яким проводили лише оксигенотерапію: у ССГ-тварин – на 24,4 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 54,9 % ($p < 0,05$). Однак отриманий результат був істотно вищим від рівня контролю у тварин з різною стійкістю до гіпоксії (в середньому в 1,9 раза ($p < 0,05$)). Порівняння дослідних груп між собою статистично значущих відмінностей показників не виявило.

При цьому слід зазначити, що комбінація двох середників (інсуфляція кисню із субстанцією “КД-234” чи інсуфляція кисню із реамберином) мала більш істотний позитивний вплив на показники ПОЛ, порівняно з монотерапією. При цьому максимальне зниження інтенсивності процесів пероксидзації у групі тварин з ГРДС відмічено при комбінованому застосуванні інсуфляції кисню із “КД-234”, на що вказувало зниження показника ТБК-АП у ССГ-тварин на 9,3 %, у НСГ-тварин – на 7,3 %.

Використання комбінації інсуфляції кисню і субстанції “КД-234” при експериментальному ГРДС має схожий вплив на ензимну ланку АОЗ, як і за умови монокорекції інсуфляцією кисню, проте значно підвищує АПІ тканин печінки, який у групах ССГ- і НСГ-тварин має тенденцію до нормалізації. Слід відмітити вагомий вплив комбінації інсуфляції кисню з субстанцією “КД-234” на показники АОЗ у групі НСГ-тварин.

Комбіноване застосування інсуфляції кисню і реамберину в умовах експериментального ГРДС не мало статистично значимого впливу як на ферментну, так і на неферментну ланки АОЗ, проти даних груп з корекцією кисневою терапією та контролю.

Корекція ГРДС тваринам комбінацією інсуфляції кисню із субстанцією “КД-234” проявляє значиміші антиоксидантні властивості, порівняно з комбінацією інсуфляції кисню із реамберином. Особливу увагу привертає можливість застосування комбінації інсуфляції кисню із синтезованою в нашому університеті субстанцією “КД-234” або ж із детоксикувальним препаратом реамберин, який має властивості органо- і цитопротектора (Илюкевич Г.В. и др., 2007). Отримані результати підтверджують здатність похідних ксантину, до яких належить субстанція “КД-234”, зберігати активність компонентів антиоксидантного захисту організму – каталази, супероксиддисмутази, SH-груп (Lebedeva M.A. et al., 2010). Реамберин, у поєднанні з оксигенотерапією, суттєвіше впливає на показники ліпопероксидації, зменшуючи прояви ендогенної «метаболічної» інтоксикації.

Поєднане застосування інсуфляції кисню та реамберину з метою корекції ГРДС виявило істотне зменшення вмісту в сироватці крові АсАТ у НСГ-тварин – на 18,2 % ($p < 0,05$), порівняно з тваринами, яким використовували кисневу терапію. За величиною АЛАТ відмічалось достовірне його зниження у НСГ-тварин при незміненому рівні у ССГ-тварин, проти даних групи з

оксигенотерапією. За величиною інших показників застосування інсуфляції кисню та реамберину супроводжувалося їх зниженням, порівняно з групою з монотерапією у НСГ-тварин ($p < 0,05$), тоді як у ССГ-тварин значення практично не змінилися.

У тварин з різною стійкістю до гіпоксії поєднане застосування інсуфляції кисню і субстанції “КД-234” в умовах експериментального ГРДС найбільш істотно зменшувало явища цитолізу, що пов’язано, на нашу думку, зі стабілізацією біомембран і зниженням активності ПОЛ; дещо нижчий ефект спостерігався у комбінації кисневої терапії і реамберину. Вплив даних середників на показники ендогенної інтоксикації був менш вираженим, оскільки найефективніше поєднання інсуфляції киснем і субстанції “КД-234” практично на 50,0 % перевищувало показники контрольної групи тварин.

Порівнюючи ефективність моно- і комбінованої терапії на показники гуморального імунітету ми встановили, що поєднання інсуфляції кисню із субстанцією “КД-234” супроводжувалося максимальним поверненням до контрольних значень вмісту Ig A у тварин з ГРДС, що було характерно також для комбінації кисневої терапії з реамберином. Така ж тенденція відмічалася щодо рівнів Ig M і Ig G. Таким чином, найкращий коригувальний ефект відмічено при поєднанні інсуфляції кисню із субстанцією “КД-234”, що є наслідком максимального протекторного впливу на дозрівання й участь у патологічному процесі імунокомпетентних клітин.

Отже, в умовах ГРДС реамберин і субстанція “КД-234” позитивно впливають на аеробні процеси в гепатоцитах, зменшують продукцію вільних радикалів, активують антиоксидантну систему захисту, підвищують гуморальну ланку природної резистентності організму тварин. При цьому в ССГ-тварин коригуючий ефект виражений більше, ніж у НСГ-щурів.

На нашу думку, виявлено частковий прямий синергізм ефектів при застосуванні інсуфляції кисню з реамберином чи субстанцією “КД-234”. Комбіноване застосування інсуфляції кисню і субстанції “КД-234” найбільш позитивно впливало на нормалізацію показників у тварин з різною стійкістю до гіпоксії, що, на нашу думку, пов’язане з можливим взаємним підсиленням коригуючих ефектів досліджуваних середників.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у вивченні закономірностей кисневого дисбалансу та зумовлених ним відхилень пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, імунологічної резистентності, ендогенної інтоксикації при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі та ефективності застосування інсуфляції кисню, субстанції “КД-234”, реамберину та їх комбінації з метою корекції порушень.

1. При гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів, незалежно від стійкості до гіпоксії, показник поглинання кисню збільшується (у ССГ-тварин –

на 48,7 %, у НСГ-тварин – на 57,7 %), сатурація кисню венозної крові знижується (у ССГ-тварин – на 48,0 %, у НСГ-тварин – на 51,9 %), порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Застосування з корегувальною метою інсуфляції кисню, субстанції “КД-234” та реамберину супроводжується статистично значимим зниженням показника поглинання кисню та підвищенням сатурації кисню венозної крові.

2. Під впливом експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому статистично значимо збільшується концентрація активних продуктів тіобарбітурової кислоти, дієнових і трієнових кон'югатів у тканинах печінки, причому у ССГ-тварин величина активних продуктів тіобарбітурової кислоти на 57,1 % менша, ніж у НСГ-тварин. Застосування з корегувальною метою інсуфляції кисню, а також “КД-234” і реамберину сприяє істотному зниженню концентрації активних продуктів тіобарбітурової кислоти в обох дослідних групах, причому в ССГ-тварин показник достовірно менший, ніж у НСГ-тварин.

3. В умовах досліджуваної патології активність супероксиддисмутази, каталази та вміст SH-груп у тварин з різною стійкістю до гіпоксії достовірно знижуються стосовно контролю ($p < 0,05$). У групі ССГ-тварин цей показник є більшим, ніж у НСГ-тварин. Застосування інсуфляції кисню в умовах експериментального дистрес-синдрому сприяє нормалізації активності супероксиддисмутази і каталази, вмісту SH-груп у тварин з різною стійкістю до гіпоксії. Введення субстанції “КД-234” супроводжується достовірним підвищенням активності каталази (на 47,0 %) і нормалізацією антиоксидантно-прооксидантного індексу у тканинах печінки ССГ-тварин, стосовно групи без корекції. При введенні реамберину зростає активність супероксиддисмутази (на 27,5 %) у гомогенаті печінки в обох дослідних групах із нормалізацією показника у ССГ-тварин та підвищується антиоксидантно-прооксидантний індекс тканин печінки ($p < 0,05$).

4. На тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому у щурів спостерігається порушення функціонального стану печінки, що супроводжується посиленням цитолізом, накопиченням фракцій молекул середньої маси та збільшенням величини еритроцитарного індексу інтоксикації. При цьому у ССГ-тварин ці показники достовірно менші, ніж у НСГ-тварин ($p < 0,05$). Застосування з метою корекції інсуфляції кисню сприяє вірогідному зниженню активності АсАТ сироватки крові у групі ССГ-тварин на 16,5 %, порівняно з тваринами без корекції. Введення субстанції “КД-234” супроводжується достовірним зниженням активності АсАТ у групі ССГ-тварин (на 23,1 %, $p < 0,01$). У тварин з різною стійкістю до гіпоксії під дією досліджуваної субстанції зменшується вміст фракції молекул середньої маси при довжині хвилі 254 нм (у ССГ-тварин – на 21,2 %, у НСГ-тварин – на 10,0 %) ($p < 0,05$). Корекція реамберином також веде до зниження на 13,4 % вмісту в сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ у ССГ-тварин ($p < 0,05$).

5. В умовах гострого респіраторного дистрес-синдрому рівень циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів класd М і G статистично значимо підвищується у тварин з різною стійкістю до гіпоксії. Застосування інсуфляції кисню в ССГ-тварин сприяє зростанню концентрації імуноглобулінів

А (на 15,8 %) і G (на 30,3 %), тоді як у НСГ-тварин – підвищенню вмісту циркулюючих імунних комплексів, Ig G та зниженню вмісту імуноглобулінів А і М, стосовно даних без корекції ($p < 0,05$). Введення субстанції “КД-234” у групі ССГ-тварин веде до збільшення вмісту в сироватці крові імуноглобулінів А, М і G відповідно на 57,2, 15,8 і 30,3 % ($p < 0,05$). Корекція реамберином у групі ССГ-тварин зумовлює достовірне збільшення концентрації в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів А та G (відповідно на 37,8, 62,1 і 41,1 %, $p < 0,05$), тоді як у НСГ-тварин – підвищення величини ЦК та Ig G (відповідно на 46,5 і 28,1 %, $p < 0,01$) і зниження Ig М (на 13,8 %, $p < 0,05$).

6. Комбіноване введення двох засобів (інсуфляція кисню із “КД-234” чи інсуфляція кисню із реамберином) має більш істотний позитивний вплив на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів й антиоксидантного захисту, порівняно з монотерапією. При цьому максимальне зниження інтенсивності процесів пероксидації у групі тварин з ГРДС відмічено при комбінованому застосуванні інсуфляції кисню із “КД-234”, на що вказує зниження концентрації активних продуктів тіобарбітурової кислоти у ССГ-тварин на 9,3 %, у НСГ-тварин на 7,3 % ($p < 0,05$).

7. У тварин з різною стійкістю до гіпоксії комбіноване застосування інсуфляції кисню і субстанції “КД-234” в умовах експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому зменшує явища цитолізу, дещо нижчий ефект спостерігається при комбінації кисневої терапії і реамберину. В однаковій мірі позитивний коригуючий вплив на показники гуморального імунітету мають комбінації інсуфляції кисню із реамберином або ж інсуфляції кисню із субстанцією “КД-234”.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Марущак М.І., Савчук С.О., Гевко У.П., Олійник О.В. Особливості антиоксидантної системи захисту у динаміці розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та при різних методах корекції у щурів. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. № 6 (14). С. 18-23. (Здобувач самостійно провів експеримент, оформив статтю).

2. Марущак М.І., Савчук С.О., Гевко У.П., Усинський Р.С. Аналіз ефективності інсуфляції кисню, субстанції “КД-234” і реамберину на процеси вільнорадикального окиснення при гострому респіраторному дистрес-синдромі в щурів. *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19, № 2. С. 95-100. (Здобувач самостійно провів експеримент, у співавторстві оформив статтю).

3. Савчук С., Олійник О., Царик О. Корекція інсуфляцією киснем, субстанцією “КД-234” та реамберином гострого респіраторного дистрес-синдрому у щурів: ефективність комбінованої дії = Correction of acute respiratory distress syndrome in rats by the insufflation of oxygen substance "KD-234" and Reamberin: efficacy of combined actions. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. № 6 (7). С. 195-206. (Здобувачу належить ідея, планування і проведення експерименту, аналіз та обробка результатів, формулювання висновків).

4. Савчук С.О., Олійник О.В. Особливості змін показників гуморального імунітету у щурів з гострим респіраторним дистрес-синдромом та шляхи їх корекції. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 4, Т. 2 (134). С. 119-123. (Здобувач брав участь у розробці ідеї, проведенні експериментальних досліджень та аналізі результатів, оформленні статті).

5. Савчук С.О., Олійник О.В., Осінчук Р.Р. Динаміка рівня ендогенної інтоксикації в умовах експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому та ефективність його корекції. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 3, Т. 1 (131). С. 139-143. (Здобувач самостійно спланував і провів експеримент, оформив статтю).

6. Олійник О.В., Савчук С.О., Коробко Д.Б. Особливості пероксидного окиснення ліпідів за умов експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому та його корекція. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 3. С. 52-56. (Здобувачу належать ідея, проведення експерименту, аналіз та обробка результатів).

7. Савчук С.О. Ефективність корекції кисневого дисбалансу в щурів із гострим респіраторним дистрес-синдромом. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 99-102.

8. Савчук С.О. Порівняння антиоксидантних властивостей інсуфляції кисню, похідного ксантину і реамберину за умови експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому. *Сучасна медицина: актуальні питання: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Одеса, 28-29 жовтня 2016 р.)*. Одеса, 2016. С. 130-132.

9. Савчук С.О. Співставлення ефективності корегуючих засобів на рівень ендогенної інтоксикації щурів на фоні гострого респіраторного дистрес-синдрому. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали VIII наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 1-2 жовтня 2015 р.)*. Тернопіль, 2015. С. 85-86.

10. Савчук С.О. Роль процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації в патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому в середньо- та низькостійких до гіпоксії тварин та їх корекція кисневою терапією // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали VII наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 30-31 жовтня 2014 р.)*. Тернопіль, 2014. С. 267.

11. Савчук С.О., Олійник О.В. Особливості перебігу експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому в умовах інсуфляції кисню. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: зб. тез підсумкової наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 21 травня 2014 р.)*. Тернопіль, 2014. С. 149. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано та проаналізовано їх результати.)

12. Савчук С.О. Особливості перебігу вільнорадикального окиснення ліпідів у низько- та середньостійких до гіпоксії щурів на тлі експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому. *Здобутки клінічної та*

експериментальної медицини: зб. тез підсумкової наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 17 квітня 2012 р.). Тернопіль, 2012. С. 211-212.

13. Савчук С.О., Олійник О.В., Коробко Д.Б. Спосіб оксигенотерапії дрібних лабораторних тварин: пат. на корисну модель № 97063 Україна, МПК G09B 23/28 А 61В 10/00 (2006.01). № у 2014 10786; заявл. 02.10.14; опубл. 25.02.15., Бюл. № 4. 4 с. *(Здобувач брав участь у розробці ідеї, проведенні експериментальних досліджень та аналізі результатів, оформленні документації).*

14. Доброродній А.В., Ляхович Р.М., Овсєєнко К.О., Цетнар Д.О., Савчук С.О. Спосіб визначення поглинання кисню організмом: патент на корисну модель № 58434 Україна. МПК G09B 23/28 (2006.01). № у 2010 11778; заявл. 19.01.11; опубл. 25.08.11, Бюл. № 16. 4 с. *(Здобувач самостійно провів експеримент, у співавторстві оформив патент).*

АНОТАЦІЯ

Савчук С.О. Особливості окиснювальних процесів і стан ендогенної інтоксикації у щурів при гострому респіраторному дистрес-синдромі та їх корекція. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2017.

Дисертація присвячена з'ясуванню закономірностей кисневого дисбалансу та зумовлених ним відхилень пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, імунологічної резистентності, ендогенної інтоксикації при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі та ефективності застосування інсуфляції кисню, субстанції «КД-234», реамберину та їх комбінації з метою корекції порушень.

Встановлено, що комбіноване введення двох засобів (інсуфляція кисню із «КД-234» чи реамберином) має істотніший позитивний вплив на показники вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту, порівняно з монотерапією, при цьому найкращий антирадикальний ефект у групі тварин з гострим респіраторним дистрес-синдромом відмічено при комбінованому застосуванні інсуфляції кисню із «КД-234».

У тварин з різною стійкістю до гіпоксії поєднане застосування інсуфляції кисню і субстанції «КД-234» в умовах експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому зменшує явища цитолізу, дещо нижчий ефект спостерігається при комбінації кисневої терапії і реамберину. В однаковій мірі позитивний коригуючий вплив на показники гуморального імунітету мають комбінації інсуфляції кисню із реамберином або ж із субстанцією «КД-234».

Ключові слова: окиснювальні процеси ендогенна інтоксикація, гострий респіраторний дистрес-синдром, тканини печінки, експеримент.

АННОТАЦИЯ

Савчук С.А. Особенности окислительных процессов и состояние эндогенной интоксикации у крыс при остром респираторном дистресс-синдроме и их коррекция. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.04 – биохимия. – Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Тернополь, 2017.

Диссертация посвящена выяснению закономерностей кислородного дисбаланса и обусловленных им отклонений перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, иммунологической резистентности, эндогенной интоксикации при экспериментальном остром респираторном дистресс-синдроме и эффективности применения инсуффляции кислорода, субстанции “КД-234”, реамберина и их комбинации с целью коррекции нарушений.

Установлено, что при остром респираторном дистресс-синдроме у крыс, независимо от устойчивости к гипоксии, показатель поглощения кислорода увеличивается, сатурация кислорода венозной крови снижается ($p < 0,01$). Использование с коррекционной целью инсуффляции кислорода, субстанции “КД-234” и реамберина сопровождается статистически значимым снижением показателя поглощения кислорода и повышением сатурации кислорода венозной крови, однако самым эффективным средством у животных с разной устойчивостью к гипоксии является субстанция “КД-234”.

Применение инсуффляции кислорода, а также субстанции “КД-234” и реамберина способствует существенному снижению концентрации активных продуктов тиобарбитуровой кислоты в обеих исследовательских группах, причем у ССГ-животных показатель становится достоверно меньше, чем у НСГ-животных. В условиях исследуемой патологии применение инсуффляции кислорода приводит к нормализации активности СОД и каталазы, содержания SH-групп у животных с различной устойчивостью к гипоксии. Введение субстанции “КД-234” сопровождается достоверным повышением активности каталазы и нормализацией антиоксидантно-прооксидантного индекса в тканях печени ССГ-животных, относительно группы без коррекции, и практически не влияет на показатели сыворотки крови. При введении реамберина возрастает активность СОД в гомогенате печени в обеих опытных группах с нормализацией показателя у ССГ-животных и повышается антиоксидантно-прооксидантный индекс тканей печени ($p < 0,05$).

На фоне острого респираторного дистресс-синдрома у крыс происходит статистически значимое повышение активности аминотрансфераз, накопления фракций молекул средней массы и увеличения величины эритроцитарного индекса интоксикации. Применение с целью коррекции инсуффляции кислорода способствует достоверному снижению активности АсАТ сыворотки крови в группе ССГ-животных, по сравнению с животными без коррекции. Введение субстанции “КД-234” сопровождается достоверным снижением активности АсАТ в группе ССГ-животных ($p < 0,01$). У животных с различной устойчивостью к

гипоксии под действием исследуемой субстанции уменьшается содержание фракции MCM_{254} ($p < 0,05$). Коррекция реамберином также ведет к снижению на 13,4 % содержания в сыворотке крови фракций MCM_{254} у ССГ-животных ($p < 0,05$).

В условиях острого респираторного дистресс-синдрома уровень циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов классов M и G статистически значимо повышается у животных с различной устойчивостью к гипоксии. Применение инсуффляции кислорода у ССГ-животных способствует росту концентрации иммуноглобулинов A и G , в то время как у НСГ-животных – повышению содержания циркулирующих иммунных комплексов, IgG и снижению содержания иммуноглобулинов A и M , относительно данных без коррекции ($p < 0,05$). Введение субстанции “КД-234” в группе ССГ-животных ведет к увеличению содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов A , M и G ($p < 0,05$). Коррекция реамберином в группе ССГ-животных вызывает достоверное увеличение концентрации в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов, $Ig A$ и G ($p < 0,05$), тогда как у НСГ-животных – повышение величины ЦИК и $Ig G$ ($p < 0,01$) и снижение – $Ig M$ ($p < 0,05$).

Установлено, что комбинированное введение двух средств (инсуффляция кислорода с “КД-234” или реамберином) имеет существенное положительное влияние на показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, по сравнению с монотерапией, при этом лучший антирадикальный эффект в группе животных с острым респираторным дистресс-синдромом отмечен при комбинированном применении инсуффляции кислорода с “КД-234”.

У животных с различной устойчивостью к гипоксии сочетанное применение инсуффляции кислорода и субстанции “КД-234” в условиях экспериментального острого респираторного дистресс-синдрома уменьшает явления цитолиза, несколько меньший эффект наблюдается при сочетании кислородной терапии и реамберином. В равной степени положительное корректирующее влияние на показатели гуморального иммунитета имеют комбинации инсуффляции кислорода с реамберином или с субстанцией “КД-234”.

Ключевые слова: окислительные процессы, эндогенная интоксикация, острый респираторный дистресс-синдром, ткани печени, эксперимент.

SUMMARY

Savchuk S.O. Peculiarities of oxidative processes and the state of endogenous intoxication in rats with acute respiratory distress syndrome and their correction.
– Manuscript.

Thesis for Candidate of Medical Sciences Degree in speciality 03.00.04 – biochemistry. – State Higher Educational Institution «I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University Ministry of Public Health of Ukraine», Ternopil, 2017.

The thesis is devoted to explaining the patterns of oxygen imbalance and its deviations due to lipid peroxidation, antioxidant defense, immunological resistance, endogenous intoxication on experimental acute respiratory distress syndrome and the effectiveness of oxygen insufflation, the substance “KD-234”, reamberin and their

combinations use and its deviations due to lipid peroxidation oxidation, antioxidant defense, immunological resistance, endogenous intoxication with experimental acute respiratory distress syndrome and the effectiveness of prophylactic use of insufflation by oxygen, substance “KD-234”, reamberin and their combinations

It has been established that the combined administration of two agents (insufflation of oxygen with substance “KD-234” or reamberin) has a significant positive effect on free radical oxidation and antioxidant defense indices compared to monotherapy, with the best antiradical effect in the group of animals with acute respiratory distress syndrome noted at the combined application of oxygen insufflation with the substance “KD-234”.

In animals with varying resistance to hypoxia, the combined use of oxygen insufflation and the substance “KD-234” in the conditions of the experimental acute respiratory distress syndrome reduces the effects of cytolysis, a slightly lower effect is observed with a combination of oxygen therapy and reamberin. To the same extent, the positive corrective effect on the indicators of humoral immunity are combinations of oxygen insufflation with reamberin or with the substance “KD-234”. To the same extent, the positive corrective effect on the indicators of humoral immunity are combinations of oxygen insufflation with reamberin or with the substance “KD-234”.

Key words: oxidative processes, endogenous intoxication, acute respiratory distress syndrome, liver tissue, experiment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	–	аланінамінотрансфераза
АПІ	–	антиоксидантно-прооксидантний індекс
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
АОЗ	–	антиоксидантний захист
ГРДС	–	гострий респіраторний дистрес-синдром
ДК	–	дієнові кон'югати
МСМ	–	молекули середньої маси
НСГ	–	низькостійкі до гіпоксії
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
ППО ₂	–	показник поглинання кисню
СОД	–	супероксиддисмутаза
ССГ	–	середньостійкі до гіпоксії
субстанція “КД-234”	–	натрієва сіль 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл)пропаноату
ТБК-АП	–	активні продукти тіобарбітурової кислоти
ТК	–	трієнові кон'югати
ЦІК	–	циркулюючі імунні комплекси
SH-групи	–	сульфгідрильні групи
SvO ₂	–	показник сатурації киснем венозної крові (ступінь насичення гемоглобіну киснем венозної крові).

Підписано до друку 26.12.2017. Формат 60Ч84/16.
Папір друкарський. Друк офсетний.
Умовн. друк. арк.1,8.
Наклад 100 прим. Зам. № 187.

Видавництво Тернопільського державного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.