

Міністерство охорони здоров'я України  
Державний вищий навчальний заклад  
“Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”

На правах рукопису

**ДОБРОРОДНИЙ Андрій Володимирович**

УДК 616.24-008.4-085.221]-092

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ КИСНЕВОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-  
СИНДРОМІ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ АНТИГІПОКСАНТАМИ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**ДИСЕРТАЦІЯ**

на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
Олійник Олександр Валентинович  
доктор медичних наук,  
професор

Тернопіль – 2012

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ГОСТРИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС-СИНДРОМ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЮ (огляд літератури)	15
1.1 Загальні відомості, діагностичні критерії та чинники гострого респіраторного дистрес-синдрому	15
1.2 Патогенетичні механізми розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому	22
1.3 Основні підходи до корекції гострого респіраторного дистрес- синдрому	27
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	43
2.1 Загальна характеристика методичних підходів	43
2.2 Біохімічні методи дослідження	49
2.3 Морфологічні та морфометричні методи дослідження	56
2.4 Статистичні методи дослідження	56
РОЗДІЛ 3. ГАЗОВИЙ СКЛАД КРОВІ, ЕФЕКТИВНІСТЬ ОКСИГЕНАЦІЇ, ПОКАЗНИКИ PH КРОВІ ТВАРИН З ГОСТРИМ РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ	57
3.1 Показники вмісту вуглекислого газу та кисню в артеріальній та венозній крові контрольних тварин та тварин з гострим респіраторним дистрес-синдромом	57
3.2 Показники оксигенації крові у дослідних тварин	70
3.3 Кисотно-основний стан в контролі та експерименті	74
РОЗДІЛ 4. СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ	78

## В ДИНАМІЦІ ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ

4.1. Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому та його корекції	78
4.2. Динаміка показників антиоксидантного захисту на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому та його корекції	82
4.3. Динаміка показників імунологічної резистентності на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому та його корекції	86
4.4. Динаміка показників ендогенної інтоксикації на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому та його корекції	91
<b>РОЗДІЛ 5. СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ЛЕГЕНЯХ, СЕРЦІ ТА ПЕЧІНЦІ ТВАРИН ПРИ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ</b>	<b>96</b>
5.1. Морфометрична характеристика сегментарних бронхів при гострому респіраторному дистрес-синдромі	96
5.2. Морфометрична характеристика печінки при гострому респіраторному дистрес-синдромі	101
5.3. Морфометрична характеристика міокарда при гострому респіраторному дистрес-синдромі	105
<b>РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>	<b>111</b>
<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>131</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>134</b>
<b>ДОДАТКИ</b>	<b>167</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АОЗ	– антиоксидантний захист;
ГПЛ/ALI	– гостре пошкодження легень / acute lung injury;
ГРДС/ARDS	– гострий респіраторний дистрес-синдром / acute respiratory distress syndrome;
ДК	– дієнові кон'югати;
ЕП	– еритроцитарний індекс інтоксикації;
КЛР	– кислотно-лужна рівновага;
КТ	– каталаза;
МДА	– малоновий діальдегід;
MCM <sub>254</sub>	– молекули середньої маси, визначені при довжині хвилі 254 нм;
MCM <sub>280</sub>	– молекули середньої маси, визначені при довжині хвилі 280 нм;
ПОЛ	– перекисне/пероксидне окиснення ліпідів;
ПОН	– поліорганна недостатність;
ПТКВ	– позитивний тиск наприкінці видиху;
СОД	– супероксиддисмутаза;
ТЗЛА	– тиск заклинювання в легеневій артерії;
ТК	– трієнові кон'югати;
ТСО <sub>2</sub>	– вміст загального СО <sub>2</sub> ;
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси;
ЦП	– церулоплазмін;
ШВЛ	– штучна вентиляція легень;
AaDO <sub>2</sub>	– альвеолярно-артеріальний градієнт за киснем;
FiO <sub>2</sub>	– вміст кисню у повітрі;
GSH	– відновлений глутатіон;
IL	– інтерлейкіни;
O <sub>2</sub> CT	– вміст кисню;
pO <sub>2</sub>	– напруження кисню;

$p\text{CO}_2$	– напруження вуглекислого газу;
$\text{RAaDO}_2$	– венозно-артеріальна різниця альвеолярно-артеріального градієнта за киснем;
$\text{RCO}_2$	– венозно-артеріальна різниця за напруженням $\text{CO}_2$ ;
$\text{RO}_2\text{CT}$	– венозно-артеріальна різниця за вмістом кисню;
$\text{RI}$	– респіраторний індекс;
$\text{RO}_2$	– венозно-артеріальна різниця за напруженням $\text{O}_2$ ;
$\text{RTCO}_2$	– венозно-артеріальна різниця за вмістом загального $\text{CO}_2$ ;
$\text{SAT (SaO}_2\text{)}$	– насичення киснем;
$\text{SH-групи}$	– сульфгідрильні групи;
$\text{TNF}\alpha$	– фактор некрозу пухлин $\alpha$ ;

## ВСТУП

Останнім часом значної актуальності набувають проблеми гострого пошкодження легень (ГПЛ) та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) як крайнього прояву гострого пошкодження легень [1, 2]. Гострий респіраторний дистрес-синдром – це синдром тяжкої дихальної недостатності, що виникає при різних видах ураження легень [3], який сьогодні зустрічається у хворих хірургічного, травматологічного, терапевтичного, акушерського профілю та, зазвичай, потребує лікування у відділенні інтенсивної терапії.

За даними різних авторів, частота гострого респіраторного дистрес-синдрому коливається від 150 тис. до 3,5 млн випадків на рік, а летальність при цій патології сягає 30–65 %. Це тим більш важливо, що ризик летальності зростає при сепсисі, поліорганній недостатності та в похилому віці [4–8].

Негативною тенденцією є невпинне зростання поширеності гострого респіраторного дистрес-синдрому. За даними С. Н. Goss et al., 2003 р. [9], відмічено збільшення його частоти з 1,3 до 22 випадків на 100 000 населення, водночас частота синдрому гострого пошкодження легень, який фактично є початком гострого респіраторного дистрес-синдрому, збільшилася з 17,9 до 34 випадків на 100 000 населення. В абсолютних цифрах розповсюдженість гострого респіраторного дистрес-синдрому складає від 1,5 до 70 випадків на 100 000 населення, а загальна летальність внаслідок цієї патології зіставна із летальністю при раку легень [10].

Найчастішими легeneвими причинами гострого респіраторного дистрес-синдрому є інфекційна пневмонія (до 61,8 %), аспіраційна пневмонія (22,0–35,6 %) [11, 12], сепсис (16,0–73,7 %), травматичні пошкодження легень та кінцівок (11,1–25,5 %), комбінована травма (15–40 %), дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (22,2 %), утоплення (33,3 %), гострий панкреатит (17,5 %), передозування наркотиків (8,5 %), інші та невідомі причини (21,1–22,7 %) із загальною летальністю до 56 % [12–19].

Гострий респіраторний дистрес-синдром є найчастішою причиною виникнення дихальної недостатності в ранньому неонатальному періоді, частота його розвитку залежить від ступеня недоношування та складає від 5 до 60 %, при адекватному лікуванні летальність коливається в межах 10 % [20–22].

За останні декілька років до етіологічних чинників гострого респіраторного дистрес-синдрому приєднався вірус грипу А/Н1N1. Станом на 6 липня 2009 року в 122 країнах зафіксовано 94 512 випадків захворювання на грип А/Н1N1, із них в США – 33 902. За даними ВООЗ, у світі зафіксовано 17,7 тис. лабораторно підтверджених летальних випадків від цього виду грипу [23]. Найбільша кількість лабораторно підтверджених летальних випадків грипу А/Н1N1 (на 28.12.2009 р.) зафіксована у США (2 160), Бразилії (1 632), Індії (880), Мексиці (823), Аргентині (617), Китаї (509); смертність у світі – близько 1 %. В Україні на той момент було зареєстровано 202 підтверджених летальних випадки [24]. Основний стан, який обумовлює тяжкість перебігу грипу А/Н1N1 і потребує інтенсивної терапії – дифузний вірусний пневмоніт з тяжкою гіпоксемією, гострим респіраторним дистрес-синдромом, який характеризується швидким прогресуванням, найчастіше виникає на 4–5-у добу захворювання. Інколи може ускладнюватися шоківим станом і нирковою недостатністю [25].

Запальний процес при гострому респіраторному дистрес-синдромі кардинально відрізняється від кардіогенного (гідростатичного) набряку легень. В запальній відповіді беруть участь гуморальні та клітинні фактори. Гуморальна ланка включає в себе підвищення продукції і активацію різних систем, таких як система коагуляції і система цитокінів. Збільшується кількість активних продуктів кисню, нейропептидів, вазоактивних пептидів, простагландинів та оксиду азоту, відбувається активація тромбоцитарних факторів. Клітинна ланка запального процесу при гострому респіраторному дистрес-синдромі складається з процесів адгезії, хемотаксису і активації нейтрофілів, макрофагів та лімфоцитів [26–28].

В розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому основну роль відіграє пошкодження альвеоло-капілярної мембрани, що супроводжується

наповненням альвеолярного простору рідиною, багатою на білки, внаслідок підвищення проникності альвеоло-капілярного бар'єру [29].

**Актуальність теми.** На сьогодні переконливо доведено, що ГРДС належить до тяжких патологічних процесів, які характеризуються значною поширеністю та високою летальністю. Основним патогенетичним проявом ГРДС є значне порушення дифузії газів через альвеолярну мембрану з розвитком гіпоксемії, яка негативно відбивається на тканинах й органах і замикає хибне коло, що призводить до розвитку поліорганної недостатності [30–35]. Одне із ключових завдань у лікуванні хворих з ГРДС – пошук патогенетично обґрунтованих методик лікування, спрямованих насамперед на зниження потреби тканин в кисні.

Особливий інтерес викликають дані щодо антигіпоксичних властивостей корвітину, який є розчинною формою кверцетину [36]. Застосування препарату зумовлює нормалізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, а також приводить до зменшення руйнівних процесів у клітинних мембранах та стабілізації мембран [37]. Аналіз літератури показав високу ефективність від застосування цього препарату як антигіпоксанта та антиоксиданта у схемах лікування багатьох захворювань [38–44].

З антигіпоксантною та антиоксидантною метою останнім часом успішно використовується мексидол [45–49]. Як похідний 3-оксипіридину він регулює функціонально-метаболічну активність клітин, перш за все, завдяки інгібуванню вільно-радикального окиснення ліпідів у біомембранах, підвищенню активності антиоксидантних ферментів, впливу на вміст біогенних амінів та енергетичний обмін клітин [47, 50]. Клінічна ефективність мексидолу зумовлена його антиоксидантним, антигіпоксичним, цитопротекторним ефектами і непрямою протизапальною дією. Антигіпоксичні властивості реалізуються за рахунок прямої енергізуючої дії, яка пов'язана з активацією мітохондрій [51]. Мексидол відрізняється від інших похідних 3-оксипіридину тим, що він містить сукцинат, котрий є компонентом циклу трикарбонових кислот (ФАД-залежна ланка циклу



Кребса). Інгібуючи фосфодіестеразу циклічних нуклеотидів, мексидол збільшує вміст цАМФ.

Однак в умовах розвитку ГРДС ці препарати вивчені недостатньо. Немає переконливих даних щодо доцільності їх включення в комплексну терапію ГРДС, що вимагає спеціального доклінічного вивчення і лягло в основу даного дисертаційного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом теми комплексної наукової роботи ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Клініко-епідеміологічне та імунологічне обґрунтування вдосконалення профілактичних і лікувальних технологій при грипі та інших гострих респіраторних вірусних інфекціях. Комплексне клінічне, біохімічне та імунологічне обстеження хворих на ГРВІ та грип, а також здорових осіб», яку виконували за планом МОЗ України (№ державної реєстрації 0110U001824). Здобувач є співвиконавцем даної наукової роботи. Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією «Нормальна і патологічна фізіологія» НАМН та МОЗ України 30.12.2010 р. (протокол № 3).

**Мета дослідження:** З'ясувати механізми розвитку кисневої недостатності при ГРДС і встановити ефективність профілактичного застосування антигіпоксантив.

**Завдання дослідження:**

1. З'ясувати особливості розвитку кисневого дисбалансу у лабораторних тварин (білі щури) із експериментальним гострим респіраторним дистрес-синдромом, індукованим інтратрахеальним введенням соляної кислоти.

2. Встановити динаміку напруження і вмісту загального вуглекислого газу в умовах експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому.

3. Дослідити вплив експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому на інтенсивність ліпопероксидації та функціональний стан системи антиоксидантного захисту.

4. Встановити особливості реакції гуморальної ланки імунного захисту у лабораторних тварин на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому.

5. Дослідити закономірності розвитку ендотоксикозу у лабораторних тварин в динаміці гострого респіраторного дистрес-синдрому.

6. З'ясувати роль морфологічних змін в легенях, серці та печінці в механізмах кисневого дисбалансу при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі.

7. Вивчити ефективність профілактичного застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації в корекції кисневого дисбалансу та його патогенетичних проявів у перебігу змодельованого гострого респіраторного дистрес-синдрому.

*Об'єкт дослідження* – гостра киснева недостатність та її патогенетичні прояви при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі.

*Предмет дослідження* – кисневий обмін, рН крові, процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантний захист (АОЗ), гуморальна ланка імунного захисту, ендогенна інтоксикація в умовах експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому та тлі профілактичного застосування корвітину, мексидолу та їх комбінації, морфологія та морфометрія легень, серця та печінки при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі.

*Методи дослідження:* електрохімічні – для оцінки кисневого обміну встановлювали напруження вуглекислого газу ( $p\text{CO}_2$ ), венозно-артеріальну різницю за вмістом загального  $\text{CO}_2$  ( $R_{\text{TCO}_2}$ ), венозно-артеріальну різницю за напруженням  $\text{CO}_2$  ( $R_{\text{CO}_2}$ ), напруження кисню ( $p\text{O}_2$ ), вміст кисню ( $\text{O}_2\text{CT}$ ), венозно-артеріальну різницю за напруженням  $\text{O}_2$  ( $\text{RO}_2$ ), насичення кисню (SAT або  $\text{SaO}_2$ ), венозно-артеріальну різницю за вмістом кисню ( $\text{RO}_2\text{CT}$ ), альвеолярно-артеріальний градієнт за киснем ( $\text{AaDO}_2$ ), венозно-артеріальну різницю альвеолярно-артеріального градієнта за киснем ( $\text{RAaDO}_2$ ), респіраторний індекс (RI), рН артеріальної і венозної крові; лабораторні – визначення кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну, для оцінки

перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту визначали вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ, дієнових (ДК) і трієнових кон'югатів (ТК), активність супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КТ), вміст відновленого глутатіону (GSH) та церулоплазміну (ЦП); для дослідження гуморальної ланки імунної системи у сироватці крові визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів класів А, М, G; ендогенну інтоксикацію оцінювали шляхом визначення у сироватці крові вмісту молекул середньої маси ( $MCM_{254}$ ,  $MCM_{280}$ ) та еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ); для якісного і кількісного аналізу ступеня структурних пошкоджень у легенях, серці і печінці при гострому респіраторному дистрес-синдромі застосовували гістологічні і морфометричні методи дослідження; статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі вперше досліджено закономірності кисневого дисбалансу, пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, імунологічної резистентності, ендогенної інтоксикації та патоморфогенезу тканини легень, печінки та серця при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі, зумовленому інтратрахеальним введенням 0,1 N розчину соляної кислоти у дозі  $2 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$ , і за профілактичного застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації.

Вперше встановлено, що впродовж двох годин після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому зростає напруження  $\text{CO}_2$  в артеріальній крові та його загальний вміст в артеріальній та венозній крові, значно знижуються показники насичення крові киснем (напруження, сатурація та об'ємний вміст), а також параметри ефективності оксигенації (альвеоло-артеріальна різниця за киснем та респіраторний індекс). Вперше показано, що в цих експериментальних умовах вже через одну годину у крові збільшується вміст первинних і вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, через дві години – ступінь ліпопероксидації зростає в основному за рахунок дієнових

кон'югатів. Динаміка антиоксидантного захисту відображає розвиток адаптаційних реакцій і полягає у коливанні активності супероксиддисмутази, значному підвищенні активності каталази, зменшенні на другу годину вмісту глутатіону, значному зростанні вмісту церулоплазміну в сироватці крові. Уперше доведено, що у патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому значне місце посідає розвиток імунологічних реакцій, що вже з першої години супроводжується суттєвим підвищенням вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів та імуноглобуліну G. Через дві години після моделювання досліджуваної патології збільшується також вміст у сироватці крові імуноглобуліну M. Аналогічно збільшується вміст продуктів ендогенної інтоксикації.

На основі морфометричних досліджень вперше кількісно охарактеризовано розвиток деструктивних процесів у тканинах легень, печінки та серця при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі.

Уперше доведено ефективність комбінації мексидолу і корвітину при їх профілактичному застосуванні в умовах модельованого гострого респіраторного дистрес-синдрому, яка проявлялася покращенням показників кисневого обміну, пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, гуморального імунітету та едогенної інтоксикації, зниженням загибелі тварин протягом експерименту.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати дозволяють поглибити знання щодо механізмів розвитку експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому. Вперше застосовано роздільний забір артеріальної та венозної крові у щура (патент на корисну модель № 63892), що дозволило використати ряд додаткових критеріїв розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому: венозно-артеріальну різницю за напруженням  $\text{CO}_2$  та вмістом загального  $\text{CO}_2$ , артеріо-венозну різницю за напруженням  $\text{O}_2$  та його об'ємним вмістом, венозно-артеріальну різницю за альвеоло-артеріальним градієнтом кисню.

У дисертації теоретично обґрунтовано доцільність профілактичного

застосування препаратів мексидолу і корвітину та їх комбінації в умовах експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому, які можуть бути рекомендовані для поглибленого доклінічного вивчення.

Результати досліджень впроваджено в наукову роботу і навчальний процес на кафедрах екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом військової підготовки, патологічної фізіології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», патологічної фізіології та патоморфології, судової медицини та медичного законодавства Луганського державного медичного університету, патологічної фізіології та гістології, цитології, ембріології Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно розробив основні теоретичні і практичні положення роботи; виконав літературний і патентний пошуки за темою дисертаційної роботи, опанував методики досліджень і виконав експерименти, здійснив статистичну обробку отриманих результатів, написання розділів дисертаційної роботи та публікацій. Разом з науковим керівником сформулював основні наукові положення та висновки. За безпосередньої участі автора виконано всі втручання на лабораторних тваринах та вивчено кисневий дисбаланс, процеси пероксидного окиснення ліпідів, показники системи антиоксидантного захисту, гуморальної ланки імунного захисту, а також проведено біохімічні дослідження, здійснено забір матеріалу для морфологічних досліджень. Експериментальну частину роботи виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2007 р.), клініко-діагностичної лабораторії КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня» (свідоцтво про атестацію № РХ – 500/07 від 12.03.2007 р.). Гістологічні дослідження та мікрофотозйомку здійснено на кафедрі загальної та оперативної хірургії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» під керівництвом проф. М. С. Гнатюка, за що автор висловлює йому подяку.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення одержаних даних, підготовка матеріалів до друку. У частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертації оприлюднено на підсумковій науково-практичній конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2011), науково-практичній конференції “Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії” (Тернопіль, 2011), науково-практичній конференції “Сучасні методи морфометричних досліджень” (Луганськ, 2011).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, із них 7 – у наукових фахових виданнях, 3 – у матеріалах і тезах конференцій, 1 патент на корисну модель.

## РОЗДІЛ І

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ГОСТРИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС-СИНДРОМ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Загальні відомості, діагностичні критерії та чинники гострого респіраторного дистрес-синдрому

Частота розвитку ГПЛ і ГРДС складає в різних країнах від 1,5 до 75 випадків на 100 000 чоловік на рік. Частота розвитку ГПЛ у Сполучених Штатах Америки становить 17–64 випадки на 100 000 чоловік на рік, що більше, ніж у Європі, Австралії та інших розвинених країнах (17–34 випадки на 100 000 чоловік на рік). Летальність хворих з ГРДС складає 34–58 %. Незважаючи на поступове зниження летальності при цій недозі, порівняно з минулим десятиріччям, щорічні витрати американської системи охорони здоров'я на лікування ГПЛ досягають 5 мільярдів доларів [52].

У Російській Федерації за рік ГРДС розвивається у 15 000 чоловік, зокрема при перитоніті, панкреатиті і сепсисі ГРДС виникає у  $(37,5 \pm 10,0)$  % пацієнтів [53, 54]. За даними 2007 року, частота розвитку ГРДС при сепсисі сягає 30 % з летальністю до 32 %. За даними співробітників НДІ загальної реанімації РАМН, ГРДС розвинувся у 24,9 % хворих з масивною крововтратою і тяжкою неторакальною травмою після успішного виведення їх із шоку. Приблизно про таку ж частоту виникнення ГРДС, до 20 %, при неторакальній травмі повідомляють К. Susannah, W. Timothy, 2007 [12].

Провідними факторами ризику розвитку ГПЛ та ГРДС є хронічний алкоголізм і тяжкий стан хворого за шкалами APACHE II і SAPS II. Ризик летального результату у хворих з ГПЛ різко зростає при сепсисі, ПОН і в літньому віці [5, 55, 56].

Перші повідомлення про виникнення ознак дихальної недостатності при пораненнях і травмах позалегенової локалізації описано в період Другої

світової війни L. A. Brewer et al. [57] у поранених з неторакальною травмою. Автори назвали цей стан “мокрими легенями”, вважаючи, що основною причиною його є порушення відкашлювання та евакуації харкотиння з просвіту бронхів в ранньому посттравматичному періоді. Зміни легень у тяжкопоранених під час війни у В'єтнамі було описано американськими дослідниками [58] та ними ж було запропоновано термін “шокова легеня”.

У зв'язку з впровадженням методів екстракорпорального кровообігу в серцевій хірургії (60-ті роки ХХ століття) післяопераційне ураження легень назвали “постперфузійним синдромом” [59].

Як самостійну нозологічну одиницю респіраторний дистрес-синдром було вперше описано D. G. Ashbaugh et al. в 1967 р. у невеликому дослідженні, проведеному на 12 хворих з різко вираженою задишкою, ціанозом, рефрактерним до оксигенотерапії, дихальною недостатністю, зниженням еластичності грудної стінки і виявленням дифузних інфільтратів при рентгенографії грудної клітки. Ці пацієнти в анамнезі мали різні захворювання (сепсис, пневмонія, травми тощо). Спочатку сукупність цих ознак була названа гострим респіраторним дистрес-синдромом дорослих, але, оскільки подібна клінічна симптоматика спостерігається і в новонароджених, у 1971 році ті ж самі автори змінили назву на гострий респіраторний дистрес-синдром [60]. Спільною ланкою патогенезу респіраторного дистрес-синдрому новонароджених та респіраторного дистрес-синдрому дорослих була дисфункція легеневого сурфактанту.

У 1988 р. J. F. Murray et al. [61] охарактеризували ГРДС як поєднання наступних ознак: гострий розвиток, виражені ознаки ушкодження легень і наявність основних причин (сепсис, пневмонія, аспірація, травма, шок тощо). Тоді ж була розроблена шкала тяжкості ураження легень, яка включала оцінку 4 компонентів: характер рентгенологічних змін, важкість артеріальної гіпоксемії, зниження розтяжності легень (комплаєнсу) і рівень позитивного тиску наприкінці видиху (ПТКВ). Визначення ГРДС за J. F. Murray недостатньо точно



дозволяло диференціювати важкість пошкодження легень. Тому на Американсько-Європейській узгоджувальній конференції із ГРДС, що проходила в США в 1992 р., початкову стадію процесу ГРДС назвали “гостре пошкодження легень” – ГПЛ (*acute lung injury – ALI*), а ГРДС (*acute respiratory distress syndrome – ARDS*) стали вважати найтяжчою стадією ГПЛ [62]. Таким чином, будь-який ГРДС можна відносити до ГПЛ, але не всі форми ГПЛ є ГРДС.

Згідно з визначенням цієї конференції [63], ГПЛ/ГРДС є запальним синдромом, зв’язаним з підвищенням проникності альвеоло-капілярної мембрани і поєднаним з комплексом клінічних, рентгенологічних і фізіологічних порушень, які не можуть бути пояснені гіпертензією в лівому передсерді і/або легеневою капілярною гіпертензією, але можуть з нею співіснувати. Таким чином, некардіогенний набряк легень, будучи наслідком ураження альвеоло-капілярної мембрани при ГПЛ та ГРДС, не пов’язаний безпосередньо зі зниженням насосної функції серця [64, 65]. Ще одне визначення ГРДС було запропоновано В. Л. Кассілем і Є. С. Золотокриліною [15]: “Під гострим респіраторним дистрес-синдромом ми розуміємо тяжку, загрозливу для життя форму гострої паренхіматозної дихальної недостатності, що розвивається як неспецифічна фазова реакція легень на тривалі розлади периферійної мікроциркуляції з супутньою гіпоперфузією тканин і виникненням циркуляторної гіпоксії такої тривалості і ступеня тяжкості, при яких до епохи реанімації одужання хворих не спостерігалось”. За іншим визначенням ГПЛ/ГРДС – це клінічні синдроми неспецифічного ураження легень, зумовлені ушкодженням ендотелію активними медіаторами та дефіцитом сурфактанта, які приводять до прогресуючої киснево-залежної гіпоксемії, яка виникає внаслідок зниження легеневого комплаєнса, блоку дифузії кисню через альвеоло-капілярну мембрану, венозно-артеріальне шунтування крові і потребує респіраторної підтримки та інших методів корекції киснево-транспортної функції крові [66].

Отже, ГРДС – це синдром гострої легеневої недостатності, який виникає як відповідь на локальну чи системну гіпоксію тканин, їх ішемію та

реперфузію, з багатофакторною етіологією. Запальний процес в легенях пов'язаний з багатьма факторами: активацією поліморфноядерних нейтрофілів, ендотеліоцитів, продукцією вільних кисневих радикалів. В патогенезі ГРДС основну роль відіграє некорегований набряк легень внаслідок пошкодження альвеоло-капілярних мембран [67].

Клінічно ГРДС характеризується [68] :

- порушенням дихання (виражена задишка);
- наростаючою ригідністю грудної клітки;
- клінічною картиною наростаючого набряку легень;
- типовою рентгенологічною картиною (посиленням легеневого малюнка, інтерстиціальним набряком легень);
- артеріальною гіпоксемією ( $P_{aO_2}$  менше 50 мм рт. ст.) та гіперкапнією;
- гіпертензією у малому колі кровообігу (тиск у легеневій артерії більше 30/15 мм рт. ст.);
- зміщенням рН артеріальної крові менше 7,3.

Діагноз ГРДС може бути встановлений за наявності наступних умов [17]:

- гострий початок;
- гіпоксемія з відношенням  $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$  мм рт. ст. свідчить про ГРДС та  $< 300$  мм рт. ст. свідчить про ГПЛ;
- тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА)  $> 18$  мм рт. ст., а також відсутність клінічних ознак підвищення тиску в лівому передсерді (відсутність первинної лівошлуночкової недостатності);
- двобічні інфільтративні зміни на прямій рентгенограмі грудної клітки.

На Американсько-Європейській узгоджувальній конференції 1992 року в США виділили дві категорії факторів ризику розвитку ГРДС [63]:

1. Прямі фактори ризику, до яких належать аспірація шлункового вмісту, поширена легенева інфекція (бактеріальна, вірусна тощо), утоплення, інгаляція токсичних газів, забій легенів.

2. Непрямі фактори ризику – сепсис з наявністю або відсутністю клінічно значимої гіпотонії (визначається як зниження систолічного тиску  $< 90$  мм рт. ст.) з

очевидним осередком інфекції поза легеньми або без нього, тяжка неторакальна травма, масивна гемотрансфузія при інтенсивній терапії, екстракорпоральна перфузія.

Найчастіші причини виникнення ГРДС представлено в табл. 1.1.

*Таблиця 1.1*

**Критичні стани, асоційовані з розвитком ГРДС**

Пряме пошкодження легень	Непряме пошкодження
Аспірація шлункового вмісту	Тяжкий сепсис, шок
Торакальна травма і контузія легень	Неторакальна травма, множинні переломи трубчастих кісток
Дифузна легенева інфекція бактеріальна вірусна	Гіповолемічний шок Масивна гемотрансфузія Передозування наркотиків
<i>Pneumocystis carinii</i>	Панкреонекроз
Інгаляція подразнювальних і токсичних газів	Реперфузійне пошкодження
Утоплення	Стан після трансплантації легень Стан після аортокоронарного шунтування Тяжкі метаболічні порушення (діабетичний кетоацидоз, уремія) Імунологічна відповідь на різні антигени (при системному червоному вовчаку, синдромі Гудпасчера) Посткардіопульмональне обхідне шунтування Застосування апарату штучного кровообігу Емболії легеневої артерії Венозне перевантаження рідиною

Збільшення числа органів, залучених до процесу ПОН, підвищує ризик летальності. При цьому у розвитку органної дисфункції провідну роль відіграє інфекційний чинник. Необхідно звернути увагу на значну частоту та інтенсивність ураження дихальної системи при тяжкому сепсисі і септичному шоку. При септичному шоку частота розвитку ГРДС сягає 37 %, а летальність досягає 55 % [12].

Останніми роками ГРДС все частіше виникає на тлі грипу. Механізми розвитку ГРДС при грипі до кінця не зрозумілі, але на сьогоднішній день можуть бути пояснені за допомогою кількох гіпотез [69]:

1. Причина ГРДС при грипі А/Н1N1 – вірусне ураження альвеоло-капілярної мембрани, що підтверджується виявленням вірусного антигену в пневмоцитах 1 і 2 порядку [70–71]. Можливо, вірус А/Н1N1 у деяких осіб більш тропний до нижніх відділів дихального тракту людини (сіалові рецептори) завдяки білку М<sub>2</sub> оболонки вірусу [72]. Тому вірус А/Н1N1 уражає як епітелій дихальних шляхів, так і ендотелій альвеоло-капілярної мембрани, що призводить до підвищення проникності легеневих капілярів. Приплив нейтрофілів індукує загибель клітин ендотелію альвеоло-капілярної мембрани (при цьому знижується їх концентрація в системному кровотоці), і розвивається ГРДС.

2. Причина ГРДС при грипі А/Н1N1 – геморагічний набряк легень як наслідок системного капіляротоксикозу. Уражені вірусом клітини відторгуються, продукти їх розпаду потрапляють у кров і викликають інтоксикацію організму з пошкодженням судин (вазопатична дія), тканин і альвеоло-капілярної мембрани [73–74]. Вірусемія викликає активацію системи протеолізу, що призводить до пошкодження ендотелію судин і підвищення їхньої проникності. Розвивається геморагічний синдром з утворенням дрібних тромбів.

3. Основна причина ГРДС при грипі А/Н1N1 – гіперпродукція прозапальних факторів (інтерферону, TNF- $\alpha$  та ін.), наслідок “цитокінової бурі”, що призводить до множинного пошкодження альвеол, некрозів, геморагій.

Центральною ланкою в захисті клітин при грипозній інфекції є індукція інтерферону 1 типу ( $\alpha$ ), який контролює розвиток Th1-імунної відповіді,

забезпечуючи активацію противірусного імунітету (NK-клітини, Т-лімфоцити, утворення антитіл) і санування (апоптоз) інфікованої вірусом клітини. Водночас відомо, що він може сприяти розвитку ушкоджень тканини (автоімунних) реакцій. При дослідженні рівнів цитокінів та хемокінів периферійної крові хворих на високопатогенний пташиний грип А/Н5N1 виявили їх значне підвищення (інтерфероніндукованого протеїну-10 (ІР-10), ІЛ-6, ІЛ-8, інтерферон- $\gamma$ , ІЛ-10), порівняно з рівнем у хворих на сезонний грип, особливо (ІР-10, фактор хемотаксису моноцитів-1, ІЛ-8) при летальних випадках грипу А/Н5N1, що корелювало з фарингеальним вірусним навантаженням [75]. При тяжкому перебігу нового грипу А/Н1N1 також відзначався високий системний рівень інтерферону- $\gamma$  і медіаторів, пов'язаних з активацією Th1 і Th17 (що відіграють вирішальну роль в автоімунній відповіді) [76]. Наростання в плазмі хворих на грип А/Н1N1 рівнів ІЛ-15, ІЛ-12p70, особливо ІЛ-6, може бути маркером загрозливих станів. У плазмі померлих від ГРДС хворих на грип А/Н1N1 спостерігали вкрай високі рівні ІЛ-6, ІЛ-10 і ІЛ-15, а в пізній фазі захворювання – гранулоцитостимулювального фактора, ІЛ-1, ІЛ-8, ІР-10 і фактора некрозу пухлин  $\alpha$  [77]. З іншого боку, доведено, що віруси як свинячого, так і сезонного грипу індукують подібну прозапальну цитокінову відповідь, але, на відміну від сезонного, вірус нового грипу *in vitro* не активує ефективну вроджену відповідь дендритними клітинами і макрофагами [78]. До механізмів, що викликають змінену імунну відповідь, можна віднести виникнення різних змін у структурі, функції або продукції вірусних білків, наприклад білка NS1 [79], який, зокрема, пригнічує індукцію інтерферону, а також білка PB1-F2 [80], за будовою близького до бактеріальних токсинів. Він індукує апоптоз моноцитів та може призводити до підключення факторів, ушкоджуючих легеневу тканину.

Таким чином, ГРДС належить до тяжких, нерідко смертельних ускладнень будь-якого захворювання, при якому у крові накопичується багато бактеріальних токсинів або ендогенних біологічно активних речовин (лейкотрієнів, фактора активації тромбоцитів, тромбоксану, ферментів) [81-83], які провокують системну відповідь організму на запалення.

## 1.2 Патогенетичні механізми розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому

Патофізіологічні зміни, які відбуваються при ГРДС, протікають у декілька стадій [84]:

- пошкодження (момент дії етіологічного фактора);
- рання ексудативна стадія (з першої по п'яту добу);
- фібропроліферативна стадія (з шостої по десяту добу);
- фібротична стадія (з десятої доби).

Водночас вважають, що пусковим моментом у патогенезі ГПЛ є, в більшості випадків, первинне пошкодження мікросудин малого кола кровообігу, а не пошкодження дихальних шляхів або альвеол [85]. Тяжкі порушення мікроциркуляції в системі великого кола кровообігу (спазм артеріол і прекапілярних сфінктерів, парез судин мікроциркуляторного русла, стаз крові, екстравазація плазми, сладжування) призводять до гіпоксії та метаболічного ацидозу, збільшення концентрації в плазмі бета-глобулінів і мукопротеїдів, а також активації фактора Хагемана. Крім того, має місце гіпоксичне пошкодження ендотелію мікросудин. Згодом, після відновлення системного кровотоку, велика частина конгломератів формених елементів крові викидається у венозний кровотік і досягає легень, де викликає дисеміновану мікроемболію судин малого кола кровообігу. Лізис цих мікроемболів зазвичай утруднений внаслідок порушення метаболічних функцій легень. Також, внаслідок скупчення в кінцевих мікросудинах елементів крові (тромбоцитів, лейкоцитів), зниження тромборезистентності капілярів через пошкодження їх ендотелію, активації калікреїн-кінінової системи, системи комплементу, згортального каскаду, починається і маніфестує ДВЗ-синдром з мікротромбоутворенням в органах і тканинах. Поєднання мікроемболії з тромбозом мікросудин викликає порушення не тільки мікроциркуляції, але й газообміну в легенях ще до пошкодження альвеол, що призводить спочатку до збільшення фізіологічного мертвого простору, коли альвеоли ще не втягнуті в процес, але кровотік в мікросудинах вже знижений [15, 28, 86].

Альвеоло-капілярний бар'єр складається з альвеолярного епітелію і судинного ендотелію. Встановлена чітка роль пошкодження ендотелію і підвищення проникності судинного русла в розвитку набряку легень. Підвищення проникності капілярів з наступним розвитком набряку легень розвивається при критичних станах на базі змін, головним елементом яких є підвищення проникності капілярів для великих молекул [87–88].

В гострій фазі ГРДС відбувається злушення як бронхіальних, так і альвеолярних епітеліальних клітин з розвитком гіалінових мембран, багатих на протеїн, на оголеній базальній мембрані. Нейтрофіли проникають через пошкоджений капілярний ендотелій та інтерстицій до альвеолярного простору, який заповнений набряковою рідиною, багатою на протеїни [89–90]. Альвеолярні макрофаги виділяють цитокіни, інтерлейкін-1, 6, 8, і 10, фактор некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), які діють місцево, стимулюючи хемотаксис і активуючи нейтрофіли [90–92].

Нейтрофіли виділяють оксиданти, протеази, лейкотрієни та інші прозапальні речовини, наприклад тромбоцитаактивувальний фактор [90]. Проти-запальні фактори також наявні в альвеолярному просторі: антитіла проти інтерлейкіну-8, цитокіни, зокрема інтерлейкіни 10 і 11. Рідина в альвеолах, збагачена протеїнами, призводить до інактивації сурфактанту.

Роль епітеліального пошкодження в розвитку і завершенні ГРДС досить добре вивчена [93–95]. Ступінь епітеліального пошкодження є важливим предиктором завершення захворювання [96–97].

Втрата суцільності епітеліального покриву при ГРДС та ГПЛ має ряд наслідків. По-перше, в звичайних умовах епітеліальний бар'єр менш проникний, ніж ендотеліальний. А відтак, пошкодження епітелію спричиняє заповнення альвеол рідиною. По-друге, втрата суцільності епітелію і пошкодження клітин II типу перериває нормальний транспорт рідини, порушує абсорбцію рідини з альвеолярного простору. По-третє, пошкодження клітин II типу зменшує продукцію і перетворення сурфактанту, спричиняючи відповідні

наслідки. По-четверте, втрата епітеліального бар'єру може викликати септичний шок у пацієнтів з бактеріальною пневмонією, а у випадку порушення процесів репарації може призвести до фіброзу [98–109].

Клінічні та експериментальні дослідження дають опосередковані факти нейтрофілозалежного пошкодження при ГРДС. Гістологічне вивчення зразків легень, взятих на ранній стадії захворювання, показало наявність скупчень нейтрофілів. Нейтрофіли є центральною клітиною запальної відповіді при ГРДС: підвищену акумуляцію нейтрофілів виявляють як в тканині легеневої паренхіми, так і в бронхоальвеолярному лаважі [89, 110]. Нейтрофіли переважають в легеневій набряковій рідині і бронхо-альвеолярному лаважі, отриманих у хворих людей [111–114]. Крім цього, багато моделей ГРДС у тварин також є нейтрофілозалежними [115–117].

В клінічних дослідженнях у пацієнтів з тяжкою пневмонією, яким стимулювали підвищення кількості нейтрофілів, тяжкість ураження легень не зросла [89, 118].

Комплекс цитокінів та інших прозапальних сполук ініціюють та підсилюють запальну відповідь при ГРДС. Прозапальні цитокіни можуть вироблятися локально в легенях запальними клітинами, легневим епітелієм чи фібробластами. На продукцію цитокінів впливають певні позалегенові регулюючі фактори. Інгібувальний фактор макрофагів є одним із них і продукується переднім гіпофізом, його виявляють в бронхоальвеолярному лаважі у хворих на ГРДС [119-121]. Він викликає підвищення продукції прозапальних факторів IL-8 і TNF $\alpha$ , може знижувати глюкокортикоїдний інгібувальний вплив на продукцію цитокінів. Персистуюче підвищення в плазмі крові TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 асоціюється із низьким виживанням хворих з ГРДС [82, 122, 123]. Очевидним є факт, що важлива не тільки продукція прозапальних цитокінів, а також баланс між прозапальними і протизапальними медіаторами [124].

Як будь-яка форма запалення, ГПЛ і ГРДС є комплексним процесом, в якому численні ланки можуть як пришвидшувати, так і сповільнювати



пошкодження легень. Наприклад, коагулопатія, яка часто розвивається, призводить до утворення тромбоцито-фібринових тромбів малих судин і порушує фібриноліз в дистальних повітряних шляхах ушкоджених легень [125–129]. Останнім часом механізми прокоагулянтної та фібринолітичної системи набули великого значення. Мікрочасточки, джерелом яких є альвеолярний епітелій, в набряковій альвеолярній рідині є однією із причин підвищення прокоагулянтної активності у хворих із ГРДС [130, 131]. Також порушення продукції та функції сурфактанту може призводити до альвеолярного колапсу та порушення газового обміну [132, 133].

Після гострої фази ГРДС деякі пацієнти швидко одужують. В інших розвивається фіброз і таке ушкодження гістологічно спостерігається на 5–7 доби хвороби [96]. Альвеолярний простір заповнюється мезенхімальними клітинами [134]. Фіброзний альвеоліт, виявлений при гістологічному дослідженні, має несприятливий прогноз для результату захворювання [135, 136], у померлих хворих виявляють накопичення колагену і фібронектину в легенях [137–138]. Фіброзний альвеоліт, вірогідно, починається рано, разом з розвитком захворювання, і може посилюватись прозапальними медіаторами, такими як IL-1 [139].

Рівні пептидів проколагену III, прекурсорів синтезу колагену зростають в альвеолах досить рано з початком захворювання, навіть при інтубації і проведенні ШВЛ, і мають несприятливий прогноз [106, 140].

Разом з тим існують механізми, які позитивно впливають на процеси одужання на тлі ГРДС. Альвеолярний набряк знімається активним транспортом натрію і хлору з дистальних повітряних шляхів у легеневої інтерстицій. Вода проникає пасивно, можливо через клітинні водні каналці, аквапори, розміщені, в основному, в клітинах I типу. Очищення альвеолярної рідини може відбуватись досить рано і часто виявляється в перші декілька годин після інтубації і початку ШВЛ. Дренаж альвеолярної рідини покращує оксигенацію, скорочує тривалість ШВЛ і покращує прогноз [141–147].

Натрій забирається через апікальний натрієвий канал (EnaC) і через базолатеральну мембрану клітин II типу натрієвим насосом ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза).

Відповідні шляхи транспорту хлоридів неясні. Вода проходить через канали, аквапори, розміщені, в основному, в клітинах I типу. Частина води проходить через міжклітинний простір. Розчинні протеїни виходять дифундуючи через міжклітинний простір та шляхом ендоцитозу альвеолярним епітелієм [148]. Макрофаги поглинають нерозчинні білки та нейтрофіли шляхом фагоцитозу.

Значна кількість розчинних і нерозчинних білків повинна бути видалена з повітроносних шляхів. Видалення нерозчинних білків є дуже важливим, оскільки гіалінові мембрани є основою для розвитку фіброзної тканини [149]. Розчинні білки видаляються дифузією між альвеолярними епітеліальними клітинами. Нерозчинні білки можуть видалятися ендоцитозом і трансцитозом альвеолярними епітеліальними клітинами і фагоцитозом макрофагів [150–152]. Клітини II типу є вихідним матеріалом для реепітелізації оголеного альвеолярного епітелію. Ці клітини, проліферуючи, вкривають оголену базальну мембрану і потім диференціюються в клітини I типу, відновлюють нормальну структуру альвеоли і підвищують потенціал транспорту рідини альвеолярним епітелієм [153, 154]. Проліферація контролюється епітеліальними факторами росту, включаючи фактор росту кератиноцитів і гепатоцитів.

Механізми зменшення запальноклітинного інфільтрату і фіброзу до кінця не з'ясовані. Вважають, що апоптоз є головним механізмом очищення від нейтрофілів в місцях запалення. Однак, у деяких бронхоальвеолярних змивах пацієнтів з ГРДС та ГПЛ кількість апоптичних нейтрофілів була низькою, можливо, через присутність антиапоптичних факторів, зокрема гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора [155]. Разом з тим відмічається висока концентрація маркерів апоптозу у легеневій рідині хворих із ГРДС [156], і витримана *in vitro* легенева рідина від цих пацієнтів може сприяти апоптозу епітеліальних клітин [157–159].

В кінцевому результаті на кожному етапі перебігу ГРДС основним патогенетичним його проявом є значне порушення дифузії газів через альвеолокапілярну мембрану з розвитком гіпоксемії, яка негативно відбивається на тканинах й органах і замикає хибне коло, що призводить до розвитку ПОН [30–35].

Одним із механізмів гіпоксемії при ГРДС будь-якого генезу є внутрішньолегеновий шунт справа наліво. Якщо в нормі величина шунта складає 3–5 % від серцевого викиду, то у хворих з ГРДС він може перевищувати 25 %. Причиною формування шунта є перфузія заповнених ексудатом і ателектазованих альвеол [160]. Нормальною компенсаторною реакцією при альвеолярній гіпоксії є гіпоксична легенева вазоконстрикція, але при ГРДС цей механізм або недостатній, або відсутній [17]. Гіпоксемія, в основі якої лежить шунт, рефрактерна до оксигенотерапії навіть з дуже великою фракцією  $O_2$  у дихальній суміші ( $F_iO_2$ ), тому в даній ситуації основним методом покращення оксигенації є створення позитивного додаткового тиску в дихальних шляхах, що дозволяє відновити вентиляцію в невентильованих ділянках легень і зменшити шунт [161–162].

Таким чином, проблема вивчення патогенезу ГРДС, як і раніше, залишається далекою від свого остаточного вирішення. Спільним механізмом який об'єднує ГРДС різної етіології є розвиток гіпоксії. Тому розробка методів боротьби з нею, поряд з усуненням етіологічних чинників, є стратегічним напрямком наукових досліджень.

### 1.3 Основні підходи до корекції гострого респіраторного дистрес-синдрому

Лікування ГРДС є тяжким завданням. До неї відноситься в першу чергу швидка корекція важких порушень гемодинаміки: вчасне відновлення об'єму циркулюючої крові, ліквідація спазму периферичних мікросудин та стазу крові в них, профілактика порушень згортальної системи крові, а також усунення гіпоксемії і порушення транспорту кисню, дренажу гнійних вогнищ, попередження генералізації інфекції. Іншим методом профілактики ГРДС є найшвидше усунення основного захворювання, яке являється його причиною, що на жаль, не завжди можливо. Якщо ГРДС все ж розвинувся, його лікування повинно бути тільки комплексним, патогенетично обгрунтованим та індивідуальним [163].

Вперше протокол терапії ГРДС на основі засад доказової медицини був розроблений спеціалістами Palmela Youde Nethersole Eastern Hospital (Гонконг, 2003) [68, 164].

Основні положення цього протоколу знайшли відображення в Додатку до наказу МОЗ України від 03.07.2006 р. № 430 “Клінічний протокол надання медичної медичної допомоги хворим з респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС)”. Рекомендації цього Наказу є провідними при виборі методів лікування ГРДС для лікарів України. Положення Наказу є наступними:

1. Оскільки на даний час відсутня можливість впливати на патогенетичні механізми розвитку ГРДС безпосередньо через їх невизначеність, на перший план виходить терапія основного захворювання, що привело до розвитку даного синдрому та респіраторна підтримка хворого. Обов’язковим лікувальним заходом є проведення ШВЛ. Доведена ефективність протективної стратегії ШВЛ, яка включає: дихальний об’єм = 6–7 мл/кг, ПТКВ= 6–10 см вод. ст., тиск плато < 35 см вод. ст.

2. Рекомендовано застосування “відновлювального маневру”, який полягає в періодичному роздуванні легень на 40–45 с, шляхом підвищення ПТКВ або дихального об’єму.

3. Якщо неможливо підтримувати оксигенацію крові при безпечній концентрації кисню ( $F_iO_2 < 0,6$ ), рекомендовано застосування інвертованого режиму ШВЛ зі збільшенням співвідношення вдих/видих > 0,5.

4. Рекомендовано проведення активної кінезіотерапії.

5. Необхідними є проведення санаційних фібробронхоскопій.

6. При неефективності вищезазначених методик показана екстракорпоральна мембранна оксигенація. Показами для її проведення є:  $PaO_2 < 50$  мм рт. ст. чи  $SaO_2 85–90\%$  при  $F_iO_2 = 1$  та ПТКВ – 10 см вод. ст.

7. Інтратрахеальне введення штучного сурфактанту.

8. При пізньому ГРДС (проліферативна стадія) показані невеликі дози (метилпреднізолону 2–3 мг/кг на добу); нестероїдні протизапальні засоби не показані.

9. Після виведення із шоку рестриктивний режим внутрішньовенних інфузій (мінімум рідини внутрішньовенно), підтримувати баланс рідини за рахунок ентерального (шлункового чи інтестинального) живлення.

10. Антиоксиданти та антигіпоксанти.

11. Антибіотикотерапія з урахуванням бактеріологічного аналізу вмісту дихальних шляхів та чутливості до них мікрофлори.

12. Інгаляції  $\beta_2$ -адrenoагоністів.

Виходячи з цього, більшість наукових досліджень по лікуванню ГРДС спрямовано на покращення та оптимізацію ШВЛ і кінезіотерапії. Звичайно, ШВЛ є основним методом терапії ГРДС. Проте, доведено, що сама ШВЛ дає ушкоджуючий ефект – вентиляційно-індуковане пошкодження легень і сприяє розвитку системного запалення. ШВЛ сприяє пошкодженню ендотелію, розвитку інтерстиціального і альвеолярного набряку, зниження еластичності легень. Волютравма і феномен циклічного “відкриття-закриття” альвеол пошкоджених ділянок легеневої тканини (ателект-травма) розглядаються як джерела продукції прозапальних медіаторів (біотравма) [165, 166].

Одне з перших найважливіших досліджень щодо застосування ШВЛ при ГРДС було припинено після набору 861 пацієнта, оскільки було виявлено, що використання малих дихальних об’ємів при ШВЛ (6 мл/кг маси тіла) відрізняється істотними перевагами щодо зниження смертності у порівнянні зі стандартним режимом ШВЛ (12 мл/кг) [167, 168]. Також виявлено, що вентиляційно-індукована травма легень супроводжується нездатністю до розтягнення плазматичних мембран, а припинення травматичної ШВЛ приводить до відновлення цілісності цих клітинних структур [169]. За даними дослідження, протективна стратегія ШВЛ (малі дихальні об’єми) і активна кінетична терапія дозволили достовірно знизити загальну летальність у групі хворих, які перебувають на тривалій ШВЛ [170].

Застосування методики ШВЛ з ПТКВ покращує оксигенацію за рахунок підвищення функціональної залишкової ємності легень, відкриття дрібних

повітроносних шляхів, поліпшення вентиляційно-перфузійного співвідношення у зв'язку зі зменшенням шунтування крові. ШВЛ без маневру відкриття альвеол (рекрутингу) супроводжується більш вираженою гіпоксією, зниженням еластичності легень, розвитком легеневої гіпертензії, пропотіванням плазми в просвіт альвеол з легеневих мікросудин, розвитком лактатацидозу. У тварин цієї групи за даними ехокардіографії відзначалася дисфункція правого шлуночка, а електронна мікроскопія виявляла множинні розриви ендотелію судин легень [171]. ПТКВ мінімізує феномен “відкриття-закриття” альвеол і в меншій мірі загрожує ризиком розвитку вентиляційно-асоційованого пошкодження легень, однак високі рівні ПТКВ можуть призвести до компресії капілярів та обмеження циркуляції крові в них і пошкодження легенів через перерозтягнення працюючих ділянок легеневої тканини та порушення співвідношення вентиляція/перфузія в непошкоджених ділянках легень [172–173]. L. H. Lim і E. M. Wagner виявили, що створення ПТКВ в дистальних ділянках дихальних шляхів не супроводжується змінами у міграції лейкоцитів в трахеї [174, 175], та довели, що розтягнення мікросудин у верхніх дихальних шляхах під впливом ПТКВ призводить до прозапальної відповідної реакції, що проявляється змінами міграції лейкоцитів у стінках дихальних шляхів. За даними В. Р. Kavanagh, дослідження 549 пацієнтів з ГРДС, показало, що ШВЛ з малими (8,3 см H<sub>2</sub>O) або великими (13,2 см H<sub>2</sub>O) рівнями ПТКВ не впливає на смертність та тривалість лікування в відділенні інтенсивної терапії [176].

C. Edibam et al. [177] оцінили вплив різних режимів ШВЛ на розтяжність легеневої тканини. ШВЛ проводилась протягом 30 хв, в трьох режимах: примусова обсяг-циклічна ШВЛ, пресоциклічна ШВЛ і пресоциклічна з інвертованим співвідношенням тривалості вдих/видих. Виявилось, що параметри статичної механіки, оксигенація і гемодинаміка при всіх трьох режимах ШВЛ були досить близькими. Автори роблять висновок, що легенева розтяжність при синдромі гострого пошкодження легень найвища при інвертованому співвідношенні тривалості вдих/видих, менша при обсяг-циклічній ШВЛ і мінімальна при пресоциклічній ШВЛ.

Такі методи ШВЛ, як маневр відкриття (recruitment maneuvers – RM) та інвертований режим ШВЛ, згідно з останніми даними А. Mercat et al. [178] вимагають додаткових досліджень.

Особливої уваги заслуговує режим високочастотної ШВЛ [179–181], застосування якого поки що не знайшло широкого розповсюдження за кордоном. Цей метод, за даними Ф. С. Глумчера [170] є найбільш ефективним і безпечним для респіраторної підтримки на етапі переведення хворого на спонтанне дихання. Інші методи покращення газообміну безпосередньо до респіраторної підтримки не належать, проте можуть відігравати важливу роль у покращенні результатів лікування.

Екстракорпоральна мембранна оксигенація показана хворим з ГРДС, у яких неможливо забезпечувати мінімальний рівень газообміну в легенях. Впровадженню цього методу в практику перешкоджає висока вартість, потреба у спеціальному обладнанні і підготовці персоналу. Є відомості про застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації при ГРДС в Австралії та Новій Зеландії з 21 % рівнем летальності, але для оцінки ефективності даного методу потрібні подальші дослідження [182, 183].

Призначення сурфактанту при ГРДС у дітей показало свою ефективність, а у дорослих такий ефект досягається рідко. Хоча у пацієнтів з ГРДС і відзначається зниження рівня сурфактанту та його функціональна неповноцінність, призначення як природного, так і штучного сурфактанту не виявило переваг щодо зменшення летальності чи потреби в ШВЛ. З іншого боку, використання сурфактанту в перші 24 год сприяло покращенню оксигенації [184–187]. Позитивний ефект був отриманий від поєднання ендобронхіального введення Сурфактанта-БЛ з виконанням маневру “відкриття” легень в лікуванні ГРДС [188–189].

Багатоцентрове дослідження, в якому вивчали використання кортикостероїдів при ГРДС у пізній (фібропроліферативній) фазі, показало, що метилпреднізолон не впливає на 60-добову летальність [190]. В той же час слід відмітити, що застосування кортикостероїдів сприяє порушенням нейром’я-

зової провідності, тому їх призначення після 14-ої доби від початку ГРДС може підвищувати ризик летальності. У зв'язку з цим використання кортикостероїдів у повсякденній практиці при ГРДС не рекомендується і може бути навіть шкідливим при надто ранньому застосуванні [190–193].

Інші дослідження стверджують, що глюкокортикоїди можуть відігравати позитивну роль на пізній фібропроліферативній стадії ГРДС [194–195].

Підвищена проникність легеневих капілярів при ГРДС наводить на думку, що обмежене надходження рідини в організм має сприяти зменшенню вираженості набряку легень і вентиляційно-перфузійних порушень. Дана гіпотеза підтверджується клінічними дослідженнями [196]. З іншого боку, зниження обсягу циркулюючої крові зменшує серцевий викид і погіршує доставку кисню до тканин, а також посилює ниркові порушення. Доказові дані, отримані за результатами дослідження 1000 пацієнтів, показали, що консервативна або щадна інфузійна терапія була асоційована зі значним поліпшенням стану легень і функцій центральної нервової системи, зменшенням необхідності в штучній вентиляції. При цьому не було відзначено підвищення ризику дисфункції інших органів і систем. Разом з тим у цьому дослідженні не було виявлено суттєвих відмінностей за показником 60-добової летальності [196].

Застосування оксиду азоту в інгаляційній формі сприяє зниженню опору легеневих судин. Приблизно у 60 % пацієнтів відразу після початку інгаляцій спостерігається покращення стану та підвищення  $PaO_2$  на 20 %. В інших 40 % покращення стану не відбувається або настає лише через 24 год – 4 доби через те, що оксид азоту не проникає в колабовані альвеоли. Також слід відмітити, що ефект від застосування оксиду азоту тимчасовий (триває до 48 год) і не впливає на летальність або тривалість ШВЛ [197]. Експерти вважають, що оксид азоту не повинен використовуватися в повсякденній практиці, проте він може стати резервним засобом для пацієнтів, у яких стандартні протекторні методи ШВЛ та прон-вентиляція не дають належного ефекту [198, 199].

Застосування стовбурових клітин є перспективним напрямком у лікуванні ГПЛ. У експериментальних дослідженнях введення стовбурових клітин у щурів



і мишей зменшує гіпероксичне пошкодження легень. Також введення стовбурових клітин через 1 год після ендотоксिनowego ушкодження нормалізувало проникність легневих капілярів та епітелію, зменшуючи набряк та підвищуючи кліренс альвеолярної рідини. В той же час не виявлені механізми, через які стовбурові клітини впливають на ГПЛ [200–204].

Простациклін в інгаляційній формі має таку ж дію, що й оксид азоту, та може використовуватись для симптоматичної терапії ГРДС. На сьогодні великих сертифікованих досліджень щодо застосування аерозолу простацикліну у хворих з гострим ГРДС не проведено. Але при застосуванні сурфактанту, простацикліну, як і оксиду азоту, жодне дослідження не виявило явних переваг вказаних вище препаратів та зменшення летальності. Тому в даний час вони рекомендуються як “терапія відчаю” [205, 206].

Всім тяжкохворим пацієнтам з ГРДС необхідно забезпечити ранній перехід на ентеральне харчування. Експерименти на тваринах і контрольоване дослідження показали істотне зниження смертності хворих при такому харчуванні (абсолютне зниження смертності до 19,4 %,  $p = 0,037$ ) [207–209].

Одним з основних завдань лікування хворих з ГРДС є зниження потреби тканин в кисні, оскільки спільним механізмом, який об’єднує всі види ГРДС є розвиток гіпоксії. Це досягається зниженням температури тіла нижче 37,5 °С, усуненням неконтрольованої м’язової активності та зниженням катаболізму. Однак, навіть на початкових фазах ГРДС характерна гіпоксемія, при якій транспорт кисню знижується і, відповідно, тканини страждають від гіпоксії. На ранніх етапах ГРДС ще можливе підвищення  $PaO_2$  інгаляцією кисню. Але на пізніх етапах, враховуючи роль шунтування в патогенезі гіпоксемії при даному синдромі, використання різних режимів ШВЛ та підвищення  $FiO_2$  більше 0,6 саме по собі зумовлює токсичну дію, не усуває гіпоксемію та навпаки, сприяє розвитку ГРДС [210].

У різних дослідженнях, присвячених веденню хворих з гострим ГРДС, вивчалися також інші фармакологічні препарати. Підходи з використанням

антиоксидантів,  $\beta_2$ -адреноміметиків, лізофіліну, простагландину  $E_1$ , пентоксифіліну, інтерлейкіну-10, інгібіторів еластази нейтрофілів, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора, дазоксibenу, індометацину, ацикловіру, не показали переваг цих препаратів за впливом на летальність хворих [12, 211].

Результати досліджень ефективності антиоксидантів при ГРДС мають дуже суперечливий характер. Профілактичне застосування антиоксидантів та інгібіторів 5-ліпоксигенази і тромбоксансинтетази у групі ризику ГРДС (насамперед при сепсисі) надало обнадійливі результати [212]. Застосування N-ацетилцистеїну як антиоксиданта підвищувало індекс оксигенації, покращувало комплаєнс легень, пришвидшувало розрешення ГРДС, хоча і не зменшувало рівень летальності [213]. В інших дослідженнях відсутні комбінації, дози і методи застосування антиоксидантів та немає однозначних рекомендацій щодо їх застосування [35, 214].

Існує точка зору щодо перспективності вивчення дії препаратів з антигіпоксичними властивостями. Зменшення споживання кисню організмом на фоні ГРДС мало б призводити до зменшення проявів гіпоксії, яка є однією з головних причин інтенсифікації ПОЛ та низки позалегенових патологічних процесів, які зумовлюють високу смертність [35, 185].

Метаболічна терапія гіпоксичних станів продовжує залишатися недостатньо вивченою. В Наказі МОЗ України від 03.07.2006 р. № 430 не наведено конкретних препаратів з антигіпоксичними властивостями, які могли б застосовуватись при ГРДС, не має рекомендацій щодо їх дозування.

До препаратів, спроможних забезпечити зменшення споживання кисню, відносять антигіпоксанти. Особливий інтерес викликають дані щодо антигіпоксичних властивостей корвітину, який є розчинною формою кверцетину [36]. Корвітин має виражену антиоксидантну активність серед флаваноїдів за рахунок пригнічення процесів неферментативного та ферментативного ПОЛ. Попереджує порушення функції ендотелію і вазоконстрикції шляхом змен-

шення синтезу медіаторів запалення [215, 216]. Цей препарат призначають при порушенні коронарного кровотоку, інфаркті міокарда, для лікування і профілактики реперфузійного синдрому у хворих на облітеруючий атеросклероз черевного відділу аорти і периферійних артерій, транзиторних ішемічних атак за рахунок високої протиатеросклеротичної активності, яка досягається блокуванням окислення ліпопротеїдів, пригнічує утворення тромбоксану  $B_2$  і гальмує процеси тромбогенезу [215, 217]. Застосування корвітину при гострій сироватковій хворобі призводить до нормалізації процесів ПОЛ та АОЗ, а також до зменшення руйнівних процесів у клітинних мембранах та стабілізації мембран [37].

Кверцетин, який входить до складу препарату, має властивості модулятора активності різних ферментів, які беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за біосинтез у клітинах оксиду азоту, протеїназ тощо [38]. В експериментальному дослідженні на моделі перитоніту встановлено виражений антиоксидантний потенціал корвітину, який пов'язаний з мембраностабілізуючою дією, яка реалізується шляхом селективного інгібування 5-ліпоксигенази і зниженням синтезу лейкотрієнів  $LTC_4$  і  $LTB_4$ . Також відмічено виражені антирадикальні властивості корвітину [39].

В іншому дослідженні перитоніту доведено пошкодження ендотелію капілярів печінки і легень та виявлено, що введення корвітину на початку калового перитоніту здатне в певній мірі запобігати розвитку грубих патоморфологічних змін аерогематогенного бар'єру у щурів, що підтверджує сильні антиоксидантні властивості корвітину [40,41]. Корвітин має позитивний вплив на перебіг експериментальної гострої ниркової недостатності, усуваючи стадію олігурії та знижуючи прояви поліурії за рахунок виражених антиоксидантних властивостей, блокування активності ліпоксигеназ та, відповідно, утворення лейкотрієнів, що ймовірно зменшує ушкодження ниркових каналців.

Доведено стимулюючий вплив кверцетину на утворення оксиду азоту, що сприяє відновленню клубочкової фільтрації [42]. Водночас кверцетин

дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному та реперфузійному ураженнях міокарда [43]. Виявляє також антиоксидантні та імунomodulatory властивості, знижує вироблення цитотоксичного супероксид-аніону, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їх активації. Гальмуючи продукування протизапальних цитокінів – інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$  і -8, сприяє зменшенню обсягу некротизованого міокарда і посиленню репаративних процесів [44].

При дослідженні окислювального стресу при застосуванні антрациклінових антибіотиків виявлено підвищення рівня ДК і МДА за відсутності зростання концентрації каталази. Корекція корвітином дозволила попередити активацію вказаних вище процесів ПОЛ [218].

Також корвітин як антиоксидант має позитивний вплив на перебіг експериментальної ГНН за рахунок активації неферментної системи антиоксидантного захисту [219].

Механізм захисної дії також пов'язаний із запобіганням підвищенню концентрації внутрішньоклітинного кальцію в тромбоцитах і активації агрегації з гальмуванням процесів тромбогенезу. Препарат відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію без помітних змін тону судин.

Корвітин нормалізує церебральну гемодинаміку при ішемічних ураженнях, зменшує коефіцієнт асиметрії мозкового кровотоку при ішемічному інсульті. Експериментальні дослідження на моделі гострого іммобілізаційного стресу та геморагічного інсульту показали, що застосування кверцетину призводить до зниження процесів вільнорадикального окиснення та нормалізації активності антиоксидантних ферментів у різних структурах головного мозку щурів, запобігає порушенню когнітивних функцій [220].

Ліпофлавіон (ліпосомальна форма кверцетину) виявляє позитивний фармакотерапевтичний ефект при застосуванні його в ранні терміни після опромінення [221], значно покращує пригнічені іонізуючим опроміненням

ендотелій-залежні дилататорні властивості артеріальної стінки [222]. Поряд з швидким метаболізмом кверцетину в організмі відмічають його тривалу фармакологічну дію [223].

Аналіз літератури показав, що в схемах лікування багатьох захворювань застосовують мексидол як антигіпоксанти та антиоксиданти [45–49]. Мексидол характеризується надзвичайно широким спектром фармакологічної активності та показань до застосування, в основі яких знаходяться його антиоксидантні та антигіпоксичні властивості. Мексидол за хімічною структурою – 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат. Як інші похідні 3-оксипіридину, він регулює функціонально-метаболічну активність клітин, перш за все, завдяки інгібуванню вільно-радикального окиснення ліпідів у біомембранах, підвищенню активності антиоксидантних ферментів, впливу на вміст біогенних амінів та енергетичний обмін клітин [47, 50]. Клінічна ефективність мексидолу зумовлена його антиоксидантним, антигіпоксичним, цитопротекторним ефектами і непрямою протизапальною дією. Антиоксидантна дія мексидолу виявляється в безпосередньому зв'язуванні з вільними радикалами кисню, елімінаванні йонів заліза, котрі каталізують процеси пероксидації; підвищенні активності СОД, КТ, ферментів системи глутатіону, й, як наслідок, в інгібуванні ПОЛ.

Антигіпоксичні властивості реалізуються за рахунок прямої енергізуючої дії, яка пов'язана з активацією мітохондрій [51]. Мексидол відрізняється від інших похідних 3-оксипіридину тим, що містить сукцинат, котрий є компонентом циклу трикарбонових кислот (ФАД-залежна ланка циклу Кребса). Інгібуючи фосфодіестеразу циклічних нуклеотидів, мексидол збільшує вміст цАМФ. Цитопротекторна дія препарату є результатом стабілізації біологічних мембран. Мексидол має ліпід-регулюючі властивості: підвищує вміст полярних фракцій фосфоліпідів, знижує співвідношення холестерин/фосфоліпідів і таким чином зменшує в'язкість ліпідного шару. Вважають, що анксиолітична дія та інші нейротропні ефекти препарату зумовлені модифікацією мембранозв'язаних рецепторних комплексів [224]. Непряма протизапальна дія препарату

здійснюється за рахунок інгібування вільно-радикальних стадій синтезу простагландинів і лейкотрієнів, що каталізуються циклооксигеназою і ліпоксигеназою.

Подібно до інших 3-оксипіридинів, мексидол інгібує вільно-радикальні процеси в мікосомах печінки, утворює комплекси з цитохромом P-450, знижує активність мікосомальних реакцій, які мають переважне значення в метаболізмі поліциклічних ароматичних вуглеводнів, і внаслідок цього зменшує ендотоксикоз. Цей механізм дії пояснює можливість застосування препарату як захисного агента при впливі на організм різноманітних ушкоджуючих факторів хімічної та фізичної природи [225, 226].

За даними М. М. Стешенко та співавт., профілактичне введення мексидолу мало позитивний корегуючий вплив на процеси ПОЛ, ступінь окисної модифікації білків, нормалізувало активність антиоксидантних ферментів та стан глутатіонової системи мітохондрій міокарда щурів за умов оксидативного стресу, викликаного дією гострої гіпоксії. Застосування мексидолу привело до більш ефективного споживання кисню для синтезу макроергів та спостерігалася економізація роботи дихального ланцюга. Мексидол може застосовуватися як ефективний адаптоген для підвищення стійкості організму до вільнорадикальних процесів гіпоксичного генезу [227].

Також мексидол підвищує стійкість організму до стресу [228, 229], має анксиолітичну дію, яка не супроводжується сонливістю та міорелаксувальним ефектом [230], виявляє ноотропні властивості, запобігаючи та зменшуючи порушення пам'яті, які виникають при старінні та під дією різних патогенних факторів, справляє протисудомний вплив; виявляє антиоксидантні та антигіпоксичні властивості; підвищує концентрацію уваги та працездатність, послаблює токсичну дію алкоголю [230–231]. Препарат покращує метаболізм тканин мозку та їх кровозабезпечення, мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, зменшує агрегацію тромбоцитів [233–235].

Мексидол поєднує ефекти транквілізаторів і ноотропів, але немає подібності до жодного з них. Призначення препарату для лікування психоневрологічних захворювань, таких як порушення мозкового кровообігу, черепно-мозкова травма, енцефалопатії, епілепсія, нейро-дегенеративні захворювання, астенія, тривожні стани, абстинентний синдром, є традиційною сферою його клінічного застосування [47, 224]. Гепатопротективні властивості мексидолу чітко виявляються як при моделюванні експериментальної патології, так і під час клінічних спостережень. У широкому діапазоні доз мексидол справляє захисний вплив у динаміці розвитку експериментального токсичного гепатиту, нормалізуючи показники гідратації та вільно-радикального окиснення в крові та тканині печінки [225].

Аналогічний сприятливий вплив мексидолу виявляється також на моделях токсичної і панкреатогенної печінкової недостатності в щурів і дає підстави вважати доцільним його використання в хворих на дифузні захворювання печінки. За умов стрес-індукованого ушкодження печінки препарат інгібує ПОЛ та активує АОЗ в органі, нормалізує активність ферментів-маркерів ушкодження гепатоцитів, запобігає порушенням рівня білірубіну та поліпшує детоксикаційну функцію печінки в тесті з бромсульфалеїном [236]. Клінічні дані підтверджують перспективність застосування мексидолу в комплексній терапії гепато-біліарної патології, зокрема в корекції печінкової недостатності як ускладнення гострого панкреатиту [237]. Водночас існує чимало даних щодо кардіопротекторної дії мексидолу. В експерименті на тваринах показано, що при ушкодженні міокарда внаслідок гострого холестазу препарат поліпшує де- і реполяризацію, зменшує вираженість патологічних змін ЕКГ та активність ферментів-маркерів деструкції кардіоміоцитів [238]. Він має пряму і опосередковану дію на міокард, впливаючи на судинні фактори і реологічні властивості крові. Зокрема, при відтворенні гострого інфаркту міокарда в тварин мексидол дозозалежно уповільнює згортання крові, подовжує час формування тромбіну і переходу фібриногену в фібрин, підвищує антикоагулянтну активність плазми [239].

Застосування препарату в комплексній терапії різних форм ішемічної хвороби серця характеризується стабілізацією стенокардії, зниженням вмісту атерогенних ліпопротеїнів у сироватці крові, підвищенням антиангінального ефекту нітратів, підвищенням толерантності до фізичного навантаження [240]. Серед механізмів антиаритмічної дії препарату називають його спроможність запобігати вивільненню норадреналіну з симпатичних терміналей, опосередкованому ішемією, та обмежувати адренергічну стимуляцію кардіоміоцитів [241]. Відмічають, що мексидол зменшує вираженість окремих побічних ефектів верапамілу, нібентану та аміодарону і може бути рекомендований як компонент комплексної протиаритмічної терапії разом з класичними протиаритміками для підвищення їх дії [242].

Мексидол стабілізує мембранні структури клітин крові (еритроцитів і тромбоцитів), зменшує вміст загального холестерину та ліпопротеїдів низької густини [243]. При облітеруючому ендартеріїті мексидол дозволяє зменшити кількість лікарських засобів, що одночасно приймаються хворим, за рахунок поєднаної дії на судинному та нейрональному рівні [244]. Застосування мексидолу в комплексній терапії хворих на бронхіальну астму забезпечує високий позитивний клініко-лабораторний ефект, який полягає у вираженій антиоксидантній та протизапальній дії, швидкому поліпшенні функції зовнішнього дихання [245]. Під впливом препарату скорочується тривалість перебування хворих у стаціонарі, знижується частота загострень. Такий клінічний ефект узгоджується з експериментальними даними стосовно здатності похідних 3-оксипіридину знижувати набряк “шокових органів” зумовлений анафілаксією. Імунотропні та антиоксидантні властивості мексидолу також забезпечують його позитивний вплив на перебіг хронічних обструктивних захворювань легень [246].

Велика увага приділяється дослідженню ефективності мексидолу при цукровому діабеті. При алоксановому діабеті препарат підвищує чутливість тканин до інсуліну шляхом стимулювання окиснення глюкози в пентозофос-



фатному шунті [247]. Він здатний регулювати процеси гліколізу, викликаючи збільшення продукції пірувату і зменшуючи накопичення лактату [248].

За даними дослідження С. П. Пасевича, доведено виражений корегуючий вплив на баланс антиоксидантів і прооксидантів при експериментальній гострій нирковій недостатності за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії, що означає виражені нефропротекторні властивості мексидолу [249].

Поєднання антитоксичної та протизапальної дії з посиленням дренажної функції лімфатичної системи зумовлює перспективи клінічного застосування мексидолу при гнійно-запальних процесах у черевній порожнині, в тому числі при перитоніті [250].

Імуномодуюча дія мексидолу створює передумови для його застосування в складі схем інтенсивної терапії захворювань з мультиорганною недостатністю та загрозою гнійно-септичних ускладнень [251].

Таким чином, аналіз сучасних напрямків корекції ГРДС свідчить, що запропоновані методи лікування на сьогодні не можуть повністю розв'язати питання оптимальної доставки кисню до органів і систем, а особливості порушень кисневого гомеостазу при ГРДС потребують подальшого вивчення. Кожен із наведених методів впливає на певні ланки розвитку ГРДС, але комплексне їх застосування вивчено недостатньо.

## Резюме

1. ГРДС – поліетіологічне захворювання із стабільно високим рівнем летальності, що вимагає пошуку і вдосконалення патогенетично обґрунтованих методів корекції.

2. На даний час недостатньо вивчено патогенез порушень кисневого обміну, процеси пероксидного окиснення ліпідів та функціональний стан системи антиоксидантного захисту, гуморальну ланку імунного захисту та закономірності розвитку ендотоксикозу при ГРДС.

3. Існуючі протоколи та схеми лікування не в повній мірі охоплюють всі ланки патогенезу ГРДС.

4. Спільним механізмом для ГРДС будь-якої етіології є розвиток гіпоксії, відповідно достатньо аргументованим можна вважати застосування антигіпоксантив, які здатні знижувати споживання кисню органами, що сприятиме оптимізації процесів енергетичного обміну в організмі хворих з цією патологією.

5. В сучасному лікуванні ГРДС немає чітких рекомендацій щодо схеми застосування антигіпоксантив і антиоксидантів, тому застосування монотерапії та комбінованої терапії корвітином та мексидолом при ГРДС в експерименті можна вважати достатньо обґрунтованим.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Робота виконана на базі кафедри хірургії та анестезіології № 2, Центральної науково-дослідної лабораторії державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2007 р.) та клініко-діагностичної лабораторії КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня” (свідоцтво про атестацію № РХ – 500/07 від 12.03.2007 р.).

Всі експериментальні дослідження виконано з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.) і ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), що підтверджено комісією з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол засідання № 5 від 10.05.2011).

#### 2.1 Загальна характеристика методичних підходів

Експериментальні дослідження виконано на 198 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях віком 6–8 місяців, масою від 220 до 280 г, яких утримували в одному приміщенні при постійній температурі 18–22 °С на стандартному режимі віварію. Тваринам моделювали ГРДС за методикою G. Matute-Bello в авторській модифікації [252, 253]: за 20 хв до початку операції внутрішньоочеревинно вводили тіопентал натрію (40 мг/кг маси щура), проводили цервікотомію довжиною до 1,5–2 см, знаходили трахею і вводили в неї 0,1 Н розчин соляної кислоти з розрахунку 2 мл/кг. Операції на тваринах проводились з дотриманням всіх правил асептики і антисептики. Тварин виводили з експерименту на першу та другу години після моделювання ГРДС.

Експеримент з оцінки дії препаратів мексидолу, корвітину та їх комбінації проводився з урахуванням індивідуальної резистентності тварин до

гіпоксії. Оцінка стійкості щурів до гострої гіпоксії проводилась за методикою В. Я. Березовського [254]. В основі даної методики лежать індивідуальні випробування лабораторних тварин, які проводились у барокамері, де з допомогою вакуумного насоса створювалося розрідження, що відповідало висоті 12 000 м. Швидкість підйому становила 50 м/с. При появі другого агонального вдиху фіксували час виживання з подальшою нормалізацією тиску у вакуумній камері. Окрім цього показника також враховували появу тризму, тремору, судом. Низькостійкими до гіпоксії вважалися щурі з часом виживання менше 180 с, середньостійкими – від 180 до 420 с, високостійкими – більше 420 с. Для подальших досліджень були взяті тварини із групи середньостійких щурів з часом виживання 240–360 с [254]. Оскільки метою роботи є з'ясування патогенетичних механізмів розвитку кисневої недостатності при ГРДС та встановлення впливу на них антигіпоксантів, для чистоти експерименту тваринам не проводили респіраторну підтримку (ШВЛ).

Залежно від термінів ГРДС та способів його корекції всі тварини були поділені на 5 експериментальних груп (табл. 2.1).

*Таблиця 2.1*

**Розподіл експериментальних тварин, використаних в дослідгах**

Група спостережень	Кількість тварин
1	2
I група. Інтактні щури	18
II група. Тварини з експериментально змодельованим ГРДС:	
а) через 1 год;	15/7 (46,7 %)
б) через 2 год	30/21 (70 %)
III група. Тварини з ГРДС з корекцією мексидолом:	
а) через 1 год;	15/3 (20 %)
б) через 2 год	30/15 (50 %)

1	2
IV група. Тварини з ГРДС з корекцією корвітином: а) через 1 год; б) через 2 год	15/6 (40 %) 30/18 (60 %)
V група. Тварини з ГРДС з корекцією комбінацією мексидолу та корвітину: а) через 1 год; б) через 2 год	15/1 (6,7 %) 30/9 (30 %)

Примітка. Чисельник – використані тварини / знаменник – тварини, що загинули; (відсоток загибелі тварин).

Для корекції гіпоксичних розладів ми застосували блокатор 5-ліпооксигенази кверцетин в ін'єкційній формі – препарат “Корвітин” (виробник – Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, Україна) та етилметилгідроксипіридину сукцинат в ін'єкційній формі – препарат “Мексидол” (виробник – “Фармасофт”, Росія). Корвітин після розведення у 0,9 % розчині NaCl в дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно вводили тваринам за 1 годину до моделювання ГРДС [255, 256].

Мексидол після розведення у дистильованій воді для ін'єкцій вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1 мг/кг за 1 годину до моделювання ГРДС [257, 258].

Об'єктом дослідження були плазма крові, цільна кров та тканина печінки, обох легень, серця.

Через 2 год від початку розвитку досліджуваної патології в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг/кг) у тварин за розробленим методом забирали артеріальну та венозну кров, яка протягом перших 20 хв проходила дослідження на аналізаторі “ЭЦ-60Э” (ТОВ “Кверти-Мед”, Росія).

Цей аналізатор автоматично вимірював величини рН,  $PCO_2$  і  $PO_2$  в артеріальній та венозній крові (табл. 2.2). На основі показників рН,  $PCO_2$  і  $PO_2$ ,

гемоглобіну, а також атмосферного тиску, який газоаналізатор вимірював автоматично, і вмісту кисню в повітрі ( $\text{FiO}_2$ ) з врахуванням температури дослідної тварини автоматично були визначені відповідні показники (табл. 2.3 і табл. 2.4).

Таблиця 2.2

### Вимірювані параметри (аналізатор “ЭЦ-60Э”)

Параметр	Нормальний діапазон	Діапазон виміру
pH, од. pH	7,35–7,45	6,400–8,400
$\text{PCO}_2$ , мм рт. ст.	32–48	5,0–200,0
$\text{PO}_2$ , мм рт. ст.	75–100	5,0–800,0

Таблиця 2.3

### Введені параметри

Параметр	Стандартне значення	Діапазон введення
Температура тварини, °C	37	20,0–45,0
Гемоглобін тварини, г/дл	15	3,0–30,0
Вміст кисню у вдихуваному повітрі, б/р	0,21	0,10–1,00

Таблиця 2.4

### Розрахункові параметри

Параметр	Нормальний діапазон	Діапазон
Загальний $\text{CO}_2$ , ммоль/л	21–27	3,0–70,0
Насичення киснем, %	95–98	0,0–100,0
Вміст кисню, об. %	15–23	0,0–40,0
Альвеоларно-артеріальний градієнт за киснем, мм рт. ст.	25–65	0,0–150,0
Респіраторний індекс, %	33–65	0,0–200,0

Аналізатор автоматично розраховував вихідні показники за наступними формулами (табл. 2.5) та роздруковував кінцевий результат на спеціальному папері.

Таблиця 2.5

**Формули для обчислення аналізатором “ЭЦ-60Э” вихідних показників**

Параметр	Позначення	Формула
Загальний CO <sub>2</sub> , ммоль/л	TCO <sub>2</sub>	$TCO_2 = HCO_3 + 0,0307 \times PCO_2$
Насичення киснем, %	SAT	$SAT = 100 \times Q / (Q + 1)$ $\lg Q = -4,172 + 2,9 \times \lg P^k O_2 + 1,661 \times 10^{(-0,074 P^k O_2)}$ $\lg P^k O_2 = \lg (PO_2) + 0,48(pH - 7,4) + 0,0013 \times BEb$
Вміст кисню, об. %	O <sub>2</sub> CT	$O_2CT = 1,39 \times Hb \times SAT / 100 + 0,00314 \times PO_2$
Альвеоларно-арте- ріальний градієнт за киснем, мм рт. ст.	AaDO <sub>2</sub>	$AaDO_2 = (P_{атм} - 47,0) \times FIO_2 - 1,2 \times PCO_2 - PO_2$
Респіраторний індекс, %	RI	$RI = (AaDO_2 / PO_2) \times 100,0$

Існуючі методики забору крові у щурів не дозволяють отримати достатню її кількість, тому для забору артеріальної крові було розроблено та використано оригінальну методику [259], яка полягає в безпосередньому заборі крові з лівих відділів серця, шляхом його пункції через діафрагму після проведення лапаротомії (рис. 2.1). Венозну кров забирали безпосередньо з правого шлуночка після проведення торакотомії (рис. 2.2).

Перед забором крові шприц промивали розчином гепарину. Ця методика дозволила забирати по 2 мл венозної та артеріальної крові.

З метою оцінки провідних патогенетичних механізмів у розвитку ГРДС в окремій серії тварин було встановлено показники ПОЛ, АОЗ, імунологічної резистентності та ендогенної інтоксикації в динаміці розвитку патології та в умовах профілактичного застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації.



Рис. 2.1. Забір артеріальної крові з лівих відділів серця через діафрагму.



Рис. 2.2. Забір венозної крові з правих відділів серця після торакотомії.



Через 1 і 2 год розвитку досліджуваної патології в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг/кг) тварин виводили з експерименту методом тотального кровопускання.

## 2.2 Біохімічні методи дослідження

*Визначення концентрації ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів [260].* Принцип методу: при високій температурі в кислому середовищі речовини реагують з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс з максимумом поглинання при 535 нм.

У центрифужні пробірки наливали по 1 мл  $H_2O$  та 1 мл 10 % гомогенату або 0,5 мл сироватки крові. Після цього в пробірки додавали 2 мл 30 % розчину трихлороцтової кислоти, 0,1 мл 5М HCl і 2 мл тіобарбітурової кислоти. Пробірки поміщали в киплячу водяну баню на 15 хв, після чого охолоджували. Осад відділяли центрифугуванням при 3000 об/хв протягом 40 хв. Надосадову рідину зливали в чисті пробірки і фотометрували на СФ-46 при 535 нм.

Кількість ТБК-активних продуктів ПОЛ розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції забарвленого комплексу, який дорівнює  $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ м}^{-1}$ , і виражали в мкмоль/л сироватки крові або мкмоль/кг тканини.

*Визначення концентрації дієнових кон'югатів [261].* Концентрацію ДК визначали за методом, який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання: ДК при довжині хвилі 232 нм.

До 0,2 мл сироватки або 0,4 мл 10 % гомогенату додавали 4 мл суміші гептан-ізопропанолу (1:1) і струшували 15 хв на лабораторному струшувачі. Потім у пробірки додавали по 1 мл розчину HCl (рН=2,0) і 2 мл гептану, інтенсивно струшували і після відстоювання та розшарування суміші (через 30 хв), відбирали гептановий шар та вимірювали його оптичну густина на

спектрофотометрі СФ-46 при  $\lambda = 232$  нм. Як контроль використовували пробу, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваного матеріалу. Розрахунок вмісту ДК проводили у відносних одиницях за формулою:

$$C = 10 \cdot E \cdot V_1/V_2 \text{ (для сироватки)}$$

або

$$C = E \cdot V_1/V_2 \text{ (для печінки),}$$

де  $E$  – оптична густина гептанового шару проби;

$V_1$  – кінцевий об'єм гептанового екстракту (4 мл);

$V_2$  – об'єм досліджуваного матеріалу (2 мл).

Вміст ДК виражали в умовних од./мл у сироватці крові та умовних од./г в гомогенаті печінки.

*Визначення концентрації трієнових кон'югатів [261].* Концентрацію ТК визначали за методом, який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання: ТК при довжині хвилі 275 нм.

До 0,2 мл сироватки або 0,4 мл 10 % гомогенату додавали 4 мл суміші гептан-ізопропанолу (1:1) і струшували 15 хв на лабораторному струшувачі. Потім у пробірки додавали по 1 мл розчину НСІ (рН=2,0) і 2 мл гептану, інтенсивно струшували і після відстоювання та розшарування суміші (через 30 хв), відбирали гептановий шар та вимірювали його оптичну густина на спектрофотометрі СФ-46 при  $\lambda = 275$  нм. Як контроль використовували пробу, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваного матеріалу. Розрахунок вмісту ТК проводили у відносних одиницях за формулою:

$$C = 10 \cdot E \cdot V_1/V_2 \text{ (для сироватки)}$$

або

$$C = E \cdot V_1/V_2 \text{ (для печінки),}$$

де  $E$  – оптична густина гептанового шару проби;

$V_1$  – кінцевий об'єм гептанового екстракту (4 мл);

$V_2$  – об'єм досліджуваного матеріалу (2 мл).

Вміст трієнових кон'югатів виражали в умовних од./мл у сироватці крові та умовних од./г в гомогенаті печінки.

*Визначення супероксиддисмутазної активності.* Активність СОД визначали за наступним методом [262]. Для дослідження брали 1 мл 10 % гомогенату печінки, приготовленого на фосфатному буфері (рН=7,4). Проводили попередню обробку досліджуваного матеріалу хлороформ-спиртовою сумішшю і  $\text{KН}_2\text{PО}_4$  з наступним центрифугуванням при 12000 об/хв протягом 15 хв при 4 °С. До 0,2 мл супернатанту додавали 1,3 мл пірофосфатного буферу (рН = 8,3), молярна концентрація якого 0,1 моль/л, 1 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл розчину феназинметасульфату і 2 мл розчину НАДН<sub>2</sub>, молярна концентрація якого 0,2 ммоль/л. Проби 10 хв витримували у темряві й фотометрували (СФ-46, 540 нм) в 1 см кюветі проти проб, до яких не додавали НАДН<sub>2</sub>. Контролем служили проби, в яких замість гомогенату було 0,2 мл фосфатного буфера. Активність ферменту розраховували за формулами. Спочатку визначали його здатність інгібувати відновлення нітротетразолію синього, а потім відсоток інгібування розраховували за формулою:

$$T=(E_k - E_d) \times 100/E_k,$$

де Т – відсоток інгібування;

$E_k$  – екстинкція контрольної проби;

$E_d$  – екстинкція дослідної проби.

Потім розраховували активність ферменту за формулою:

$$A_{\text{сод}} = T / (100 \% - T),$$

де  $A_{\text{сод}}$  – активність супероксиддисмутази;

Т – відсоток інгібування.

Активність даного ферменту виражали в умовних одиницях на 1 мг дослідної тканини.

*Визначення каталазної активності.* Активність КТ визначали слідуючим методом [263, 264]. Принцип методу полягає у здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс.

Досліджували сироватку крові і тканину печінки, з якої на холоді готували 10 % гомогенат на трис-буфері (рН = 7,8), молярна концентрація якого 0,05 моль/л. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл плазми або гомогенату до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду водню. Паралельно готували холосту пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при 410 нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2 мл води. Активність каталази виражали в мілікаталах і розраховували за формулою:

$$A = (E_x - E_d) \times V \times t \times k,$$

де А – активність КТ;

$E_x$  і  $E_d$  – екстинкції холостої і дослідної проб;

V – об'єм досліджуваної проби, мл;

t – час інкубації, с;

k – коефіцієнт молярної екстинкції пероксиду водню, який дорівнює  $22,2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

*Визначення концентрації церулоплазміну.* Рівень ЦП визначали за методом, описаним у роботах [265–267]. Принцип методу: окиснення п-фенілендіаміну в присутності ЦП призводить до утворення забарвлених продуктів. Кількість ЦП пропорційна інтенсивності забарвлення.

Дослідженню піддавали сироватку крові без слідів гемолізу. В пробірки вносили по 0,1 мл сироватки. В контрольну пробірку додавали 1 мл 0,5 % розчину гідроксиламіну солянокислого з метою інактивації ферменту. У всі пробірки додавали по 8 мл розчину ацетатного буфера (рН = 5,5), молярна концентрація якого 0,4 моль/л, і по 1 мл 1 % п-фенілендіаміну. Пробірки закривали корками і витримували в термостаті при температурі 37 С 1 год. Потім у кожен пробірку, крім контролю, додавали по 1 мл гідроксиламіну солянокислого. Проби витримували 30 хв при температурі 4 С і потім

визначали їх оптичну густину проти контролю на спектрофотометрі СФ-46 при 530 нм. Розрахунок проводили за формулою:

$$C = E \times 87,5,$$

де  $C$  – концентрація ЦП, мг/л плазми;

$E$  – екстинкція проби;

87,5 – коефіцієнт перерахунку.

*Визначення концентрації відновленого глутатіону.* Принцип методу полягає в тому, що при взаємодії 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH-групами відбувається утворення тіонітрофенільних аніонів, кількість яких прямо пропорційна вмісту SH-груп [268].

До 0,2 мл гомогенату печінки (1:4) додавали 1,6 мл 3 %  $H_2O_2$  і 0,2 мл 25 % сульфосаліцилової кислоти. Центрифугували 15 хв при 3000 об/хв, потім до 0,5 мл центрифугату додавали 2,5 мл 0,2 моль/л трис-буфера (рН = 8,4) і 0,05 мл 0,04 % розчину реактиву Елмана. В контрольну пробірку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,2 мл води. Через 10 хв проби фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при 412 нм проти контролю. Концентрацію GSH розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції для тіонітрофенільного аніона, який дорівнює  $11400 M^{-1} \cdot cm^{-1}$ .

*Визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові.* Принцип методу визначення вмісту ЦК полягає в реакції їх преципітації розчином поліетиленгліколю-6000 [269, 270].

До 0,3 мл сироватки крові додавали 0,6 мл 0,1 М боратного буфера (рН=8,4), який розливали у 2 пробірки (по 0,3 мл). До 1-ої пробірки доливали 2,7 мл того ж боратного буфера, а до 2-ої – 2,7 мл розчину поліетиленгліколю-6000 (10 г ПЕГ в 240 мл боратного буфера). Проби інкубували протягом 60 хв при кімнатній температурі. Після закінчення інкубації проби фотометрували на

спектрофотометрі СФ-46 при 450 нм. Розрахунок кількості ЦІК проводили за формулою:

$$\text{Ум. од.} = (E_d - E_k) \times 1000,$$

де  $E_d$  – екстинкція вмісту 2-ої пробірки;

$E_k$  – екстинкція вмісту 1-ої пробірки.

*Визначення концентрації імуноглобулінів класів А, G, М в сироватці крові.*

Вміст імуноглобулінів класів А, G, М визначали за методом [271]. Принцип методу ґрунтується на властивості імуноглобулінів осаджуватись з цільної сироватки крові з допомогою реактивів при різних значеннях рН та іонної сили. Варто наголосити на чіткому виконанні вимог до приготування реактивів, особливо важлива точність рН, оскільки від цього залежить і здатність імуноглобулінів осаджуватись і, звичайно, величина екстинції.

Для кожної сироватки готували 4 пробірки: № 1 – 5 мл цинк-саліцилового розчину + 1,1 мл сироватки, з якої видалені ліпіди; № 2 – 6 мл тимолового реактиву (7,5 рН) + 0,05 мл цільної неінактивованої сироватки; № 3 – 6 мл цинкового реактиву (7,5 рН) + 0,05 мл цільної сироватки; № 4 – 6 мл розчину сульфату амонію + 0,05 мл цільної сироватки. Для видалення ліпідів з сироватки (тільки для 1 пробірки) наливали в пробірку 2 мл розчину  $\text{CaCl}_2$  + 0,2 мл досліджуваної сироватки + 0,04 мл 1 % гепарину. Суміш залишали на 30 хв в холодильнику (при +4 °С), після чого центрифугували 20 хв при 4000 об/хв.

Приготування реактивів. Цинк-саліциловий реактив: цинк сірчаноокислий  $7\text{H}_2\text{O}$  1,875 г + саліциловий натрій 57,14 г, додавали бідистильовану воду до 1 л, рН доводили до 7,3. Тимоловий реактив. Спочатку готували буфер: веронал – 2,76 г + мединал – 2,06 г, додавали бідистильовану воду до 1 л (рН 7,5). Готували 10 % розчин тимолу в 96 % спирті. До 80 мл буфера додавали 1 мл розчину тимолу, струшували і доводили до 100 мл буфером. Цинковий реактив: веронал 0,28 г + мединал 0,21 г + цинк сірчаноокислий 0,024 г, додавали бідистильовану воду до 1 л (рН 7,5). Розчин сульфату амонію: сульфат амонію 189,0 г + хлористий натрій 29,3 г, додавали воду бідистильовану до 1 л. Розчин

$\text{CaCl}_2$ : 5 мл 10 % ампульного  $\text{CaCl}_2$  розчиняли в 177 мл бідистильованої води. Розчин гепарину: готували 1 % розчин гепарину лабораторного кристалічного у бідистильованій воді (перед використанням). Концентрацію імуноглобулінів виражали в г/л.

*Визначення еритроцитарного індексу інтоксикації.* В основі методу лежить адсорбувальна властивість еритроцитів, тобто здатність еритроцитарної мембрани поглинати і пропускати забарвлені речовини [272].

В пробірку, що містить 1 мл 3,8 % розчину цитрату натрію, поміщали 4 мл цільної крові. Перемішували і відділяли еритроцити шляхом центрифугування протягом 10 хв при 3000 об/хв. Сироватку видаляли. Переносили 1 мл еритроцитарної маси в пробірку, що містила 3 мл розчину метиленового синього (0,025 %), виготовленого на фізрозчині. Перемішували та інкубували 10–12 хв при кімнатній температурі. Після цього центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Надосадову рідину відбирали і фотоколориметрували при 630 нм проти фізіологічного розчину. Кількість поглинутого барвника (в %) вираховували за наступною формулою:

$$A=100-C \times 100/B,$$

де А – кількість поглинутого барвника, %;

В – оптична густина вихідного розчину (метиленового синього) в одиницях екстинкції;

С – оптична густина розчину барвника після інкубації з еритроцитами, од. екстинкції;

100 – відсоток густини мембрани в нормі.

*Визначення вмісту молекул середньої маси.* Концентрацію МСМ визначали за методом Н. И. Габриэляна и соавт. у модифікації В. К. Осиповича, З. А. Туликовой і И. М. Маркелова [273] в сироватці крові після її обробки 0,6 Н розчином хлорної кислоти. Оптичну густина вимірювали при довжині хвилі 254 і 280 нм. Вміст  $\text{MSM}_{254}$ ,  $\text{MSM}_{280}$  виражали в одиницях екстинкції.

### 2.3 Морфологічні та морфометричні методи дослідження

Для гістологічного дослідження вирізали шматочки тканин з паренхіми обох легень, печінки та серця дослідних тварин, які фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну і після відповідного проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали в парафін. Мікротомні зрізи товщиною 5–7 мкм після депарафінізації фарбували гематоксиліном-еозином, за Ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом і суданом – III.

Тканину сегментарних бронхів, печінки та міокарду досліджували морфометричним методом [274–278].

При вимірюванні структур сегментарних бронхів визначали висоту епітеліоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення в цих клітинах, відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів.

Морфометрично в печінці визначали діаметр гепатоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення в гепатоцитах, відносний об'єм паренхіми, строми, стромально-паренхіматозні відношення в гепатоцитах, відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів.

Морфометрично в міокарді лівого шлуночка визначали діаметр кардіоміоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення в кардіоміоцитах, стромально-кардіоміоцитарні відношення в міокарді лівого шлуночка, капілярно-кардіоміоцитарні відношення, а також відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів. Світлооптично досліджували гістологічні препарати в мікроскопах МБІ-6, МБІ-15, “Люмам Р-8”.

### 2.4 Статистичні методи дослідження

Кількісні показники обробляли за допомогою параметричних методів статистики з використанням коефіцієнта Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при  $p \leq 0,5$ .



**РОЗДІЛ 3**

**ГАЗОВИЙ СКЛАД КРОВІ, ЕФЕКТИВНІСТЬ ОКСИГЕНАЦІЇ,  
ПОКАЗНИКИ PH КРОВІ ТВАРИН З ГОСТРИМ РЕСПІРАТОРНИМ  
ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ**

3.1 Показники вмісту вуглекислого газу та кисню в артеріальній та венозній крові контрольних тварин та тварин з гострим респіраторним дистрес-синдромом

Напруження  $\text{CO}_2$  в артеріальній крові тварин з модельованим ГРДС було істотно більшим, ніж у контрольній групі – на 28,5 % ( $p < 0,05$ ). Водночас у венозній крові уражених тварин цей показник суттєво не відрізнявся від аналогічного в контролі ( $p > 0,05$ ). Слід зауважити, що у контрольній групі величина досліджуваного показника виявилася статистично достовірно більшою у венозній крові, ніж в артеріальній, тоді як на тлі модельованого ГРДС істотних відмінностей за  $\text{pCO}_2$  в артеріальній та венозній крові не спостерігалось (табл. 3.1).

*Таблиця 3.1*

**Газовий склад крові щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому ( $M \pm m$ )**

Показник		Контроль (n=10)	ГРДС (n=15/4)	p
1		2	3	4
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	артеріальна кров	35,09±1,91	45,08±2,88	<0,05
	венозна кров	56,18±3,73 <sup>***</sup>	52,48±3,55	>0,05
TCO <sub>2</sub> , ммоль·л <sup>-1</sup>	артеріальна кров	18,96±0,56	22,00±1,12	<0,05
	венозна кров	24,77±0,52 <sup>***</sup>	22,25±1,00	<0,05
RCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.		21,09±1,95	7,40±1,64	<0,001
RTC <sub>2</sub> , ммоль·л <sup>-1</sup>		5,81±0,62	0,25±1,39	<0,01

1		2	3	4
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	артеріальна кров	90,79±2,49	37,20±1,46	<0,001
	венозна кров	26,98±1,11 <sup>***</sup>	21,00±0,52 <sup>***</sup>	<0,001
SAT, %	артеріальна кров	95,53±0,71	60,05±2,18	<0,001
	венозна кров	37,25±2,77 <sup>***</sup>	23,30±2,42 <sup>***</sup>	<0,01
O <sub>2</sub> CT, об. %	артеріальна кров	20,10±0,34	11,68±0,53	<0,001
	венозна кров	7,36±0,58 <sup>***</sup>	4,18±0,29 <sup>***</sup>	<0,001
RO <sub>2</sub> , мм рт. ст.		63,81±1,82	16,20±1,56	<0,001
RO <sub>2</sub> CT, об. %		12,74±0,41	7,50±0,51	<0,001

Примітка. Тут і далі в таблицях 2,3,5,6 розділу 3: \* – позначено ступінь достовірності відмінностей між показниками артеріальної та венозної крові (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001), n – у чисельнику кількість тварин у групі, у знаменнику – тварини, що вижили.

Вміст TCO<sub>2</sub> в артеріальній і венозній крові між групами спостереження суттєво не відрізнявся. Однак у венозній крові контрольної групи досліджуваній показник виявився істотно більшим, ніж в артеріальній (на 30,6 %, p<0,001), тоді як на тлі ГРДС відмінностей за величиною досліджуваного показника між артеріальною і венозною кров'ю не спостерігалось.

Враховуючи відсутність достовірних відмінностей за напруженням та вмістом загального CO<sub>2</sub> в артеріальній та венозній крові, виникла ідея впровадити додаткові критерії діагностики ГРДС – венозно-артеріальну різницю за напруженням та вмістом загального pCO<sub>2</sub> – RCO<sub>2</sub> та RTCO<sub>2</sub> (табл. 3.2).

Як видно з даних цієї таблиці, у тварин з ГРДС ці показники були значно нижчими при високій достовірності відмінностей (відповідно, у 2,85 раза при p<0,001 та більш ніж у 3 рази при p<0,01), що вказує на їх високу чутливість і діагностичну цінність при умові забору артеріальної та венозної крові.

**Напруження і вміст загального вуглекислого газу в артеріальній та венозній крові щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого різними методами (M±m)**

Показник		ГРДС (n=15/4)	ГРДС + мексидол (n=15/7)	ГРДС + корвітин (n=15/6)	ГРДС+ комбі- нація преп. (n=15/10)
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	артеріальна кров	45,08±2,88	40,11±2,05	57,40±2,70 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <0,001	43,82±2,84 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01
	венозна кров	52,48±3,55	51,24±2,19 <sup>**</sup>	64,88±3,92 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <0,05	53,34±3,47 <sup>*</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
TCO <sub>2</sub> , ммоль·л <sup>-1</sup>	артеріальна кров	22,00±1,12	19,63±1,09	22,90±1,23 p <sub>1</sub> <0,01	19,94±0,52 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
	венозна кров	22,25±1,00	22,20±0,68	22,73±0,85 p <sub>1</sub> >0,05	22,24±1,18 <sup>*</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
RCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.		7,40±1,64	11,13±2,19	9,82±3,53 p <sub>1</sub> >0,05	9,68±1,44 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
RtCO <sub>2</sub> , ммоль·л <sup>-1</sup>		0,25±1,39	2,57±0,86	-0,17±1,55 p <sub>1</sub> >0,05	2,80±0,97 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Примітки тут і далі в таблицях розділу 3:

1. <sup>#</sup> – достовірність відмінностей стосовно групи тварин із ГРДС (<sup>#</sup> – p<0,05; <sup>##</sup> – p<0,01; <sup>###</sup> – p<0,001).

2.  $p_1$  – достовірність відмінностей стосовно групи тварин з ГРДС, що отримувала з корегувальною метою мексидол.

3.  $p_2$  – достовірність відмінностей стосовно групи тварин з ГРДС, що отримувала з корегувальною метою корвітин.

Напруження  $O_2$  як в артеріальній, так і у венозній крові тварин з ГРДС було значно нижчим, ніж у контрольних (відповідно, у 2,44 раза і на 22,2 %,  $p < 0,001$ ). У венозній крові обох досліджуваних груп цей показник виявився суттєво нижчим, ніж в артеріальній (у контрольній групі у 3,36 раза,  $p < 0,001$ , у тварин з ГРДС – на 43,5 %,  $p < 0,001$ ). Також меншою була сатурація киснем артеріальної і венозної крові тварин групи з ГРДС, порівняно із контролем (відповідно, на 37,1 %,  $p < 0,001$ , і на 37,4 %,  $p < 0,01$ ), а також об'ємний вміст у крові кисню (відповідно, на 41,9 і 43,2 %,  $p < 0,001$ ). Величини обох цих показників у венозній крові були суттєво меншими, ніж в артеріальній. Аналогічно розробці додаткового критерію за напруженням та вмістом загального  $CO_2$  було розроблено додатковий критерій діагностики ГРДС, який вираховувався за різницею напруження  $O_2$  артеріальної та венозної крові –  $RO_2$ .

Кількість еритроцитів у тварин з ГРДС суттєво не відрізнялася від аналогічного показника контрольної групи (рис. 3.1, А). Водночас цей показник у венозній крові виявився суттєво нижчим, ніж в артеріальній – як у тварин з ГРДС (на 5,3 %,  $p < 0,01$ ), так і в контрольній групі (на 4,2 %,  $p < 0,01$ ).

Вміст гемоглобіну (рис. 3.1, Б) у тварин з ГРДС виявився статистично достовірно нижчим як в артеріальній, так і венозній крові, порівняно із контрольною групою (відповідно на 7,2 %,  $p < 0,01$ , та 7,8 %,  $p < 0,05$ ). Привертає увагу той факт, що у венозній крові контрольної групи тварин його величина виявилася суттєво меншою, ніж в артеріальній ( $p < 0,05$ ).

Після запропонованих методів корекції було встановлено (табл. 3.2), що під впливом мексидолу не відмічалось істотних відмінностей величини  $pCO_2$  в артеріальній і венозній крові, порівняно із групою тварин з некорегованим ГРДС. Під впливом корвітину цей показник збільшувався – в артеріальній крові

на 27,3 % ( $p < 0,001$ ), у венозній – на 23,6 % ( $p < 0,05$ ). Комбінація препаратів не зумовлювала істотного відхилення  $p\text{CO}_2$  в артеріальній та венозній крові, порівняно з цим показником у групі тварин з некорегованим ГРДС. Тільки після використання корвітину відмічалася статистично достовірно більша величина  $p\text{CO}_2$  венозної та артеріальної крові, порівняно із групами, в яких застосовували мексидол та комбінацію препаратів. Слід зазначити, що на тлі корекції ГРДС мексидолом та комбінацією препаратів досліджуваний показник у венозній крові виявився істотно більшим, ніж в артеріальній.

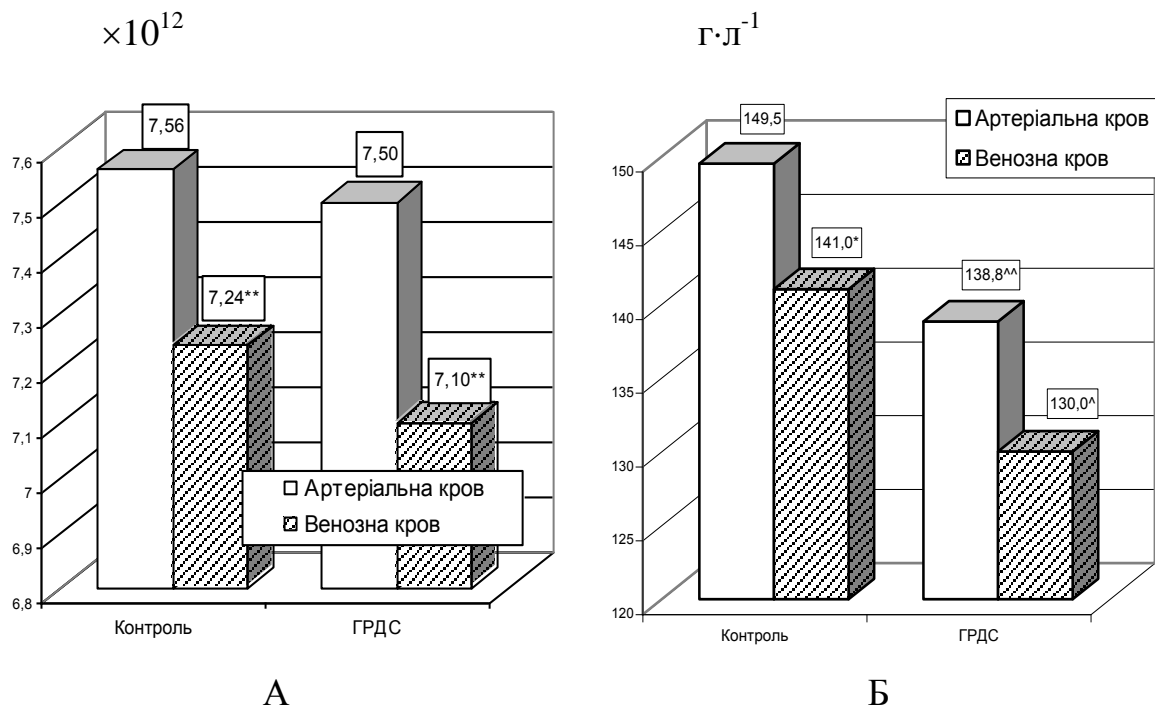


Рис. 3.1. Кількість еритроцитів (А) та вміст гемоглобіну (Б) в артеріальній і венозній крові через 2 год після моделювання у тварин гострого респіраторного дистрес-синдрому. Тут і в рисунках 2 – 6 розділу 3: \* – позначено достовірність відмінностей між показниками артеріальної та венозної крові у групах (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ); а значками ^ – достовірність відмінностей показників у групах тварин з ГРДС (^ –  $p < 0,05$ ; ^^ –  $p < 0,01$ ; ^^ –  $p < 0,001$ ).

Вміст загального  $\text{CO}_2$  під впливом досліджуваних методів корекції статистично достовірно не відрізнявся від аналогічного показника тварин групи

з некорегованим ГРДС. Лише під впливом корвітину в артеріальній крові відмічалася тенденція до більшої величини цього показника, порівняно із застосуванням мексидолу (на 16,7 %,  $p_1 < 0,01$ ), та статистично достовірно більша величина, порівняно із застосуванням комбінації препаратів (на 14,8 %,  $p_2 < 0,05$ ). На тлі застосування комбінації препаратів  $\text{TCO}_2$  у венозній крові виявився істотно більшим, ніж в артеріальній (на 11,5 %,  $p < 0,05$ ), тоді як після застосування окремо мексидолу та корвітину істотних відмінностей цього показника в артеріальній та венозній крові не виявлено.

Досліджувані препарати не викликали істотних відмінностей і за запропонованими показниками  $\text{RCO}_2$  та  $\text{RtCO}_2$ .

Напруження кисню (табл. 3.3) в умовах запропонованих методів корекції, порівняно із некорегованим ГРДС, статистично достовірно зростало.

Таблиця 3.3

**Напруження, сатурація та вміст кисню в артеріальній та венозній крові щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого різними методами ( $M \pm m$ )**

Показник		ГРДС (n=15/4)	ГРДС + мексидол (n=15/7)	ГРДС + корвітин (n=15/6)	ГРДС+ комбі- нація преп. (n=15/10)
1		2	3	4	5
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	артеріальна кров	37,20±1,46	67,74±0,55 <sup>###</sup>	59,73±1,34 <sup>###</sup> $p_1 < 0,001$	72,84±0,81 <sup>###</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
	венозна кров	21,00±0,52 <sup>***</sup>	28,94±2,43 <sup>###</sup>	30,33±2,11 <sup>#####</sup> $p_1 > 0,05$	26,76±1,26 <sup>#####</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
SAT, %	артеріальна кров	60,05±2,18	89,27±1,24 <sup>###</sup>	81,40±1,58 <sup>###</sup> $p_1 < 0,01$	90,61±0,81 <sup>###</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$

1		2	3	4	5
	венозна кров	23,30±2,42 <sup>***</sup>	39,97±4,95 <sup>####</sup>	36,42±5,18 <sup>####</sup> p <sub>1</sub> >0,05	34,41±2,46 <sup>####</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
O <sub>2</sub> CT, об. %	артеріальна кров	11,68±0,53	18,36±0,90 <sup>###</sup>	17,18±0,26 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> >0,05	18,84±0,52 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	венозна кров	4,18±0,29 <sup>***</sup>	7,60±1,18 <sup>####</sup>	7,13±0,93 <sup>####</sup> p <sub>1</sub> >0,05	6,68±0,56 <sup>####</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
RO <sub>2</sub> , мм рт. ст.		16,20±1,56	38,80±2,77 <sup>###</sup>	29,40±2,54 <sup>##</sup> p <sub>1</sub> <0,05	46,08±1,71 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001
RO <sub>2</sub> CT, об. %		7,50±0,51	10,76±1,20 <sup>#</sup>	10,05±0,92 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> >0,05	12,16±0,72 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

В артеріальній крові під впливом мексидолу цей показник збільшився на 82,1 % (p<0,001), корвітину – на 60,6 % (p<0,001), комбінації препаратів – на 95,8 % (p<0,001). Слід зазначити, що в останньому випадку величина досліджуваного показника виявилася істотно більшою, ніж після застосування самого корвітину (p<sub>2</sub><0,001). Аналогічно більшим виявилось напруження кисню й у венозній крові: відповідно, на 37,8, 44,4 і 27,4 % (p<0,05–0,01). В усіх дослідних групах величина цього показника була статистично достовірно меншою у венозній крові, ніж в артеріальній (p<0,001). Істотних відмінностей між групами тварин, яким проводили різні методи корекції, не виявлено (p<sub>1-2</sub>>0,05). Аналогічно більшим під впливом досліджуваних методів корекції виявився показник SAT, порівняно із тваринам з некорегованим ГРДС: в артеріальній

крові, відповідно, на 48,7, 35,6 і 50,9 %,  $p < 0,001$ , у венозній – на 71,5, 56,3 і 47,7 %,  $p < 0,05-0,001$ .

Корвітин проявив найменший вплив на величину SAT в артеріальній крові, порівняно із групою, яка одержувала суміш препаратів ( $p_2 < 0,001$ ). Слід зазначити, що в артеріальній крові внаслідок усіх запропонованих методів корекції досліджуваній показник виявився істотно більшим, ніж у венозній.

Така ж закономірність виявлена й за величиною  $O_2CT$ .

Кількість еритроцитів внаслідок застосованих методик лікування (рис. 3.2) в артеріальній крові суттєво не змінювалася. Відмічалася лише тенденція до більшої величини на тлі використання комбінації препаратів, порівняно із групою нелікованих тварин ( $p < 0,01$ ).

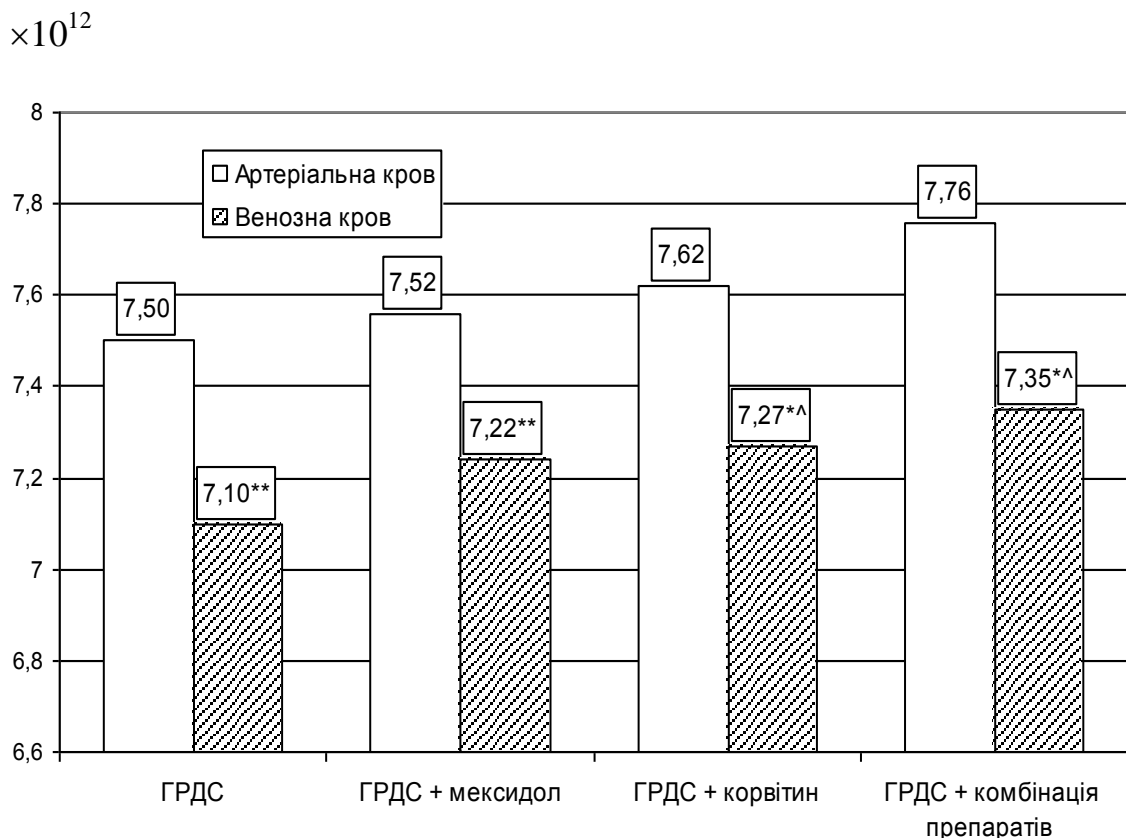


Рис. 3.2. Кількість еритроцитів в артеріальній та венозній крові щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого різними методами.

У венозній крові відмічалася істотне збільшенні кількості еритроцитів після введення корвітину та комбінації обох препаратів ( $p < 0,05$ ). В усіх



дослідних групах кількість еритроцитів у венозній крові виявлялася статистично достовірно меншою, ніж в артеріальній ( $p < 0,05-0,01$ ).

Вміст гемоглобіну у крові (рис. 3.3) на тлі використання мексидолу суттєво не відрізнявся від такого у групі тварин із некорегованим ГРДС. Корвітин зумовлював підвищення вмісту гемоглобіну як в артеріальній, так і у венозній крові (відповідно, на 8,6 і 9,1 %,  $p < 0,05$ ).

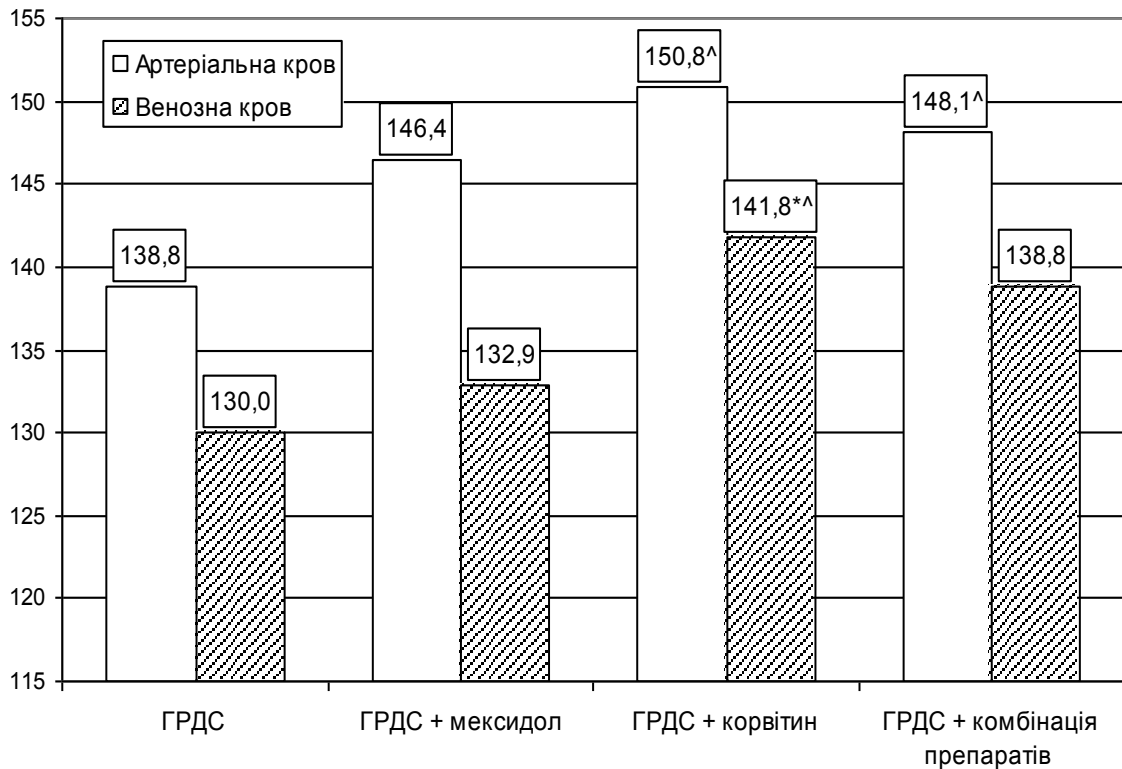


Рис. 3.3. Вміст гемоглобіну (г·л<sup>-1</sup>) в артеріальній та венозній крові щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого різними методами.

Після застосування комбінації препаратів відмічалось суттєве підвищення вмісту гемоглобіну тільки в артеріальній крові (на 6,7 %,  $p < 0,05$ ). Слід зауважити, що величина досліджуваного показника у групах із різними методами корекції істотно не відрізнялася.

Порівнюючи результат, одержаний внаслідок застосування різних методів корекції, з показниками контрольної групи, було встановлено (табл. 3.4), що напруження CO<sub>2</sub> в артеріальній крові на тлі мексидолу мало лише тенденцію до

більшої величини, порівняно із контролем ( $p < 0,01$ ), в той час, як після застосування корвітину величина досліджуваного показника на 63,6 % перевищувала контроль ( $p < 0,001$ ). В умовах комбінованого застосування препаратів  $p\text{CO}_2$  в артеріальній крові було більшим від контролю лише на 24,9 %, що виявилось статистично достовірним ( $p < 0,05$ ). Напруження  $\text{CO}_2$  у венозній крові тварин із ГРДС, яким застосовували різні методи корекції, істотно від контрольної групи не відрізнялося ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.4

**Газовий склад крові щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого комбінацією препаратів 1 і 2 ( $M \pm m$ )**

Показник		Контроль (n=10)	ГРДС + мексидол (n=15/7)	ГРДС + корвітин (n=15/6)	ГРДС+ ком- бінація преп. (n=15/10)
1		2	3	4	5
$p\text{CO}_2$ , мм рт. ст.	артеріальна кров	35,09±1,91	40,11±2,05 <sup>#</sup>	57,40±2,70 <sup>***</sup>	43,82±2,84 <sup>*</sup>
	венозна кров	56,18±3,73	51,24±2,19	64,88±3,92	53,34±3,47
$\text{T}\text{CO}_2$ , ммоль·л <sup>-1</sup>	артеріальна кров	18,96±0,56	19,63±1,09	22,90±1,23 <sup>*</sup>	19,94±0,52
	венозна кров	24,77±0,52	22,20±0,68 <sup>**</sup>	22,73±0,85 <sup>#</sup>	22,24±1,18 <sup>#</sup>
$R_{\text{CO}_2}$ , мм рт. ст.		21,09±1,95	11,13±2,19 <sup>***</sup>	9,82±3,53 <sup>***</sup>	9,68±1,44 <sup>***</sup>
$R_{\text{T}\text{CO}_2}$ , ммоль·л <sup>-1</sup>		5,81±0,62	2,57±0,86 <sup>***</sup>	-0,17±1,55 <sup>***</sup>	2,80±0,97 <sup>***</sup>
$p\text{O}_2$ , мм рт. ст.	артеріальна кров	90,79±2,49	67,74±0,55 <sup>***</sup>	59,73±1,34 <sup>***</sup>	72,84±0,81 <sup>***</sup>
	венозна кров	26,98±1,11	28,94±2,43	30,33±2,11	26,76±1,26
SAT, %	артеріальна кров	95,53±0,71	89,27±1,24 <sup>***</sup>	81,40±1,58 <sup>***</sup>	90,61±0,81 <sup>***</sup>
	венозна кров	37,25±2,77	39,97±4,95	36,42±5,18	34,41±2,46

1		2	3	4	5
O <sub>2</sub> CT, об.%	артеріальна кров	20,10±0,34	18,36±0,90 <sup>#</sup>	17,18±0,26 <sup>***</sup>	18,84±0,52 <sup>#</sup>
	венозна кров	7,36±0,58	7,60±1,18	7,13±0,93	6,68±0,56
RO <sub>2</sub> , мм рт. ст.		63,81±1,82	38,80±2,77 <sup>***</sup>	29,40±2,54 <sup>***</sup>	46,08±1,71 <sup>***</sup>
RO <sub>2</sub> CT, об.%		12,74±0,41	10,76±1,20	10,05±0,92 <sup>*</sup>	12,16±0,72

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # –  $p < 0,01$  стосовно контрольної групи.

Вміст загального CO<sub>2</sub> в артеріальній крові на тлі застосування мексидолу та комбінації препаратів статистично достовірно від аналогічного показника контрольної групи не відрізнявся, тоді як після використання корвітину він був істотно більшим (на 20,8 %,  $p < 0,05$ ). В артеріальній крові після застосування корвітину та комбінації препаратів досліджуваній показник мав лише тенденцію до зменшення, тоді як на тлі використання мексидолу був статистично достовірно нижчим (на 10,4 %,  $p < 0,01$ ). Розрахункові індекси венозно-артеріальної різниці за напруженням CO<sub>2</sub> та його загальним вмістом (R<sub>CO<sub>2</sub></sub>, R<sub>T<sub>CO<sub>2</sub></sub></sub>) на тлі усіх запропонованих методів корекції були значно меншими, ніж аналогічні показники контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

Напруження O<sub>2</sub> та сатурація артеріальної крові на тлі використання досліджуваних методів корекції були статистично достовірно меншими, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). У венозній крові величини цих показників між групами порівняння не відрізнялися. У свою чергу, об'ємний вміст O<sub>2</sub> в артеріальній крові виявився найнижчим, порівняно з контрольною групою, після застосування корвітину (на 14,5 %,  $p < 0,001$ ), в той час як на тлі мексидолу та комбінації препаратів відмічалася лише тенденція до зменшення ( $p < 0,10$ ). У венозній крові цей показник між групами порівняння не відрізнявся.

Розрахунковий показник артеріо-венозна різниця за напруженням O<sub>2</sub> у групах тварин з ГРДС, незалежно від методу корекції був суттєво нижчим, ніж

у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Привертає увагу той факт, що артеріо-венозна різниця за об'ємним вмістом кисню у групах тварин, яким вводили мексидол та комбінацію препаратів, практично не відрізнялася від контролю, тоді як на тлі корвітину величина досліджуваного показника була статистично достовірно меншою (на 21,1 %,  $p < 0,05$ ).

Кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну (рисунки 3.4, 3.5) в артеріальній та венозній крові у тварин з ГРДС, корегованим різними методами, та у тварин контрольної групи статистично достовірно не відрізнялися.

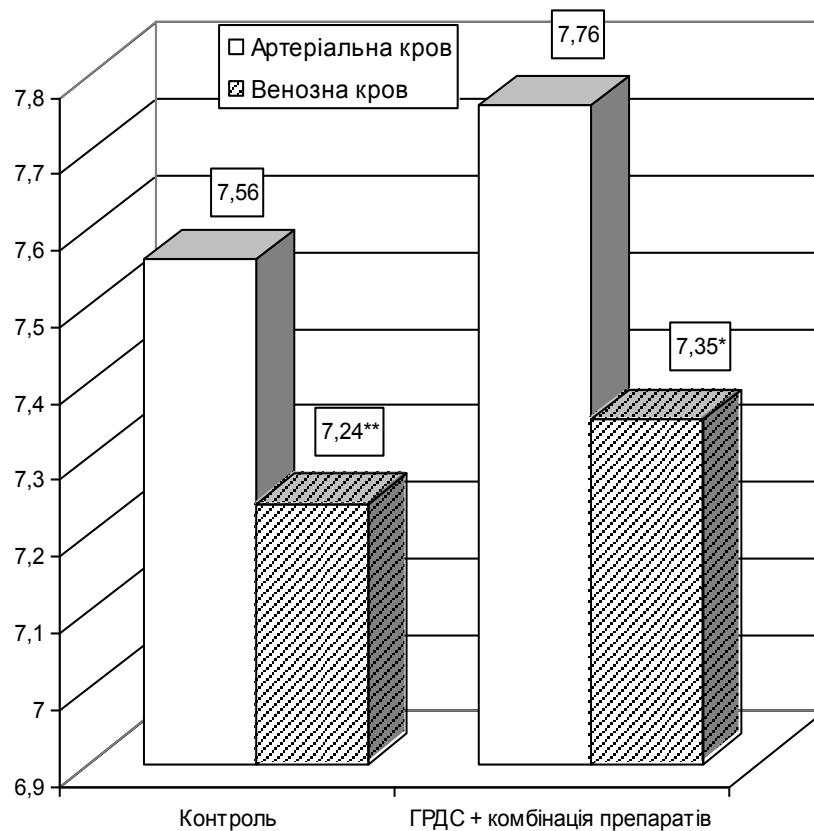


Рис. 3.4. Кількість еритроцитів в артеріальній та венозній крові щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого комбінацією препаратів корвітину і мексидолу.

Таким чином, у тварин з ГРДС, порівняно із контрольною групою, в артеріальній крові статистично достовірно більшим є  $pCO_2$  і  $TCO_2$ , у венозній крові – меншим  $TCO_2$ . В уражених тварин втрачається відмінність між артеріальною та венозною кров'ю за величинами  $pCO_2$  і  $TCO_2$ , внаслідок чого

істотно знижується  $RCO_2$  і  $RTCO_2$ , що дозволяє рекомендувати ці критерії як додаткові критерії для оцінки тяжкості стану в умовах ГРДС.

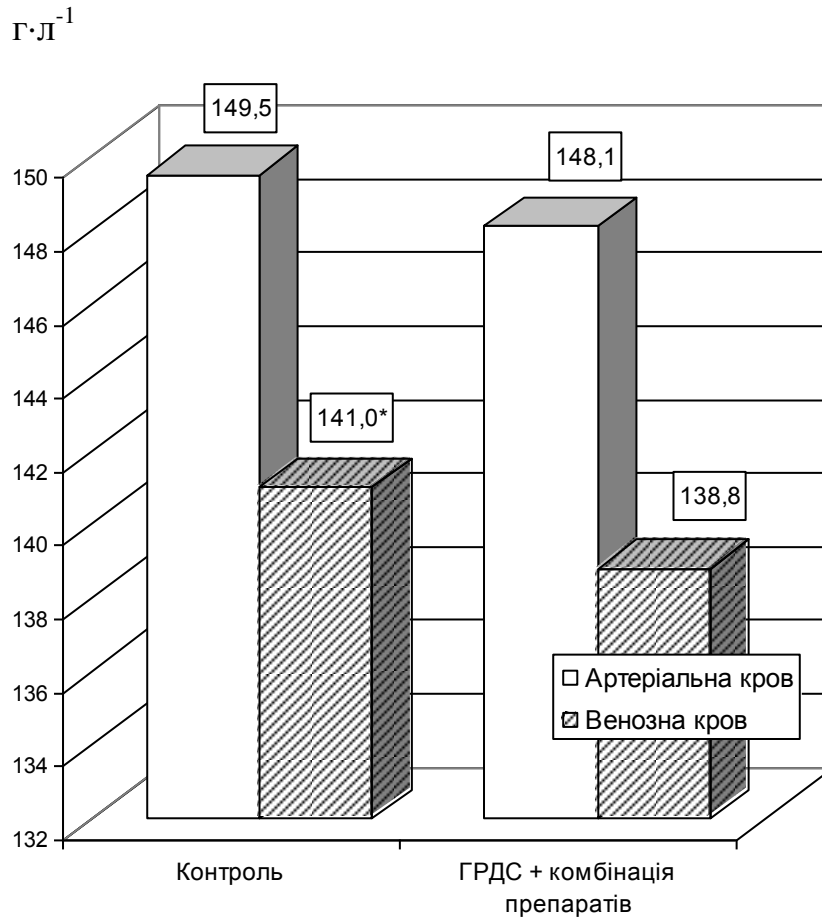


Рис. 3.5. Вміст гемоглобіну в артеріальній та венозній крові щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого комбінацією мексидолу і корвітину.

Показники насичення крові киснем ( $pO_2$ , SAT,  $O_2CT$ ) в артеріальній і венозній крові значно знижуються. Аналогічно нижчими стають  $RO_2$ ,  $RO_2CT$ , що може додатково застосовуватися для оцінки тяжкості стану на тлі ГРДС.

Застосування з профілактичною метою мексидолу, корвітину та їх комбінацій супроводжувалося істотно меншими порушеннями напруження  $CO_2$  артеріальної та венозної крові,  $O_2$ , SAT і  $RO_2$  артеріальної крові. За величиною  $RO_2$  ефективність комбінації препаратів, порівняно із самим мексидолом, була більшою. Корвітин та комбінація препаратів сприяли більшій кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну, порівняно із некорегованими тваринами,

хоча відмінності із групою тварин, які отримували мексидол, були недостовірними.

Стосовно контрольної групи найгірший результат виявився після застосування корвітину, на тлі якого значно більшим виявився напруження  $\text{CO}_2$ ,  $\text{TCO}_2$  та  $\text{O}_2\text{CT}$  артеріальної крові та більшим  $\text{RO}_2\text{CT}$ .

### 3.2 Показники оксигенації крові у дослідних тварин

Показник альвеолярно-артеріального градієнта за киснем ( $\text{AaDO}_2$ ) в артеріальній крові виявився статистично достовірно більшим на тлі ГРДС, ніж у контролі (у 4,4 раза,  $p < 0,001$ ) (табл. 3.5). У венозній крові відмінність була неістотною ( $p > 0,05$ ). Привертає увагу той факт, що у контрольній групі існувала виражена відмінність за величиною досліджуваного показника між венозною та артеріальною кров'ю – у венозній крові він був у 4,2 раза більшим ( $p < 0,001$ ). У групі тварин з ГРДС цей показник між артеріальною та венозною кров'ю майже не відрізнявся. Це дало привід розрахувати венозно-артеріальну різницю за величиною  $\text{AaDO}_2$  ( $\text{RAaDO}_2$ ). Результат показав, що цей розрахунковий показник виявився у 5,2 раза меншим на тлі ГРДС, ніж у контролі ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3.5

#### Показники оксигенації у щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому ( $\text{M} \pm \text{m}$ )

Показник		Контроль (n=10)	ГРДС (n=15/4)	p
$\text{AaDO}_2$ , мм рт. ст.	артеріальна кров	11,99±2,45	53,20±4,38	<0,001
	венозна кров	50,48±4,23 <sup>***</sup>	60,58±3,90	>0,05
$\text{RAaDO}_2$ , мм рт. ст.		38,49±3,41	7,38±1,98	<0,001
RI, %	артеріальна кров	13,67±2,80	144,71±16,14	<0,001
	венозна кров	189,8±17,8 <sup>***</sup>	288,6±21,3 <sup>**</sup>	<0,05

У свою чергу, RI як в артеріальній, так і у венозній крові на тлі ГРДС був більшим (відповідно, в 10,6 раза,  $p < 0,001$  та в 1,5 раза  $p < 0,05$ ).

Під впливом запропонованих методів корекції відбувалося статистично достовірне зниження AaDO<sub>2</sub>, порівняно із аналогічним показником у групі тварин з некорегованим ГРДС (табл. 3.6). Зокрема, після застосування мексидолу – на 44,7 % ( $p < 0,001$ ), корвітину – на 67,7 % ( $p < 0,001$ ), комбінації препаратів – на 61,2 % ( $p < 0,001$ ). Слід зазначити, що на тлі застосування корвітину та комбінації препаратів AaDO<sub>2</sub> був суттєво меншим, ніж після використання мексидолу (відповідно, на 41,7 та 29,9 %,  $p_1 < 0,05$ ).

Таблиця 3.6

**Показники оксигенації у щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого різними методами (M±m)**

Показник		ГРДС (n=15/4)	ГРДС + мексидол (n=15/7)	ГРДС + корвітин (n=15/6)	ГРДС+ ком- бінація преп. (n=15/10)
AaDO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	артеріальна кров	53,20±4,38	29,44±2,30 <sup>###</sup>	17,17±3,97 <sup>###</sup> $p_1 < 0,05$	20,64±3,04 <sup>###</sup> $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	венозна кров	60,58±3,90	54,90±4,22 <sup>***</sup>	37,58±3,78 <sup>###**</sup> $p_1 < 0,01$	54,58±4,95 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
RAaDO <sub>2</sub> , мм рт. ст.		7,38±1,98	25,46±3,54 <sup>###</sup>	20,42±3,76 <sup>###</sup> $p_1 > 0,05$	33,94±2,89 <sup>###</sup> $p_1 < 0,10$ $p_2 < 0,05$
RI, %	артеріальна кров	144,7±16,1	43,43±3,38 <sup>###</sup>	29,33±7,03 <sup>###</sup> $p_1 > 0,05$	28,46±4,29 <sup>###</sup> $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	венозна кров	288,6±21,3 <sup>**</sup>	203,2±29,9 <sup>###</sup>	125,7±13,5 <sup>###**</sup> $p_1 < 0,05$	214,1±26,0 <sup>###</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$

У венозній крові величина досліджуваного показника була істотно нижчою тільки на тлі використання корвітину (на 38,0 %,  $p < 0,001$ ). У цій групі  $AaDO_2$  виявився статистично достовірно нижчим й порівняно з групами, які отримували мексидол та комбінацію препаратів ( $p_1 < 0,05-0,01$ ).

На тлі всіх досліджуваних препаратів  $AaDO_2$  венозної крові статистично достовірно був більшим ніж артеріальної ( $p < 0,01-0,001$ ), тоді як при некорегованому ГРДС таких відмінностей не спостерігалось.

Показник RI як у венозній, так і в артеріальній крові під впливом корекції покращувався. Його величина в артеріальній крові на тлі мексидолу зменшувалась у 3,3 раза ( $p < 0,001$ ), корвітину – у 4,9 раза ( $p < 0,001$ ), комбінації препаратів – у 5,1 раза ( $p < 0,001$ ).

Корвітин та комбінація препаратів зумовили найбільший ефект. У венозній крові найнижчий рівень RI відмічався після застосування самого корвітину ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,01$ ).

Порівнюючи дані, одержані після застосування різних методів корекції з даними контрольної групи (табл. 3.7), ми з'ясували, що показник  $AaDO_2$  на тлі використання корвітину істотно не відрізнявся від контролю, тоді як після застосування мексидолу та комбінації препаратів він виявився статистично достовірно більшим: відповідно на 148,3 % ( $p < 0,001$ ) та 72,1 % ( $p < 0,05$ ). У свою чергу у венозній крові цей показник після введення корвітину був меншим – на 25,6 % ( $p < 0,05$ ). Це призвело до найнижчої величини в цій групі показника  $RAaDO_2$ , який виявився на 47,0 % меншим від контролю ( $p < 0,01$ ). Також він був меншим й у групі тварин, які одержували мексидол (на 33,8 %,  $p < 0,05$ ). На тлі комбінації препаратів досліджуваний показник істотно від контрольної величини не відрізнявся.

Показник RI в артеріальній крові не досягав норми і в групах тварин, які одержували мексидол та комбінацію препаратів. Він був, відповідно, на 217,7 % ( $p < 0,001$ ) та на 108,2 % ( $p < 0,05$ ) більшим. На тлі корвітину досліджуваний показник мав лише тенденцію до збільшення ( $p < 0,01$ ). У венозній крові тварин, що одержували мексидол та комбінацію препаратів показник RI



істотно не відрізнявся від контрольної величини, тоді як після корвітину виявився на 33,8 % меншим ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.7

**Газовий склад крові щурів через 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого комбінацією мексидолу і корвітину ( $M \pm m$ )**

Показник		ГРДС (n=10)	ГРДС + мексидол (n=15/7)	ГРДС + корвітин (n=15/6)	ГРДС+ комбі- нація преп. (n=15/10)
AaDO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	артеріальна кров	11,99±2,4	29,44±2,30 <sup>***</sup>	17,17±3,97	20,64±3,04 <sup>*</sup>
	венозна кров	50,48±4,23	54,90±4,22	37,58±3,78 <sup>*</sup>	54,58±4,95
RAaDO <sub>2</sub> , мм рт. ст.		38,49±3,40	25,46±3,54 <sup>*</sup>	20,42±3,76 <sup>**</sup>	33,94±2,89
RI, %	артеріальна кров	13,67±2,80	43,43±3,38 <sup>***</sup>	29,33±7,03 <sup>#</sup>	28,46±4,29 <sup>*</sup>
	венозна кров	189,8±17,8	203,2±29,9	125,7±13,5 <sup>*</sup>	214,1±26,0

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # –  $p < 0,10$  стосовно контрольної групи.

Таким чином, на тлі ГРДС суттєво зростають AaDO<sub>2</sub> артеріальної крові та RI артеріальної та венозної крові, згладжується існуюча у контролі відмінність між артеріальною та венозною кров'ю за величиною AaDO<sub>2</sub>. Останнє спонукало до розрахунку нового показника – венозно-артеріальної різниці AaDO<sub>2</sub> – RAaDO<sub>2</sub>, який в умовах патології різко знижується.

Профілактичне застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації приводить до статистично достовірного зменшення AaDO<sub>2</sub> в артеріальній крові, зниження у венозній тільки після корвітину, появи суттєвих відмінностей між артеріальною та венозною кров'ю, зростання RAaDO<sub>2</sub>, який виявився макси-

мальним на тлі комбінації препаратів. Досліджувана профілактична терапія сприяла зниженню RI як в артеріальній, так і венозній крові. В артеріальній крові найбільше зниження відмічається після застосування корвітину та комбінації препаратів, у венозній – тільки після корвітину.

Порівняння результату з контрольною групою засвідчує високу інформативність запропонованого показника  $RAaDO_2$ , який дозволяє встановити реальну ефективність комбінації препаратів, нівелюючи вплив зниження напруження кисню у венозній крові.

### 3.3 Кислотно-основний стан в контролі та експерименті

При аналізі результатів не виявлено відмінностей у тварин з ГРДС, порівняно із контролем, за величиною рН артеріальної і венозної крові. Якщо у контролі кислотність венозної крові була достовірно вищою, ніж артеріальної, то на тлі ГРДС цих відмінностей не спостерігалось (рис. 3.6).

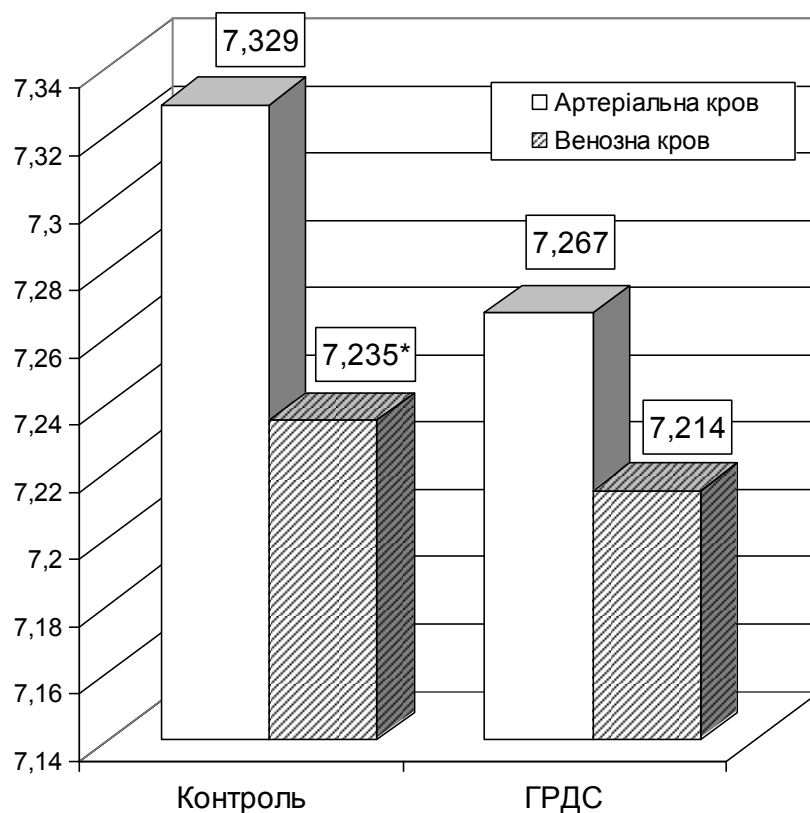


Рис. 3.6. рН артеріальної і венозної крові через 2 год після моделювання у тварин гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Величина рН артеріальної і венозної крові (рис. 3.7) істотно не відрізнялася між групами корегованих та некорегованих тварин. Разом з тим корвітин сприяв достовірно більшому зниженню рН артеріальної і венозної крові, порівняно із мексидолом та комбінацією препаратів.

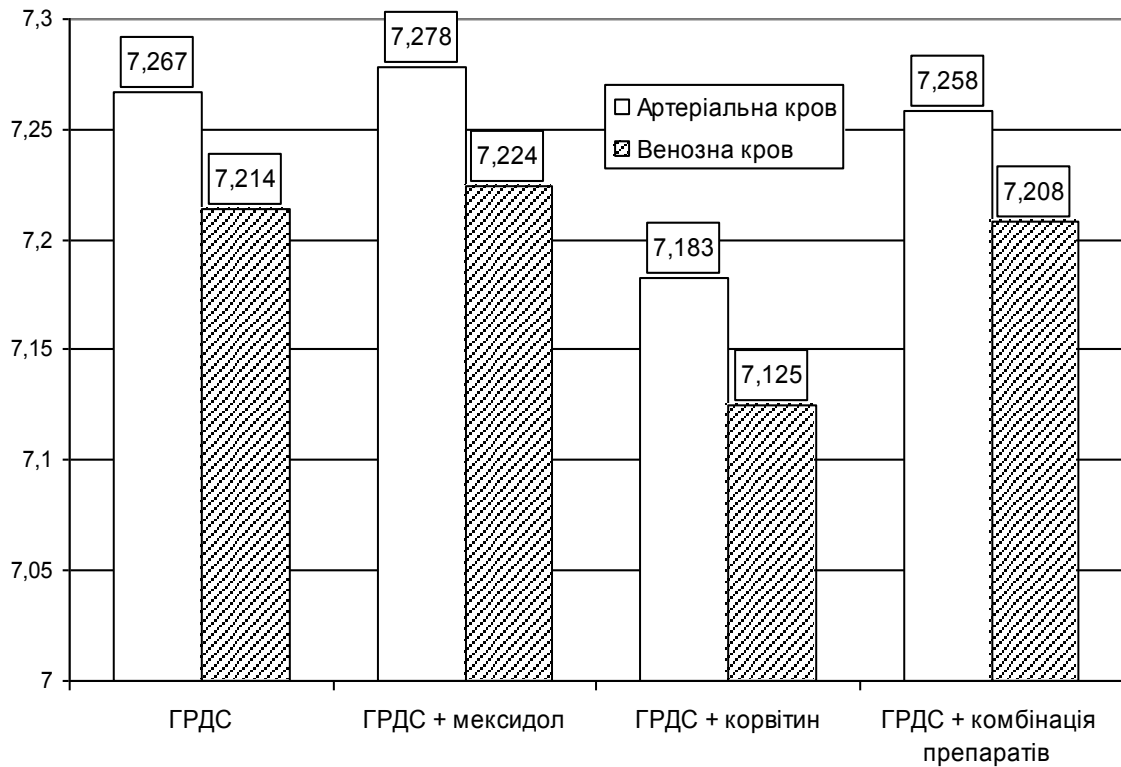


Рис. 3.7. рН артеріальної і венозної крові через 2 год після моделювання у тварин гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого різними методами.

Застосування мексидолу практично не впливало на величину рН артеріальної і венозної крові, порівняно з контрольною групою. Водночас на тлі використання корвітину цей показник істотно знижувався і в артеріальній, і у венозній крові ( $p < 0,01$ ). Після застосування комбінації препаратів даний показник мав тенденцію до меншої величини в артеріальній крові.

Таким чином, в умовах цього патологічного процесу зникає відмінність між артеріальною та венозною кров'ю за показниками рН.

На тлі використання корвітину істотно нижчим стає рН артеріальної та венозної крові, порівняно із застосуванням мексидолу та комбінації препаратів.

Порівняно із контрольною групою, помітно виділяється вплив корвітину, на тлі використання якого нижчий рівень рН.

На основі проведених досліджень були сформульовані такі проміжні висновки:

1. У тварин з ГРДС, порівняно із контрольною групою, в артеріальній крові достовірно більшим є  $pCO_2$  і  $TCO_2$ , у венозній крові – меншим  $TCO_2$ . В уражених тварин втрачається відмінність між артеріальною та венозною кров'ю за величинами  $pCO_2$  і  $TCO_2$ , внаслідок чого істотно знижується  $RCO_2$  і  $RTCO_2$ , що дозволяє рекомендувати ці критерії як додаткові критерії для оцінки тяжкості стану в умовах ГРДС.

2. Показники насичення крові киснем ( $pO_2$ , SAT,  $O_2CT$ ) в артеріальній і венозній крові значно знижуються. Аналогічно нижчими стають  $RO_2$ ,  $RO_2CT$ , вони можуть додатково застосовуватися для оцінки тяжкості стану на тлі ГРДС.

3. Застосування з профілактичною метою мексидолу, корвітину та їх комбінації супроводжується істотно меншими порушеннями напруження  $CO_2$  в артеріальній та венозній крові,  $O_2$ , SAT і  $RO_2$  артеріальної крові. За величиною  $RO_2$  ефективність комбінації препаратів, порівняно із самим мексидолом, була більшою. Корвітин та комбінація препаратів сприяли зростанню кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну, порівняно із некорегованими тваринами, хоча відмінності із групою тварин, які отримували мексидол, були недостовірними.

3. Стосовно контрольної групи найгірший результат виявився після застосування корвітину, на тлі якого значно більшим було напруження  $CO_2$ ,  $TCO_2$  і  $O_2CT$  артеріальної крові та більшим  $RO_2CT$ .

4. На тлі ГРДС суттєво зростає  $AaDO_2$  артеріальної крові та  $RI$  артеріальної та венозної крові, згладжується існуюча відмінність у контролі між артеріальною та венозною кров'ю за величиною  $AaDO_2$ . Останнє спонукало до розрахунку нового показника – венозно-артеріальної різниці  $AaDO_2 - RAaDO_2$ , який в умовах патології різко знижується.

5. Профілактичне застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації приводить до статистично достовірного зменшення  $AaDO_2$  в артеріальній крові,

зниження у венозній тільки після корвітину, появи суттєвих відмінностей між артеріальною та венозною кров'ю, зростання  $RAaDO_2$ , який виявився максимальним на тлі комбінації препаратів. Досліджувана профілактична терапія сприяла зниженню  $RI$  як в артеріальній, так і у венозній крові. В артеріальній крові найбільше зниження відмічалось після застосування корвітину та комбінації препаратів, у венозній – тільки після корвітину. Порівняння результату з даними контрольної групи засвідчує високу інформативність запропонованого показника  $RAaDO_2$ , який дозволяє встановити реальну ефективність комбінації препаратів, нівелюючи вплив зниження напруження кисню венозної крові.

6. Експериментальний ГРДС супроводжується зниженням відмінностей між артеріальною та венозною кров'ю за вмістом  $pH$ .

7. На тлі корекції ГРДС корвітином істотно нижчим стає  $pH$  артеріальної та венозної крові, порівняно із застосуванням мексидолу та комбінації препаратів. Порівняно із контрольною групою, помітно виділяється вплив корвітину, на тлі якого нижче  $pH$ .

Наведені у розділі результати опубліковані у працях автора [279–283].

**РОЗДІЛ 4**

**СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ДИНАМІЦІ ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ**

4.1 Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому та його корекції

Як видно з табл. 4.1, на тлі ГРДС істотно збільшувалися показники ПОЛ на першу і другу години, порівняно із контрольною групою. Так, вміст у сироватці крові ДК збільшувався на першу годину на 40,0 % ( $p < 0,05$ ), на другу годину – на 77,3 % ( $p < 0,001$ ). Відмічалася тенденція до більшої величини досліджуваного показника на другу годину, порівняно із першою ( $p < 0,01$ ). Також більшим на першу і другу години був вміст у сироватці крові ТК – на 39,5 % ( $p < 0,05$ ) та 89,5 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. Слід зауважити, що відмінності величини цього показника між першою та другою годинами були статистично достовірними.

*Таблиця 4.1*

**Показники ПОЛ в динаміці гострого респіраторного дистрес-синдрому ( $M \pm m$ )**

Показник		Контроль (n=8)	ГРДС (n=8/5)	p
ДК, ммоль·л <sup>-1</sup>	1 год	0,75±0,01	1,05±0,12	<0,05
	2 год		1,33±0,08	<0,001
ТК, ммоль·л <sup>-1</sup>	1 год	0,76±0,01	1,06±0,13	<0,05
	2 год		1,44±0,06*	<0,001
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л <sup>-1</sup>	1 год	1,80±0,06	9,93±0,62	<0,001
	2 год		10,14±0,83	<0,001

Примітки:

1. Тут і далі в таблицях 2,4,5,7,8, 10, 11 розділу 4: \* – 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, що вижили на першу годину експерименту, у знаменнику – на другу.

Вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ на першу і другу години на тлі ГРДС був вищим від контролю у 5,5 та 5,6 раза ( $p < 0,001$ ).

На тлі досліджуваних методів корекції на першу годину (табл. 4.2) профілактичне застосування мексидолу і корвітину не викликали істотних відхилень вмісту ДК у сироватці крові, порівняно із аналогічним показником у тварин з некорегованим ГРДС. Проте на тлі їх комбінації цей показник був істотно меншим (на 41,0 %,  $p < 0,01$ ). В цих експериментальних умовах вміст ДК у сироватці крові був також меншим, ніж після застосування кожного із досліджуваних препаратів окремо ( $p_{1-2} < 0,001$ ). На другу годину ефективність від застосування досліджуваних методів корекції була вищою. На тлі використання кожного із досліджуваних препаратів вміст у сироватці крові ДК був статистично достовірно меншим. Відмінностей між групами, в яких поводити корекцію, за величиною даного показника не спостерігалось.

Таблиця 4.2

**Показники ПОЛ через 1 і 2 год після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому, корегованого різними методами ( $M \pm m$ )**

Показник		ГРДС (n=8/5)	ГРДС + мексидол (n=12/8)	ГРДС + корвітин (n=9/6)	ГРДС+ комбі- нація преп. (n=14/11)
1		2	3	4	5
ДК, ммоль·л <sup>-1</sup>	1 год	1,05±0,12	0,92±0,01	0,91±0,06 $p_1 > 0,05$	0,62±0,01 <sup>##</sup> $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	2 год	1,33±0,08	0,84±0,01 <sup>#####</sup>	0,82±0,09 <sup>###</sup> $p_1 > 0,05$	0,87±0,01 <sup>#####</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
ТК, ммоль·л <sup>-1</sup>	1 год	1,06±0,13	0,79±0,07	0,92±0,06 $p_1 > 0,05$	0,63±0,01 <sup>##</sup> $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$

1		2	3	4	5
	2 год	1,44±0,06*	0,85±0,01 <sup>###</sup>	0,83±0,08 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> >0,05	0,89±0,02 <sup>####</sup> p <sub>1</sub> <0,10 p <sub>2</sub> >0,05
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л <sup>-1</sup>	1 год	9,93±0,62	7,35±0,09 <sup>##</sup>	6,17±0,79 <sup>##</sup> p <sub>1</sub> >0,05	5,58±0,14 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	2 год	10,14±0,83	6,09±0,07 <sup>####</sup>	6,88±0,11 <sup>##</sup> p <sub>1</sub> <0,001	6,79±0,02 <sup>####</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05

## Примітки:

1. Тут і далі в таблицях розділу 4: значками <sup>#</sup> позначено достовірність відмінностей стосовно групи тварин із ГРДС (<sup>#</sup> – p<0,05; <sup>##</sup> – p<0,01; <sup>###</sup> – p<0,001).
2. p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей стосовно групи тварин з ГРДС, які отримували з корегувальною метою мексидол.
3. p<sub>2</sub> – достовірність відмінностей стосовно групи тварин з ГРДС, які отримували з корегувальною метою корвітин.

Аналогічні зміни виявлені й за вмістом у сироватці крові ТК. Привертає увагу той факт, що в умовах комбінованого застосування препаратів на другу годину вміст у сироватці крові ДК і ТК був істотно більшим (p<0,001).

У свою чергу вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ вже з першої години в умовах запропонованих методів корекції був достовірно нижчим, ніж у некорегованих тварин. Причому, якщо на першу годину найнижчим вміст у крові ТБК-активних продуктів ПОЛ був після застосування комбінації препаратів (на 43,8 %, p<0,001), то на другу годину – після застосування самого мексидолу (на 39,9 %, p<0,001). В цьому випадку досліджуваний показник виявився достовірно нижчим, ніж після застосування



самого корвітину (на 11,5 %,  $p_1 < 0,001$ ) та комбінації препаратів (на 10,3 %,  $p_1 < 0,001$ ).

Зауважимо, що після застосування самого мексидолу та комбінації препаратів на другу годину у більшості випадків показники ПОЛ зростали, тоді як після корвітину залишалися практично на такому ж рівні ( $p > 0,05$ ).

При порівнянні одержаного корегувального ефекту із даними контрольної групи за вмістом досліджуваних показників ПОЛ у більшості випадків була встановлена достовірна відмінність (табл. 4.3). Проте в окремих ситуаціях відмінностей, порівняно з контрольною групою, не спостерігалось. Так, на рівні контролю знаходився вміст у сироватці крові ДК і ТК на другу годину після введення корвітину, ТК – на першу годину після введення мексидолу. Вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ в усіх дослідних групах був достовірно більший, ніж у контролі.

Таблиця 4.3

**Показники ПОЛ 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+ комбі- нація преп. (n=14/11)
ДК, ммоль·л <sup>-1</sup>	1 год	0,75±0,01	0,92±0,01 <sup>***</sup>	0,91±0,06 <sup>*</sup>	0,62±0,01 <sup>***</sup>
	2 год		0,84±0,01 <sup>***</sup>	0,82±0,09	0,87±0,01 <sup>***</sup>
ТК, ммоль·л <sup>-1</sup>	1 год	0,76±0,01	0,79±0,07	0,92±0,06 <sup>*</sup>	0,63±0,01 <sup>***</sup>
	2 год		0,85±0,01 <sup>***</sup>	0,83±0,08	0,89±0,02 <sup>***</sup>
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л <sup>-1</sup>	1 год	1,80±0,06	7,35±0,09 <sup>***</sup>	6,17±0,79 <sup>***</sup>	5,58±0,14 <sup>***</sup>
	2 год		6,09±0,07 <sup>***</sup>	6,88±0,11 <sup>***</sup>	6,79±0,02 <sup>***</sup>

Примітка. Тут і в таблицях 6, 9 і 12 розділу 4: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # –  $p < 0,01$  стосовно контрольної групи.

Отримані результати свідчать, що у патогенезі ГРДС важливу роль відіграє ініціація ПОЛ. У всі терміни спостереження вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ істотно перевищує контроль. Комбінація препаратів спричиняє виражений ефект на першу годину після моделювання ГРДС за вмістом первинних продуктів ПОЛ.

Усі запропоновані методи корекції сприяють зменшенню кількості вторинних продуктів ПОЛ, причому найвищий ефект спостерігається після застосування мексидолу.

#### 4.2 Динаміка показників антиоксидантного захисту на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому та його корекції

Показники антиоксидантного захисту на тлі ГРДС змінювалися неоднозначно (табл. 4.4). Активність СОД у сироватці крові на першу годину знижувалася (на 27,6 %,  $p < 0,01$ ), на другу – поверталася до контрольного рівня. Активність каталази сироватки крові як на першу, так і на другу години була істотно більшою від контролю (в середньому на 77,0 %,  $p < 0,001$ ). Вміст GSH на першу годину практично не змінювався, проте на другу істотно зменшувався (на 29,3 %,  $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.4

#### Показники антиоксидантного захисту в динаміці гострого респіраторного дистрес-синдрому ( $M \pm m$ )

Показник		Контроль (n=8)	ГРДС (n=8/5)	p
1		2	3	4
СОД, ум. од.·мг <sup>-1</sup>	1 год	0,695±0,02	0,503±0,057	<0,01
	2 год		0,701±0,064*	>0,05
Каталаза, мкат·л <sup>-1</sup>	1 год	0,196±0,004	0,326±0,013	<0,001
	2 год		0,368±0,023	<0,001

1		2	3	4
GSH, мкмоль·л <sup>-1</sup>	1 год	0,975±0,022	1,018±0,140	>0,05
	2 год		0,689±0,051 <sup>*</sup>	<0,001
ЦП, мг·л <sup>-1</sup>	1 год	1,06±0,01	2,86±0,31	<0,001
	2 год		3,86±0,19 <sup>*</sup>	<0,001

Вміст у сироватці крові ЦП зростав на першу годину більше, ніж у 2 рази ( $p<0,001$ ), на другу – у 3,6 рази ( $p<0,001$ ).

Досліджувані методи корекції (табл. 4.5) на першу годину не змінювали активності СОД та каталази у сироватці крові. Разом з тим, на першу годину відмічався нижчий рівень GSH у сироватці крові та ЦП після застосування самого корвітину на 35,7 % ( $p<0,001$ ) та комбінації препаратів на 17,5 % ( $p<0,001$ ).

Таблиця 4.5

**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+ комбі- нація преп. (n=14/11)
1		2	3	4	5
СОД, ум од.·мг <sup>-1</sup>	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 <sup>*</sup>	0,508±0,014 <sup>#</sup>	0,614±0,014 <sup>***</sup> $p_1<0,001$	0,561±0,008 <sup>####</sup> $p_1<0,01$ $p_2<0,01$

1		2	3	4	5
Каталаза, мкат·л <sup>-1</sup>	1 год	0,326±0,013	0,333±0,004	0,305±0,023 p <sub>1</sub> >0,05	0,336±0,004 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	2 год	0,368±0,023	0,316±0,004 <sup>###</sup>	0,421± 0,012 <sup>&lt;0,10***</sup> p <sub>1</sub> <0,001	0,321±0,005 <sup>&lt;0,10*</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001
GSH, мкмоль·л <sup>-1</sup>	1 год	1,018±0,140	0,842±0,010	0,765±0,046 p <sub>1</sub> >0,05	0,896±0,010 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
	2 год	0,689±0,051 <sup>*</sup>	0,881±0,009 <sup>###</sup>	0,725±0,012 p <sub>1</sub> <0,001	0,980±0,014 <sup>#####</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ЦП, мг·л <sup>-1</sup>	1 год	2,86±0,31	3,06±0,04	1,84±0,21 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <0,001	2,36±0,07 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05
	2 год	3,86±0,19 <sup>*</sup>	2,26±0,04 <sup>#####</sup>	1,33±0,10 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,001	1,94±0,08 <sup>#####</sup> p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <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 достовірно 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 GSH на другу годину після мексидолу та комбінації препаратів був статистично достовірно 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 GSH виявився після застосування комбінації препаратів.

На тлі запропонованих методів корекції вміст ЦП у сироватці крові на другу годину достовірно 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 достовірно меншим, ніж в умовах не корегованого ГРДС. Найнижчим вміст ЦП виявився в умовах застосування корвітину, найбільшим – мексидолу.

Порівнюючи одержаний результат із показниками контрольної групи (табл. 4.6), було встановлено, що в усіх випадках корекції активність СОД сироватки крові та вміст GSH були істотно меншими, активність КТ та вміст ЦП, навпаки – більшими, порівняно із контрольною групою.

Таким чином, на тлі ГРДС показники АОЗ змінюються фазово, що, очевидно, відображає адаптаційну перебудову антиоксидантних систем організму в умовах патологічного процесу. Активність СОД на першу годину знижується, далі повертається до рівня контрольної групи, активність КТ відразу стає високою як на першу, так і на другу годину, вміст GSH спочатку навіть дещо збільшується, проте на другу годину достовірно зменшується, вміст ЦП наростає на першу та другу години.

В умовах корекції більшість показників антиоксидантного захисту на першу годину після моделювання ГРДС практично не змінюється. На другу годину активність СОД і каталази та вміст у сироватці крові ЦП є нижчими від рівнів некорегованих тварин, а вміст GSH – вищим на тлі застосування мексидолу та комбінації препаратів.

**Показники ПОЛ 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+ комбі- нація преп. (n=14/11)
СОД, ум. од.·мг <sup>-1</sup>	1 год	0,695±0,020	0,481±0,006 <sup>***</sup>	0,491±0,025 <sup>***</sup>	0,484±0,006 <sup>***</sup>
	2 год		0,508±0,014 <sup>***</sup>	0,614±0,014 <sup>**</sup>	0,561±0,008 <sup>***</sup>
Каталаза, мкат·л <sup>-1</sup>	1 год	0,196±0,004	0,333±0,004 <sup>***</sup>	0,305±0,023 <sup>***</sup>	0,336±0,004 <sup>***</sup>
	2 год		0,316±0,004 <sup>***</sup>	0,421±0,012 <sup>***</sup>	0,321±0,005 <sup>***</sup>
GSH, мкмоль·л <sup>-1</sup>	1 год	0,975±0,022	0,842±0,010 <sup>***</sup>	0,765±0,046 <sup>***</sup>	0,896±0,010 <sup>**</sup>
	2 год		0,881±0,009 <sup>**</sup>	0,725±0,012 <sup>***</sup>	0,980±0,0140
ЦП, мг·л <sup>-1</sup>	1 год	1,06±0,01	3,06±0,04 <sup>***</sup>	1,84±0,21 <sup>**</sup>	2,36±0,07 <sup>***</sup>
	2 год		2,26±0,04 <sup>***</sup>	1,33±0,10 <sup>*</sup>	1,94±0,08 <sup>***</sup>

Незважаючи на метод корекції, показники АОЗ істотно відрізняються від контролю: СОД і GSH в бік зниження, КТ та ЦП – у бік зростання.

#### 4.3 Динаміка показників імунологічної резистентності на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому та його корекції

Через 1 год після моделювання ГРДС у сироватці крові уражених тварин, порівняно із контролем (табл. 4.7), істотно збільшувався вміст ЦІК (у 3,3 раза,  $p < 0,001$ ) та Ig G (у 3,0 раза,  $p < 0,001$ ). Через 2 год показники ЦІК та Ig G перебували на такому ж рівні, проте істотно підвищувався вміст у сироватці крові Ig M. Порівняно із першою годиною спостереження цей показник збільшився на 64,2 % ( $p < 0,01$ ), що стало достовірно більшим, ніж у контролі (на 80,8 %,  $p < 0,001$ ).

**Показники імунологічної резистентності в динаміці гострого  
респіраторного дистрес-синдрому (M±m)**

Показник		Контроль (n=8)	ГРДС (n=8/5)	p
ЦІК, ум. од.	1 год	62,5±1,9	203,8±6,1	<0,001
	2 год		211,6±6,0	<0,001
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	1 год	0,435±0,018	0,522±0,106	>0,05
	2 год		0,487±0,043	>0,05
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	1 год	0,832±0,020	0,916±0,186	>0,05
	2 год		1,504±0,026**	<0,001
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	1 год	1,188±0,023	3,560±0,353	<0,001
	2 год		3,567±0,138	<0,001

В умовах досліджуваних методів корекції (табл. 4.8) після мексидолу та комбінації препаратів вміст ЦІК у сироватці крові на першу годину виявився істотно меншим, ніж у некорегованих тварин (відповідно, на 43,4 %,  $p<0,001$  та 43,0 %,  $p<0,001$ ). Разом з тим після застосування корвітину досліджуваний показник на 38,0 % ставав більшим, ніж у тварин з ГРДС ( $p<0,05$ ), і достовірно перевищував аналогічні показники груп, в яких застосовували мексидол та комбінацію препаратів.

На другу годину після застосування мексидолу, порівняно із першою, вміст ЦІК у сироватці крові знизився (на 9,8 %,  $p<0,001$ ), після корвітину – практично не змінився, після комбінації препаратів – підвищився на 25,8 % ( $p<0,001$ ). Незважаючи на це, вміст ЦІК у сироватці крові на тлі введення мексидолу та комбінації препаратів залишався меншим, ніж у некорегованих тварин, а на тлі введення корвітину, навпаки – більшим.

Концентрація Ig A після усіх запропонованих методів корекції на першу годину збільшувалася і статистично достовірно перевищувала аналогічний показник тварин із ГРДС.

**Показники імунологічної резистентності 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+ комбі- нація преп. (n=14/11)
ЦК, ум. од.	1 год	203,8±6,1	115,3±1,5 <sup>###</sup>	281,3±26,7 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <0,001	116,1±1,5 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
	2 год	211,6±6,0	104,0±1,2 <sup>#####</sup>	291,8±35,6 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <0,001	146,0±2,3 <sup>#####</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	1 год	0,522±0,106	0,954±0,012 <sup>##</sup>	1,270±0,177 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,10	0,959±0,012 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	2 год	0,487±0,043	0,901±0,010 <sup>#####</sup>	1,025±0,094 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> >0,05	1,207±0,018 <sup>#####</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,10
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	1 год	0,916±0,186	1,142±0,014	3,478±0,808 <sup>##</sup> p <sub>1</sub> <0,05	1,148±0,014 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
	2 год	1,504±0,026 <sup>**</sup>	1,130±0,012 <sup>###</sup>	3,222±0,206 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,001	2,254±0,034 <sup>#####</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	1 год	3,560±0,353	2,373±0,031 <sup>##</sup>	5,723±1,134 p <sub>1</sub> <0,05	2,380±0,031 <sup>##</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
	2 год	3,567±0,138	2,239±0,026 <sup>#####</sup>	7,022±0,282 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,001	4,198±0,064 <sup>#####</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001



На другу годину вміст у сироватці крові Ig A на тлі корекції мексидолом та комбінацією препаратів збільшувався, тоді як у некорегованих тварин та після введення корвітину практично не змінювався. Максимальне підвищення цього показника спостерігали після застосування комбінації препаратів.

Вміст у сироватці крові Ig M на першу годину зростав тільки після застосування корвітину (у 3,8 раза,  $p < 0,01$ ), що виявилось також достовірно більшим, ніж після введення мексидолу та комбінації препаратів.

На другу годину відмічалось істотне підвищення вмісту Ig M у сироватці крові після введення комбінації препаратів (на 96,3 %,  $p < 0,001$ ), порівняно з першою годиною спостереження. Враховуючи, що даний показник суттєво збільшився й у групі нелікованих тварин, після застосування мексидолу рівень Ig M у сироватці крові виявився достовірно нижчим (на 24,9 %,  $p < 0,001$ ), після застосування корвітину продовжував залишатися істотно більшим (більше, ніж у 2 рази,  $p < 0,001$ ) і також збільшився після введення комбінації препаратів (на 49,9 %,  $p < 0,001$ ).

Вміст у сироватці крові Ig G на першу годину виявився достовірно нижчим від рівня некорегованих тварин тільки після введення мексидолу та комбінації препаратів (на 33,3 і 33,1 %,  $p < 0,01$ ). На другу годину після застосування мексидолу вміст у сироватці крові Ig G знижувався (на 5,6 %,  $p < 0,01$ , порівняно із першою годиною), після корвітину – практично не змінювався, після комбінації препаратів – зростав (на 76,4 %,  $p < 0,001$ ). Внаслідок цього, порівняно із групою некорегованих тварин, вміст у сироватці крові Ig G залишався нижчим на 37,2 % ( $p < 0,01$ ) після введення мексидолу та суттєво збільшувався після введення корвітину (на 96,8 %,  $p < 0,001$ ) та комбінації препаратів (на 17,7 %,  $p < 0,001$ ).

Порівнюючи одержаний результат з аналогічними показниками контрольної групи (табл. 4.9), можна констатувати, що, незважаючи на запропоновані методики корекції, вміст у сироватці крові ЦК та основних класів імуноглобулінів суттєво перевищував рівні контрольних тварин.

**Показники імунологічної резистентності 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+ комбі- нація преп. (n=14/11)
ЦК, ум. од.	1 год	62,5±1,9	115,3±1,5***	281,3±2,67***	116,1±1,5***
	2 год		104,0±1,2***	291,8±35,6***	146,0±2,3***
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	1 год	0,435±0,018	0,954±0,012***	1,270±0,177***	0,959±0,012***
	2 год		0,901±0,010***	1,025±0,094***	1,207±0,018***
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	1 год	0,832±0,020	1,142±0,014***	3,478±0,808**	1,148±0,014***
	2 год		1,130±0,012***	3,222±0,206***	2,254±0,034***
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	1 год	1,188±0,023	2,373±0,031***	5,723±1,134**	2,380±0,031***
	2 год		2,239±0,026***	7,022±0,282***	4,198±0,064***

Таким чином, у патогенезі ГРДС значне місце посідає розвиток імунологічних реакцій, який супроводжується вже з першої години суттєвим підвищенням вмісту в сироватці крові ЦК та Ig G. На другій годині після моделювання ГРДС збільшується також вміст у сироватці крові рівень Ig M.

В умовах корекції мексидол та комбінація препаратів зумовлюють менший рівень ЦК, Ig A і G, ніж у некорегованих тварин, тоді як корвітин сприяє вищому рівню цих показників, особливо на другу годину. На тлі усіх методів корекції вміст ЦК та досліджуваних імуноглобулінів істотно перевищує рівень контрольних тварин.

#### 4.4 Динаміка показників ендогенної інтоксикації на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому та його корекції

На тлі ГРДС вже з першої години збільшувався у сироватці крові вміст продуктів ендогенної інтоксикації МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub> та ЕП ( $p < 0,001$ ). Через 2 год вміст молекул середньої маси підвищувався, проте результат виявився статистично не достовірним стосовно попереднього терміну. Відмічалось статистично достовірне зростання ЕП (на 9,1 %,  $p < 0,001$ ) (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

#### Показники ендогенної інтоксикації в динаміці гострого респіраторного дистрес-синдрому ( $M \pm m$ )

Показник		Контроль (n=8)	ГРДС (n=8/5)	p
МСМ <sub>254</sub> , ум. од.	1 год	0,373±0,030	0,687±0,029	<0,001
	2 год		0,742±0,030	<0,001
МСМ <sub>280</sub> , ум. од.	1 год	0,379±0,034	0,706±0,028	<0,001
	2 год		0,787±0,031	<0,001
ЕП, %	1 год	42,5±0,6	83,2±1,1	<0,001
	2 год		90,8±1,4 <sup>***</sup>	<0,001

Запропоновані методи корекції (табл. 4.11) зумовлюють нижчий рівень МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub> та ЕП вже на першу годину після моделювання ГРДС. На другу годину після введення мексидолу та комбінації препаратів вміст досліджуваних продуктів ендогенної інтоксикації та ЕП статистично достовірно зменшувався, тоді як після введення корвітину, навпаки – збільшувалася концентрація МСМ<sub>254</sub> (на 33,7 %,  $p < 0,001$ ), інші показники практично не змінювалися. Найбільший ефект відмічався на другу годину після введення комбінації препаратів.

**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+ комб- нація преп. (n=14/11)
МСМ <sub>254</sub> , ум. од.	1 год	0,687±0,029	0,572±0,007 <sup>###</sup>	0,478±0,028 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,01	0,491±0,006 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	2 год	0,742±0,030	0,511±0,005 <sup>#####</sup>	0,639±0,017 <sup>#####</sup> p <sub>1</sub> <0,001	0,415±0,006 <sup>#####</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
МСМ <sub>280</sub> , ум. од.	1 год	0,706±0,028	0,618±0,008 <sup>###</sup>	0,561±0,037 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> >0,05	0,528±0,006 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	2 год	0,787±0,031	0,530±0,006 <sup>#####</sup>	0,567±0,033 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> >0,05	0,435±0,006 <sup>#####</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ЕП, %	1 год	83,2±1,1	64,0±1,2 <sup>###</sup>	58,6±2,1 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,05	60,3±2,9 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	2 год	90,8±1,4 <sup>***</sup>	55,0±0,7 <sup>#####</sup>	63,4±2,0 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> <0,01	46,0±2,6 <sup>#####</sup> p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001

При порівнянні одержаного результату використання досліджуваних методів корекції із показниками контрольної групи (табл. 4.12), встановлено, що в більшості випадків вміст продуктів ендогенної інтоксикації та ЕП перевищував рівень контролю.

**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+ комбі- нація преп. (n=14/11)
МСМ <sub>254</sub> , ум. од.	1 год	0,373±0,030	0,572±0,007 <sup>***</sup>	0,478±0,028 <sup>*</sup>	0,491±0,006 <sup>**</sup>
	2 год		0,511±0,005 <sup>***</sup>	0,639±0,017 <sup>***</sup>	0,415±0,006
МСМ <sub>280</sub> , ум. од.	1 год	0,379±0,034	0,618±0,008 <sup>***</sup>	0,561±0,037 <sup>**</sup>	0,528±0,006 <sup>***</sup>
	2 год		0,530±0,006 <sup>***</sup>	0,567±0,033 <sup>**</sup>	0,435±0,006
ЕП, %	1 год	42,5±0,6	64,0±1,2 <sup>***</sup>	58,6±2,1 <sup>***</sup>	60,3±2,9 <sup>***</sup>
	2 год		55,0±0,7 <sup>***</sup>	63,4±2,0 <sup>***</sup>	46,0±2,6

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 у сироватці крові МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub> та ЕП. На другу годину рівень фракцій молекул середньої маси не змінюється, в той час як ЕП істотно зростає.

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 МСМ<sub>254</sub> 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.

На основі проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. У патогенезі ГРДС значну роль відіграє ініціація ПОЛ. На першу і другу години після моделювання ГРДС вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ істотно перевищує контроль. Комбінація препаратів зумовлює виражений ефект на першу годину після моделювання ГРДС за вмістом первинних продуктів ПОЛ. Усі запропоновані методи сприяють зниженню вмісту вторинних продуктів ПОЛ, причому найвищий ефект відмічається після застосування мексидолу.

2. На тлі ГРДС показники антиоксидантного захисту змінюються фазово, що, очевидно, відображає адаптаційну перебудову антиоксидантних систем організму в умовах патологічного процесу. Активність СОД на першу годину знижується, далі повертається до рівня контрольної групи, активність каталази відразу стає високою, як на першу, так і на другу години, вміст GSH спочатку навіть дещо збільшується, проте на другу годину достовірно зменшується, вміст ЦП наростає на першу та другу години. В умовах корекції більшість показників АОЗ на першу годину після моделювання ГРДС практично не змінюються. На другу годину активність СОД і КТ та вміст у сироватці крові ЦП є нижчими від рівня некорегованих тварин, а вміст GSH – вищим на тлі застосування мексидолу та комбінації препаратів. Незалежно від методу корекції, показники антиоксидантного захисту істотно відрізняються від контролю: СОД і GSH в бік зниження, каталаза та ЦП – у бік зростання.

3. У патогенезі ГРДС значне місце посідає розвиток імунологічних реакцій, який супроводжується, вже з першої години, суттєвим підвищенням вмісту в сироватці крові ЦК та Ig G. На другій годині після моделювання ГРДС збільшується також вміст у сироватці крові Ig M. В умовах корекції мексидол та комбінація препаратів зумовлюють менший рівень ЦК, Ig A і G, ніж у некорегованих тварин, тоді як корвітин сприяє вищому рівневі цих показників, особливо на другу годину. На тлі використання усіх методів корекції вміст ЦК

та досліджуваних імуноглобулінів істотно перевищує рівень контрольних тварин.

4. Вже через 1 год після моделювання ГРДС відмічається статистично достовірне зростання вмісту у сироватці крові продуктів ендогенної інтоксикації (МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub>) та ЕП. На другу годину рівень фракцій молекул середньої маси не змінюється, тоді як ЕП істотно зростає. Досліджувані методи корекції зумовлюють вірогідно нижчий рівень показників ендогенної інтоксикації в усі терміни спостереження. Привертає увагу той факт, що після використання корвітину на другу годину вміст МСМ<sub>254</sub> зростає, інші показники не змінюються, тоді як після мексидолу та комбінації препаратів досліджувані показники знижуються, що приводить до їх нормалізації.

Наведені у розділі 4 результати опубліковані у працях автора [284, 285].

## РОЗДІЛ 5

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ЛЕГЕНЯХ, СЕРЦІ ТА ПЕЧІНЦІ ТВАРИН  
ПРИ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ

5.1 Морфометрична характеристика сегментарних бронхів при гострому респіраторному дистрес-синдромі

Отримані морфометричні параметри сегментарних бронхів контрольної групи тварин та щурів із експериментальним ГРДС на 1 та 2 год наведені у таблицях 5.1 і 5.2.

Таблиця 5.1

**Морфометрична характеристика неуражених сегментарних бронхів  
дослідних тварин (M±m)**

Показник	Отримані величини
Висота епітеліоцитів, мкм	19,70±0,24
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	5,40±0,06
Ядерно-цитоплазматичні відношення	0,0750±0,0009
Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів, %	2,20±0,03

Таблиця 5.2

**Морфометрична характеристика змін у сегментарних бронхах дослідних  
тварин при експериментальному ГРДС (M±m)**

Показник	Групи спостереження	
	ГРДС, 1 год	ГРДС, 2 год
Висота епітеліоцитів, мкм	20,90±0,27*	22,50±0,30***
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	5,60±0,07*	5,90±0,07**
Ядерно-цитоплазматичні відношення	0,0710±0,0008*	0,0702±0,0007**
Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів, %	33,60±0,42***	66,70±0,93***

Примітка. Зірочкою позначені величини, які достовірно відрізняються від аналогічних контрольних (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).



У результаті всебічного аналізу представлених морфометричних параметрів легень встановлено, що при змодельованій патології (ГРДС) вони суттєво змінювалися. Так, висота епітеліоцитів сегментарних бронхів при змодельованому ГРДС на 1 год збільшилася з  $(19,70 \pm 0,24)$  до  $(20,90 \pm 0,27)$  мкм, тобто на 6,1 %. Варто також зазначити, що між наведеними морфометричними параметрами виявлена статистично достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця. Діаметр ядер епітеліоцитів при цьому достовірно ( $p < 0,05$ ) зріс з  $(5,40 \pm 0,06)$  до  $(5,60 \pm 0,07)$  мкм, тобто на 3,7 %. Нерівномірне збільшення в умовах досліджуваного експерименту цитоплазми та ядер епітеліоцитів сегментарних бронхів призводило до порушення в них співвідношень між ядром та цитоплазмою. Так, ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах неуражених бронхів дорівнювали  $(0,0750 \pm 0,0009)$ , а при експериментальному ГРДС на 1 год –  $(0,0710 \pm 0,0008)$ . Остання цифрова величина виявилася меншою за попередню на 5,3 % і достовірно ( $p < 0,05$ ) від неї відрізнялася. Відносний об'єм ушкоджених епітеліоцитів сегментарних бронхів при експериментальному ГРДС на 1 год збільшився у 15,27 раз.

Досліджувані морфометричні параметри при експериментальному ГРДС на 2 год змінювалися більшою мірою. Так, висота епітеліоцитів сегментарних бронхів в умовах досліджуваної патології зросла з  $(19,70 \pm 0,24)$  до  $(22,50 \pm 0,30)$ , тобто на 14,2 %. Необхідно зазначити, що наведені морфометричні параметри статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялися між собою. Діаметри ядер досліджуваних клітин при цьому достовірно ( $p < 0,01$ ) зросли з  $(5,40 \pm 0,06)$  до  $(5,90 \pm 0,07)$  мкм. Встановлене збільшення склало 9,2 %. Ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах сегментарних бронхів при експериментальному ГРДС на 2 год склали  $(0,0702 \pm 0,0007)$ . Ця цифрова величина достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізнялася від аналогічної контрольної  $(0,0750 \pm 0,0009)$  і вияви-

лася меншою за неї на 6,4 %. Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів сегментарних бронхів при експериментальному ГРДС дорівнював  $(66,70 \pm 0,93) \%$ , тобто перевищував аналогічний контрольний  $(2,20 \pm 0,03) \%$  у 30,3 раза.

Аналіз отриманих морфометричних параметрів свідчить, що найбільш виражені альтеративні явища у сегментарних бронхах відбуваються при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту.

При світлооптичному дослідженні у стінці сегментарних бронхів виявлено виражені альтеративні (дистрофія, некробіоз, набряк строми, десквамація епітеліоцитів) та судинні розлади при експериментальному ГРДС на 1 год. При експериментальному ГРДС на 2 год вказані вище процеси були виражені більшою мірою і у стінці бронха з'являлися лімфоїдно-гістіоїдні інфільтрати (рис. 5.1, 5.2).

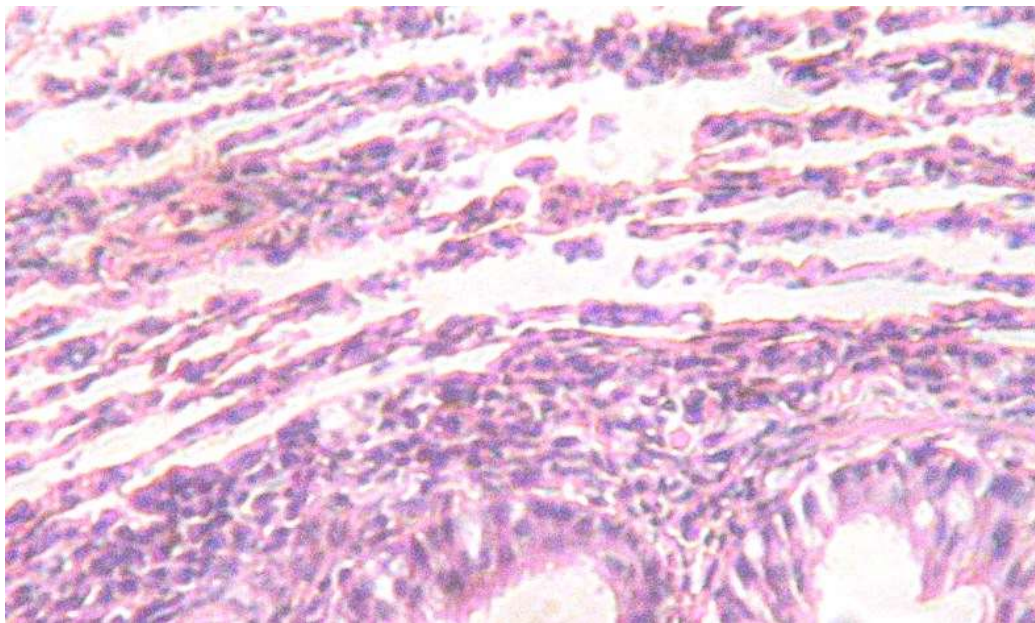


Рис. 5.1. Виражений набряк, дистрофічні та некробіотичні процеси в стінці сегментарного бронха білого щура при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Зб.: x 125.

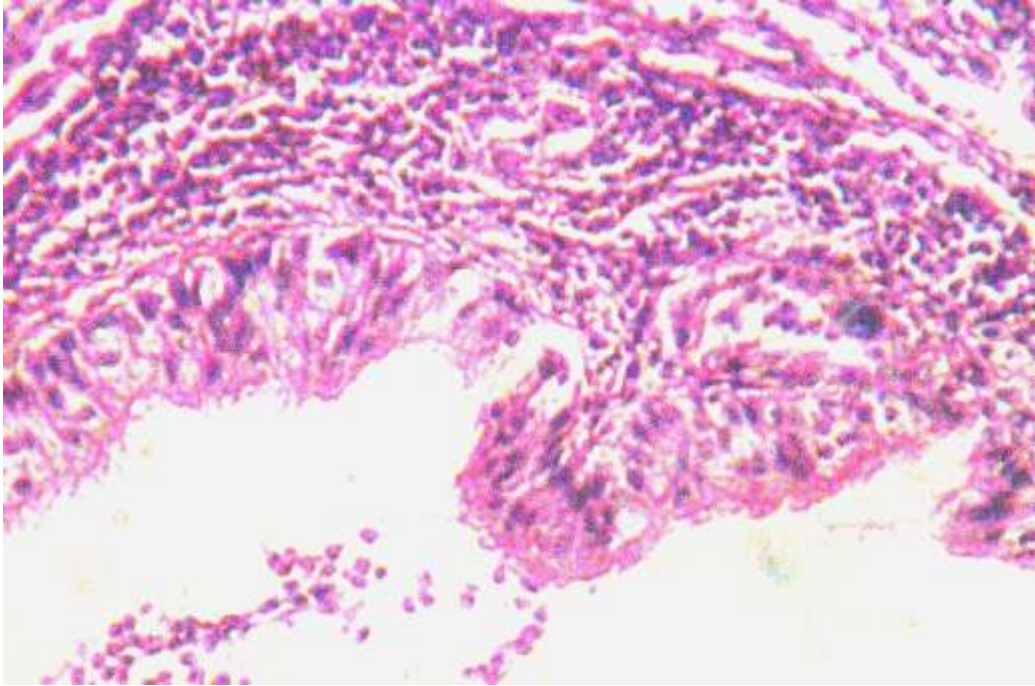


Рис. 5.2. Виражений набряк, дистрофічні, некробіотичні та інфільтративні процеси в стінці сегментарного бронха білого щура при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Зб.: x 125.

Гістологічно в мікропрепаратах легень дослідних щурів виявляли стромальний набряк, руйнування альвеол, спазм капілярів, розширення венозного русла, місцями спостерігали емфізематозно розширені альвеоли, а також явища констриктивного бронхіоліту. Подекуди спостерігали розширені альвеолярні ходи та потовщення міжальвеолярних перегородок. Просвіт деяких альвеол був заповнений еритроцитами, десквамованим альвеолярним епітелієм, альвеолярними макрофагами та серозним вмістом. Виявлені морфологічні зміни в легенях домінували при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту (рис. 5.3, 5.4).

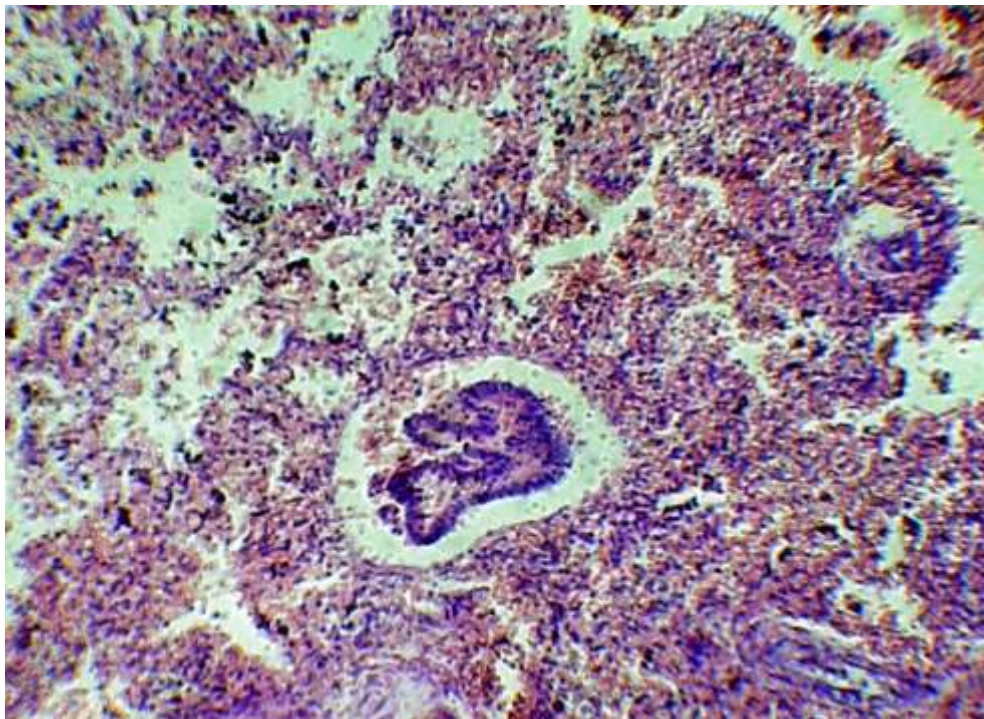


Рис. 5.3. набряк, деструктивні та інфільтративні процеси в легенях білого щура при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Зб.: x 100.

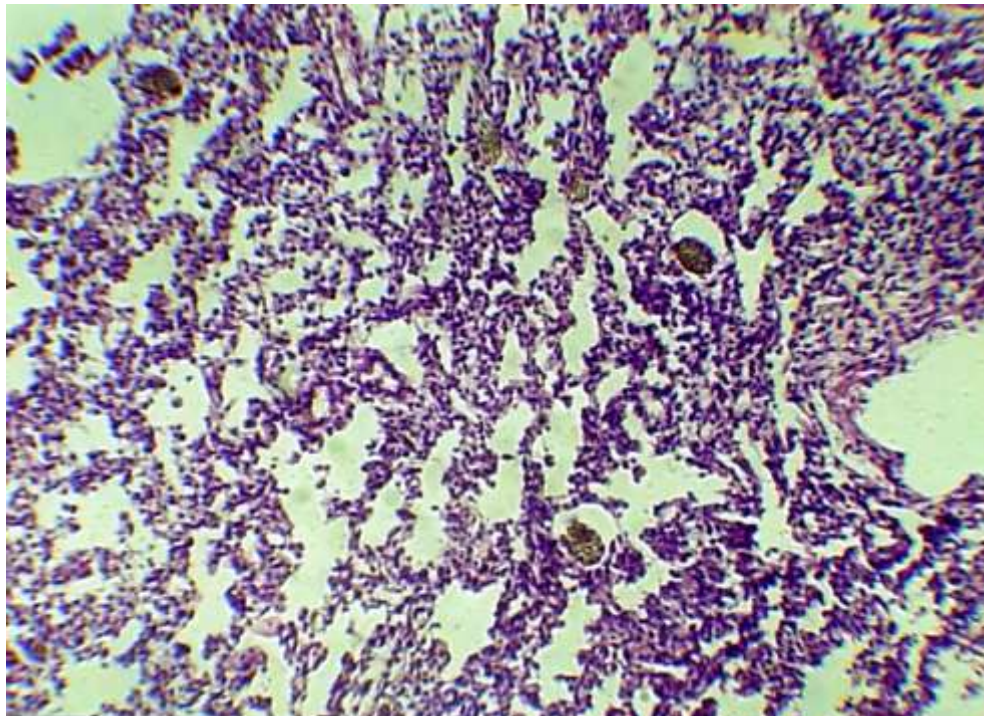


Рис. 5.4. Виразений набряк, деструктивні, інфільтративні процеси та судинні розлади в легенях білого щура при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Зб.: x 100.

## 5.2 Морфометрична характеристика печінки при гострому респіраторному дистрес-синдромі

Морфометричним дослідженням печінки встановлено, що при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту діаметр гепатоцитів збільшився з  $(12,75 \pm 0,12)$  до  $(13,50 \pm 0,15)$  мкм, тобто на 5,88 %. Необхідно зазначити, що наведені вище морфометричні параметри достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялися (табл. 5.3). Діаметр ядер досліджуваних паренхіматозних клітин достовірно ( $p < 0,05$ ) зріс з  $(3,42 \pm 0,03)$  до  $(3,55 \pm 0,04)$  мкм, тобто на 3,8 %. Ядерно-цитоплазматичні відношення в гепатоцитах у змодельованих експериментальних умовах зменшувалися з  $(0,0710 \pm 0,0007)$  до  $(0,0690 \pm 0,0006)$ . Між цими цифровими величинами виявлена достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця. Варто також вказати, що останній морфометричний параметр знизився на 2,8 %, порівнянно з аналогічним попереднім. Виявлені зміни ядерно-цитоплазматичних відношень свідчили про порушення структурно-клітинного гомеостазу в гепатоцитах на 1 год експерименту. Відносний об'єм паренхіми в даних умовах експерименту незначно зменшився, з  $(80,30 \pm 2,70)$  до  $(79,10 \pm 2,40)$  %, а відносний об'єм стромы достовірно ( $p < 0,05$ ) зріс, з  $(19,70 \pm 0,24)$  до  $(20,90 \pm 0,24)$  %. При експериментальному ГРДС на 1 год виявлено порушення стромально-паренхіматозних відношень у печінці. Так, у контрольних спостереженнях названий морфометричний параметр дорівнював  $(0,245 \pm 0,003)$ , а в експерименті на 1 год –  $(0,264 \pm 0,004)$ . Встановлено, що останній морфометричний параметр в умовах змодельованого експерименту зріс на 7,75 % і достовірно відрізнявся ( $p < 0,05$ ) від аналогічного контрольного показника. Відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів в експерименті на 1 год зріс з  $(2,10 \pm 0,3)$  до  $(21,40 \pm 0,24)$  %, тобто у 10,2 раза.

Досліджувані морфометричні параметри печінки при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту виявилися зміненими більшою мірою, порівняно з аналогічними показниками попередньої групи спостережень (табл. 5.3). Так, діаметр гепатоцитів у змодельованих патологічних умовах суттєво ( $p < 0,001$ ) зріс – на 12,15 %, а діаметр ядер гепатоцитів – на 5,26 %.

**Морфометрична характеристика печінки дослідних тварин (M±m)**

Показник	Група спостереження		
	Контрольна	ГРДС на 1 год	ГРДС на 2 год
Діаметр гепатоцитів, мкм	12,75±0,12	13,50±0,15*	14,30±0,18***
Діаметр ядер гепатоцитів, мкм	3,42±0,03	3,55±0,04*	3,60±0,04**
Ядерно-цитоплазматичні відношення в гепатоцитах	0,0710±0,0007	0,0690±0,0006*	0,0640±0,0004***
Відносний об'єм паренхіми, %	80,30±2,70	79,10±2,40	77,90±2,10
Відносний об'єм строми, %	19,70±0,24	20,90±0,24*	22,10±0,24***
Стромально-паренхіматозні відношення	0,245±0,003	0,264±0,004*	0,284±0,003***
Відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів, %	2,10±0,3	21,40±0,24***	43,20±0,36***

Примітка. Зірочкою позначені величини, які достовірно відрізняються від контрольних (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

Ядерно-цитоплазматичні відношення в гепатоцитах при цьому зменшилися з (0,0710±0,0007) до (0,0640±0,0004), тобто на 9,8 %. Варто також вказати, що наведені морфометричні параметри між собою достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялися.

Відносний об'єм паренхіми при цьому зменшився з (80,30±2,70) до (77,90±2,10), а відносний об'єм строми збільшився з (19,70±0,24) до (22,10±0,24) %, тобто на 2,4 %. Стромально-паренхіматозні відношення в печінці зросли в умовах експерименту з (0,245±0,003) до (0,284±0,003), тобто на 15,9 %. Відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів при цьому збільшився у 20,57 раза.

При світлооптичному дослідженні мікропрепаратів печінки білих щурів з експериментальним ГРДС на 1 год експерименту виявлено стромальний набряк, дистрофію гепатоцитів, дисконкомплексацію печінкових балок, осередки стеатозу печінки (рис. 5.5). При експериментальному ГРДС на 2 год експерименту дистрофія печінки була вираженою більше, збільшувалася кількість дистрофічно та некротично змінених паренхіматозних клітин досліджуваного органа. При забарвленні мікропрепаратів печінки суданом – III в окремих гепатоцитах спостерігалися мікро- та макровакуолі жиру, які були забарвлені у коричневий колір (рис. 5.6). Спостерігалось також порушення структури печінки в результаті набряку строми, дистрофії та некробіотичних змін гепатоцитів. Описані структурні зміни в печінці домінували при ГРДС на 2 год експерименту (рис. 5.7, 5.8).

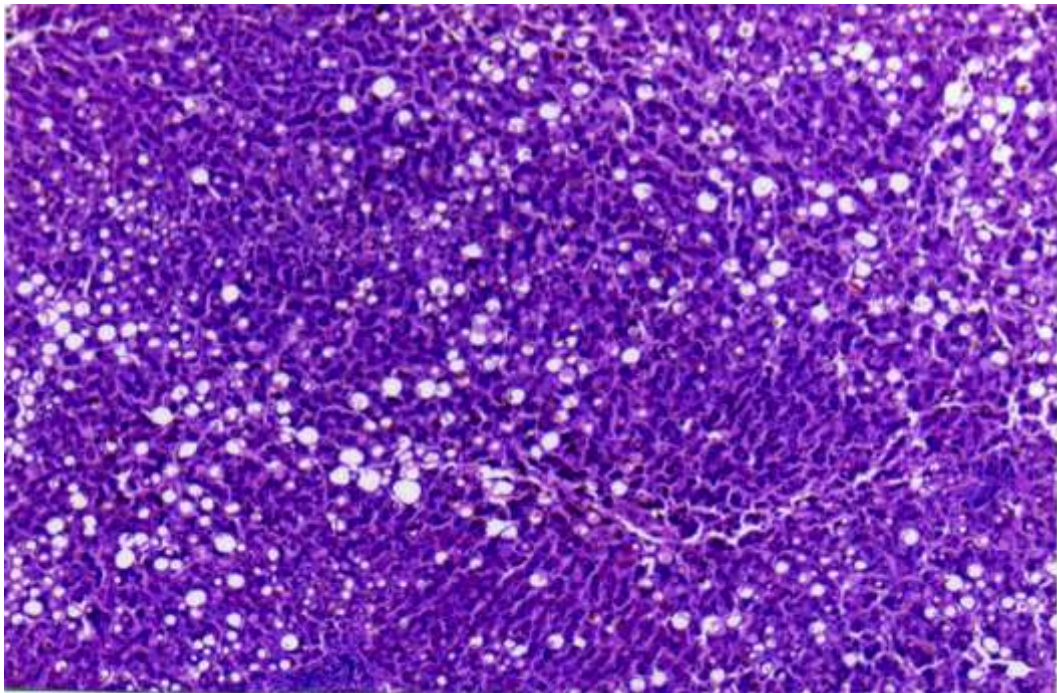


Рис. 5.5. Помірно виражений набряк, стеатоз печінки білих щурів при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Зб.: x 70.

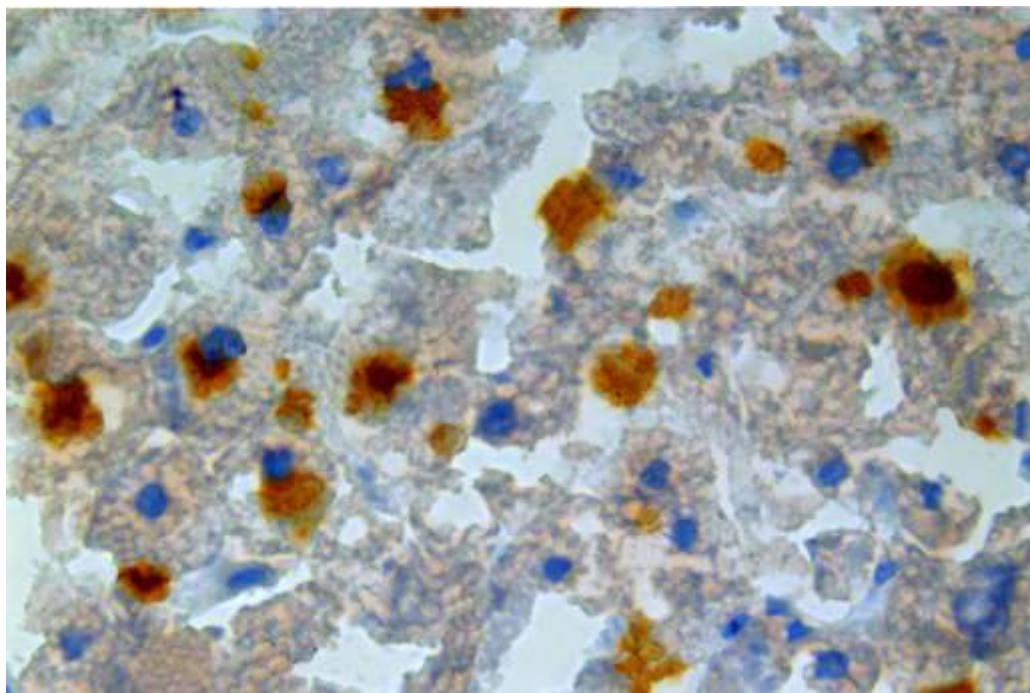


Рис. 5.6. набряк, дистрофія гепатоцитів, мікро- та макровакуолі жиру в печінці на 2 год експерименту. Забарвлення суданом – III. Зб.: x 400.

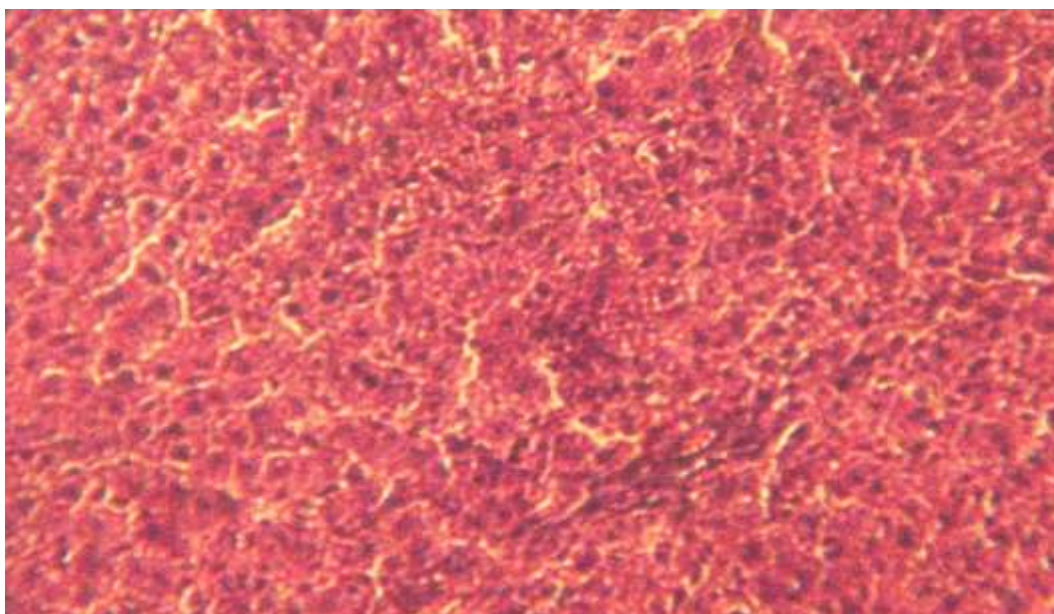


Рис. 5.7. набряк, дистрофічні та некробіотичні зміни у печінці білого щура при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Зб.: x 100.



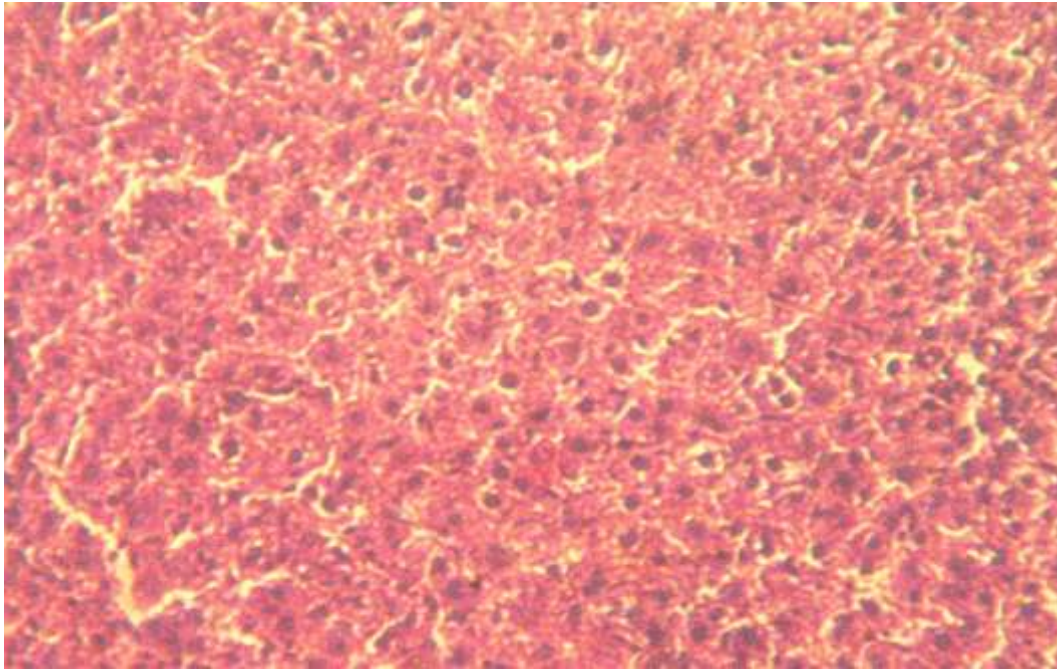


Рис. 5.8. набряк строми, осередки дистрофії та некробіозу гепатоцитів у печінці білого щура при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Зб.: x 100.

### 5.3 Морфометрична характеристика міокарда при гострому респіраторному дистрес-синдромі

Морфометричним дослідженням міокарда встановлено, що при експериментальному ГРДС на 1 год збільшувався діаметр кардіоміоцитів, з  $(14,70 \pm 0,21)$  до  $(15,90 \pm 0,15)$  мкм (табл. 5.4). Наведені морфометричні показники між собою достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізнялися і при цьому останній морфометричний параметр перевищував попередній на 8,1 %. Діаметр ядер кардіоміоцитів в умовах змодельованого експерименту достовірно ( $p < 0,05$ ) зріс з  $(5,45 \pm 0,11)$  до  $(5,95 \pm 0,12)$  мкм, тобто на 9,17 %. Ядерно-цитоплазматичні відношення в кардіоміоцитах при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту зросли з  $(0,137 \pm 0,002)$  до  $(0,140 \pm 0,003)$ , тобто на 2,1 %. В даних експериментальних умовах істотно змінювалися стромально-кардіоміоцитарні відношення в міокарді. Так, в неушкодженому лівому шлуночку названий морфометричний

параметр дорівнював  $(0,175 \pm 0,003)$ , а в експерименті на 1 год –  $(0,190 \pm 0,003)$ . Останній морфометричний параметр перевищував попередній на 8,57 %.

Таблиця 5.4

**Морфометрична характеристика міокарда лівого шлуночка ( $M \pm m$ )**

Показник	Група спостереження		
	Контрольна	ГРДС, 1 год	ГРДС, 2 год
Діаметр кардіоміоцитів, мкм	$14,70 \pm 0,21$	$15,90 \pm 0,15^{**}$	$18,30 \pm 0,24^{***}$
Діаметр ядер кардіоміоцитів, мкм	$5,45 \pm 0,11$	$5,95 \pm 0,12^*$	$6,18 \pm 0,07^{***}$
Ядерно-цитоплазматичні відношення в кардіоміоцитах	$0,137 \pm 0,002$	$0,140 \pm 0,003$	$0,114 \pm 0,001^{***}$
Стромально-кардіоміоцитарні відношення	$0,175 \pm 0,003$	$0,190 \pm 0,003^*$	$0,315 \pm 0,004^{***}$
Капілярно-кардіоміоцитарні відношення	$0,0620 \pm 0,0009$	$0,0570 \pm 0,0009$ *	$0,0510 \pm 0,0009^*$
Відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів, %	$2,30 \pm 0,03$	$20,90 \pm 0,24^{***}$	$35,50 \pm 0,36^{***}$

Примітка. Зірочкою позначені величини, які достовірно відрізняються від контрольних (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

Необхідно зазначити, що між наведеними морфометричними параметрами виявлена статистично достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця.

Капілярно-кардіоміоцитарні відношення в умовах змодельованої патології також змінювалися. При цьому вони зменшилися з  $(0,0620 \pm 0,0009)$  до  $(0,0570 \pm 0,0009)$ , тобто на 8,06 %. Отримані дані свідчили про погіршення кровопостачання міокарда, тобто між капілярно-кардіоміоцитарними відношеннями неушкодженого серця і аналогічним морфометричним параметром при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту існує суттєва ( $p < 0,05$ )

різниця. Проведеними морфометричними дослідженнями встановлено, що при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту в міокарді виникали суттєві альтеративні процеси. Вказане вище підтверджувалося істотним збільшенням в умовах змодельованої патології відносного об'єму ушкоджених кардіоміоцитів. При цьому названий морфометричний параметр зріс з  $(2,30 \pm 0,03)$  до  $(20,90 \pm 0,24)$  %, тобто у 9,08 раза.

Досліджувані морфометричні параметри міокарда при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту змінювались більшою мірою. Так, діаметр кардіоміоцитів у досліджуваній групі дорівнював  $(18,30 \pm 0,24)$  мкм. Цей морфометричний параметр достовірно зріс ( $p < 0,001$ ) на 24,48 % порівняно з аналогічним контрольним ( $(14,70 \pm 0,21)$  мкм) і також на 15 % перевищував такий же показник попередньої групи тварин. Діаметри ядер кардіоміоцитів в умовах досліджуваного експерименту дорівнювали  $(6,18 \pm 0,07)$  мкм. Даний морфометричний параметр на 13,4 % виявився більшим від аналогічного контрольного ( $(5,45 \pm 0,11)$  мкм) і на 3,86 % – від аналогічного показника попередньої групи ( $(5,95 \pm 0,12)$  мкм). В даних експериментальних умовах істотно змінювались ядерно-цитоплазматичні відношення в кардіоміоцитах: з  $(0,137 \pm 0,002)$  мкм (контрольна група) до  $(0,114 \pm 0,001)$  мкм при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту. Зниження наведених показників склало 16,8 %. Між наведеними морфометричними параметрами виявлена достовірна ( $p < 0,001$ ) різниця. Виражені зміни співвідношень між просторовими характеристиками цитоплазми та ядер кардіоміоцитів свідчили про істотні порушення клітинно-структурного гомеостазу.

Стромально-кардіоміоцитарні відношення в міокарді при змодельованій патології збільшилися з  $(0,175 \pm 0,003)$  до  $(0,315 \pm 0,004)$ , тобто у 1,8 раза. Варто вказати, що ці цифрові величини між собою суттєво ( $p < 0,001$ ) відрізнялися. При цьому останній морфометричний параметр перевищував попередній при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту у 1,65 раза. Виявлене

свідчило про збільшення стромальних елементів в міокарді, що можна пояснити вираженим набряком строми, який виявлявся світлооптично. Капілярно-кардіоміоцитарні відношення в міокарді при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшувалися з  $(0,0620 \pm 0,0009)$  до  $(0,0510 \pm 0,0009)$ , тобто на 17,7 %. Відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів при цьому зріс з  $(2,30 \pm 0,03)$  до  $(35,50 \pm 0,36)$ , тобто у 15,4 раза.

При світлооптичному вивченні препаратів міокарда в умовах змодельованої патології виявлялися дистрофічні та некробіотичні зміни кардіоміоцитів, виражений стромальний та перивазальний набряк, судинні розлади (рис. 5.9, 5.10). Домінували виявлені зміни при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту (рис. 5.11).

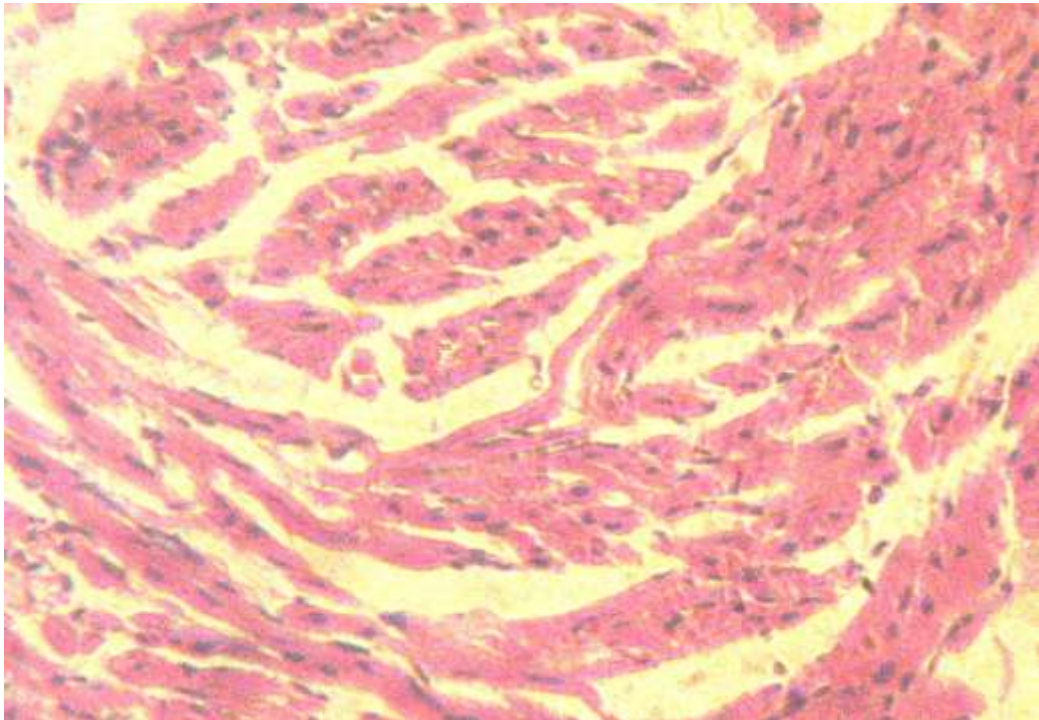


Рис. 5.9. Виражений набряк строми, осередки дистрофії кардіоміоцитів у серці білого щура при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Зб.: x 125.

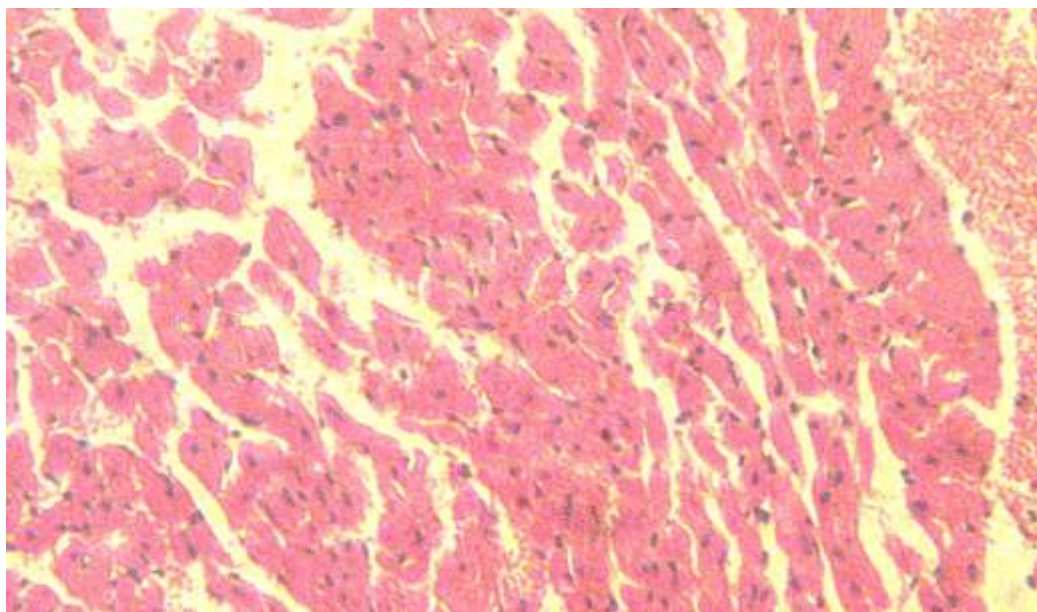


Рис. 5.10. набряк строми, дистрофія кардіоміоцитів, судинні розлади в серці білого щура при експериментальному ГРДС на 1 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Зб.: x 125.

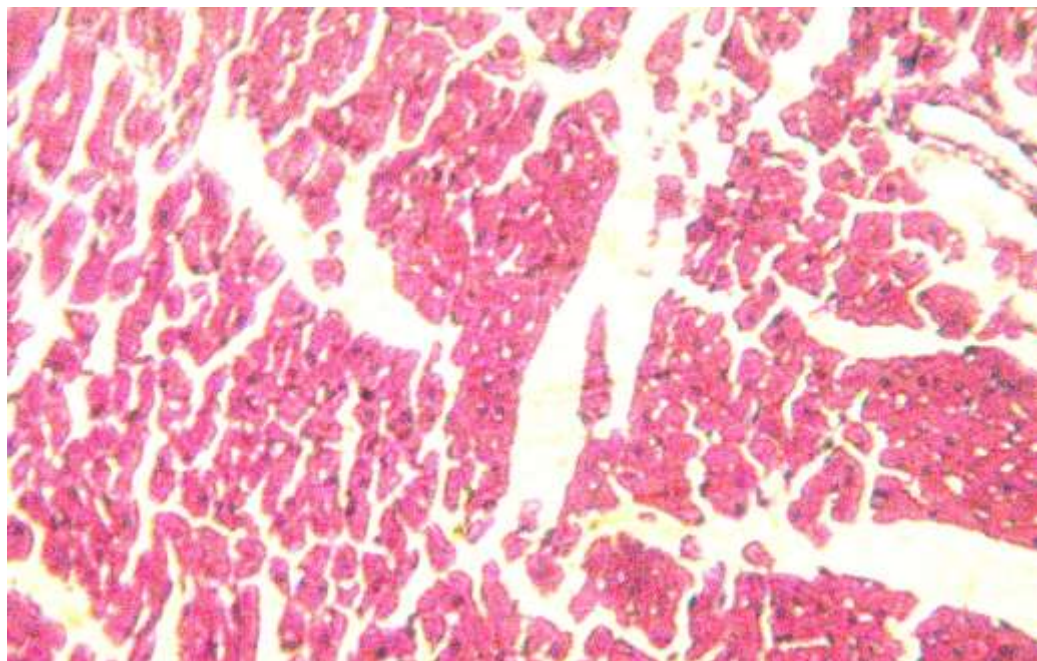


Рис. 5.11. Виражені дистрофічні та некробіотичні зміни кардіоміоцитів, стромальний та перивазальний набряк у серці білого щура при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном – еозином. Зб.: x 125.

На основі проведених досліджень із вивчення закономірностей патоморфогенезу органів при експериментальному ГРДС можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Комплексом морфологічних та морфометричних методів виявлено, що при експериментальному ГРДС суттєвої структурної перебудови зазнавали сегментарні бронхи, яка характеризувалася збільшенням просторових характеристик епітеліоцитів, їх ядер, порушенням ядерно-цитоплазматичних відношень в епітеліоцитах, суттєвим зростанням відносного об'єму ушкоджених епітеліоцитів. Домінували виявлені структурні зміни при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту, при якому відносний об'єм ушкоджених епітеліоцитів дорівнював  $(66,70 \pm 0,93) \%$ .

2. Морфометрично при експериментальному ГРДС у печінці виявлено збільшення діаметрів гепатоцитів, їх ядер, порушення ядерно-цитоплазматичних відношень, зростання відносного об'єму строми, стромально-паренхіматозних відношень та відносного об'єму ушкоджених гепатоцитів. При експериментальному ГРДС на 2 год експерименту відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів дорівнював  $(43,20 \pm 0,36) \%$ .

3. У серцевому м'язі при експериментальному ГРДС виявлено дистрофічні, некробіотичні зміни кардіоміоцитів та сполучнотканинних структур, виражені судинні розлади. При експериментальному ГРДС на 2 год експерименту в кардіоміоцитах істотно змінювалися ядерно-цитоплазматичні відношення, стромально-кардіоміоцитарні відношення зросли у 1,8 раза, капілярно-кардіоміоцитарні відношення зменшилися на 17,7 %, а відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів збільшився у 15,4 раза, порівняно з контрольними спостереженнями.

Наведені у розділі результати опубліковані у працях [286, 287].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

ГРДС є частим супутником захворювань багатьох органів і систем, які досягають кінцевого ступеня розвитку. Вірусна епідемія останніх років, яка супроводжувалася швидким ураженням легеневої тканини з розвитком ГРДС і значною летальністю, спонукає до поглибленого пошуку патогенетичних механізмів розвитку цього патологічного процесу та розробки на їх основі ефективних шляхів профілактики і корекції недуги.

Як свідчать дані багатьох авторів, у патогенезі ГРДС першочерговими відхиленнями є порушення легеневого газообміну. Це зумовлено пошкодженням альвеоло-капілярної мембрани та збільшенням її проникності, що відбувається безпосередньо внаслідок дії патологічного чинника, наприклад мікробів, вірусів чи аспіраційного потрапляння соляної кислоти [288–291] або опосередковано, через вплив медіаторів запалення (IL1, 6, 8, 12 та ін.), в умовах розвитку системної реакції організму на запалення, що має місце на тлі, наприклад, політравми, сепсису, гострого панкреатиту тощо [12–15, 17].

Незважаючи на різні етіологічні чинники, кінцевим наслідком їхнього впливу є підвищення проникності альвеоло-капілярного бар'єру [29], що зумовлено пошкодженням ендотелію і підвищенням проникності капілярів. У результаті цього респіраторні відділи легень наповнюються багатим на білок ексудатом, який інактивує сурфактант, з наступним розвитком набряку легень і дихальної недостатності [87, 88].

Тому першочерговим завданням нашої роботи стало вивчення особливостей розвитку кисневого дисбалансу у лабораторних тварин (білі щури) із ГРДС, індукованим інтратрахеальним введенням соляної кислоти.

Всі процедури виконували в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг/кг). Через 2 год розвитку досліджуваної патології за розробленим нами оригінальним методом [259] забирали артеріальну та венозну кров, яка

протягом перших 20 хв проходила дослідження на аналізаторі “ЭЦ-60Э”. Крім визначення газового складу крові, пристрій дозволяв встановити показники кислотно-лужного балансу. Забір крові здійснювався у тварин на 2 год експерименту.

Результати досліджень показали, що показники насичення крові киснем (напруження, SAT,  $O_2CT$ ) в артеріальній крові тварин з ГРДС виявилися істотно нижчими, ніж у здорових. Привертає увагу той факт, що й у венозній крові показники насичення крові киснем теж були меншими. Це означає, що організм в умовах дефіциту надходження кисню більш інтенсивно споживає залишок кисню, який є в артеріальній крові. Цьому сприяє відомий феномен, який яскраво підтвердився у нашій роботі – зменшення ступеня насичення гемоглобіну киснем. В умовах закислення середовища крива дисоціації оксигемоглобіну зміщується вправо, що зменшує спорідненість кисню до гемоглобіну і сприяє віддаванню кисню у тканини [292, 293].

Незважаючи на це, артеріо-венозна різниця за напруженням кисню (показник  $RO_2$ ) та його об'ємним вмістом (показник  $RO_2CT$ ) у групі уражених тварин виявилися значно нижчими, ніж у контрольних. Ці два показники можна рекомендувати як додаткові критерії оцінки ГРДС та його динаміки.

Кількість еритроцитів в артеріальній крові тварин з ГРДС суттєво не відрізнялася від аналогічного показника контрольної групи. Проте даний показник у венозній крові виявився суттєво нижчим, ніж в артеріальній, як у тварин з ГРДС, так і в контрольній групі. Відмінності між групами за цими показниками виявилися статистично недостовірними. Нижчим у венозній крові обох порівнюваних груп виявився й вміст гемоглобіну. У доступній літературі ми не знайшли пояснення цьому феномену, що вимагає подальшого дослідження.

Оскільки показники насичення артеріальної крові киснем на тлі ГРДС були меншими, порівняно із контролем, то й, відповідно, у цій групі збільшувався альвеолярно-артеріальний градієнт за киснем (показник  $AaDO_2$ ). Цей показник додатково підтверджує зменшення ступеня насичення крові киснем в



умовах ГРДС. Разом з тим, привертає увагу той факт, що у фізіологічних умовах  $AaDO_2$  венозної крові суттєво зростає, вказуючи на інтенсивне захоплення кисню тканинами. Водночас на тлі ГРДС цей показник змінювався мало, що, очевидно, свідчить про порушення обмінних процесів на рівні тканин організму. Інертність відхилень даного показника між артеріальною та венозною кров'ю на тлі ГРДС спонукала до розрахунку венозно-артеріальної різниці градієнта за показником  $AaDO_2$ . Результати показали, що в умовах патології він значно знижується ( $RAaDO_2$ ) і може бути використаний як додатковий критерій діагностики та оцінки перебігу ГРДС при можливості забору окремо артеріальної та венозної крові.

Відповідно до величини  $AaDO_2$  змінювався й  $RI$ . Цей показник на тлі розвитку ГРДС був істотно вищим як в артеріальній, так і у венозній крові й додатково свідчив про порушення надходження кисню з альвеол у кров [283].

Наведені результати відповідають існуючим положенням про відхилення, які виникають на тлі розвитку ГРДС [288-291], що вказує на адекватність моделі, коректність її виконання, ефективний метод забору артеріальної та венозної крові.

На основі одержаних результатів був сформульований висновок: застосування інтратрахеального введення 0,1 Н розчину соляної кислоти у дозі 2 мл/кг через 2 год супроводжується сукупністю відхилень, характерних для гострого респіраторного дистрес-синдрому: зростає напруження  $CO_2$  в артеріальній крові та його загальний вміст в артеріальній та венозній крові, значно знижуються показники насичення крові киснем (напруження, сатурація та об'ємний вміст) та параметри ефективності оксигенації (альвеоло-артеріальна різниця за киснем та респіраторний індекс).

На основі проведених досліджень було сформульовано перших два висновки:

1. Показники насичення крові киснем, а саме – напруження кисню, насичення гемоглобіну киснем та вміст кисню в артеріальній крові у тварин з

гострим респіраторним дистрес-синдромом значно знижуються (відповідно на 59,0, 37,1 і 41,9 %,  $p < 0,001$ ). Внаслідок цього нижчими стають венозно-артеріальна різниця за напруженням кисню та його вмістом (відповідно на 74,6 і 41,1 %,  $p < 0,001$ ), що може додатково застосовуватися для оцінки тяжкості стану на тлі досліджуваної патології.

2. На тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому порівняно із контрольною групою суттєво зростає альвеолярно-артеріальний градієнт за киснем артеріальної крові (у 4,4 рази,  $p < 0,001$ ), згладжується існуюча відмінність між артеріальною та венозною кров'ю, що спонукало до розрахунку нового показника венозно-артеріальної різниці альвеолярно-артеріального градієнта за киснем, який в умовах патології ставав меншим на 80,8 % ( $p < 0,001$ ). Аналогічно меншим в умовах гострого респіраторного дистрес-синдрому вийвився й респіраторний індекс артеріальної та венозної крові.

Порушення дифузії газів на тлі ГРДС торкнулося не тільки кисню, але й вуглекислоти. У тварин з ГРДС, порівняно із контрольною групою, в артеріальній крові статистично достовірно більшими були напруження  $\text{CO}_2$  і показник  $\text{TCO}_2$ . Це означає, що в умовах ураження легень знижується їх спроможність видаляти вуглекислий газ із венозної крові. У венозній крові контрольної групи тварин рівень цих показників достовірно збільшувався, що є свідченням природного накопичення вуглекислоти внаслідок обмінних процесів [292–294]. Водночас у венозній крові тварин з ГРДС величина досліджуваних показників практично не відрізнялася від аналогічних артеріальної. Цей факт дозволяє припустити, що на тлі ГРДС завдяки порушенню дифузії газів насичення крові  $\text{CO}_2$  стає максимальним. При цьому, очевидно, вуглекислота накопичується у тканинах і впливає на перебіг обмінних реакцій [130, 295–297].

Інертність відхилень величини  $\text{CO}_2$  між артеріальною та венозною кров'ю тварин з ГРДС, порівняно із здоровими тваринами, навело на думку щодо можливості застосування додаткових критеріїв діагностики ГРДС та його перебігу – венозно-артеріальної різниці за напруженням  $\text{CO}_2$  ( $\text{RCO}_2$ ) та вмістом

загального  $\text{CO}_2$  ( $\text{RtCO}_2$ ). Як з'ясувалося, у тварин з ГРДС ці показники були значно нижчими при більшій вірогідності відмінностей, що вказує на високу їх чутливість і діагностичну цінність при умові забору артеріальної та венозної крові.

На основі цих даних був сформульований третій висновок: у тварин з гострим респіраторним дистрес-синдромом, порівняно із контрольною групою, в артеріальній крові статистично достовірно більшими є напруження і вміст загального вуглекислого газу (відповідно на 28,5 і 16,0 %,  $p < 0,05$ ), у венозній крові вміст загального вуглекислого газу стає меншим. В уражених тварин втрачається відмінність між артеріальною та венозною кров'ю за величинами напруження і вмісту загального вуглекислого газу внаслідок чого істотно знижується їх венозно-артеріальна різниця відповідно на 64,9 % ( $p < 0,001$ ) і на 95,7 % ( $p < 0,01$ ), що дозволяє рекомендувати ці показники як додаткові критерії для оцінки тяжкості стану в умовах даної патології.

Враховуючи значну роль в патогенезі ГРДС процесів гіпоксії було вивчено вплив ГРДС на інтенсивність одних із дуже чутливих маркерів гіпоксії: процесів ліпопероксидації та антиоксидного захисту [294, 298–303]. Крім цього, дані критерії характеризують ще й інтенсивність запальної реакції в організмі [304].

Результати досліджень показали, що вже на першу годину після введення розчину соляної кислоти у трахею в сироватці крові істотно підвищувався вміст ДК, ТК та ТБК-активних продуктів ПОЛ. Через 2 год відмічалось подальше зростання вмісту ДК, інші показники залишалися стабільно високими. Отже, в умовах моделювання ГРДС суттєво посилюються процеси ліпопероксидації. Враховуючи існування передумов для розвитку гіпоксії (зниження показників оксигенації крові), можна стверджувати, що виявлені відхилення зумовлені передусім гіпоксією і належать до її класичних проявів [62, 294]. Разом з тим не можна виключити й механізму деструкції альвеол із розвитком запалення, вогнище якого теж може стати джерелом первинних і вторинних продуктів ПОЛ [305, 306].

Показники антиоксидантного захисту в умовах моделювання ГРДС змінювалися по-різному. Активність СОД вже на першу годину після введення соляної кислоти суттєво знижувалася, активність каталази – навпаки, різко зростала, вміст GSH практично не зазнавав змін, тоді як вміст ЦП збільшувався більше, ніж удвічі. 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 [307–310]. Оскільки в цих процесах бере участь і система глутатіону, відсутність відхилень вмісту GSH, які опосередковано відображають рівень відновленого глутатіону, ймовірно, вказує на компенсаторне посилення його синтезу печінкою [311]. Різке зростання вмісту ЦП, очевидно, 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.

Отже, в умовах модельованого ГРДС вже через 1 год відмічається сукупність відхилень, які супроводжуються адаптаційно-компенсаторними реакціями системи антиоксидантного захисту й розвитком системної відповіді на запалення.

Через 2 год активність СОД зростала й повертається до рівня інтактних тварин, активність каталази залишалася незмінно високою, відмічалася істотне зниження у сироватці крові вмісту GSH й подальше підвищення ЦП. Зазначені відхилення відображають, очевидно, 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 GSH. 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 [312].

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.

На основі одержаних даних сформульований наступний висновок: експериментальний гострий респіраторний дистрес-синдром викликає істотне збільшення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів (вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові через 2 год підвищується на 77,3 % ( $p < 0,001$ ), продуктів тіобарбітурової кислоти – у 5,6 рази ( $p < 0,001$ ). Динаміка антиоксидантного захисту проявляється значним підвищенням активності каталази (на 87,8 %,  $p < 0,001$ ), зниженням вмісту GSH (на 29,3 %,  $p < 0,001$ ) та зростанням вмісту церулоплазміну (у 3,6 рази ( $p < 0,001$ )).

Наступним завданням нашої роботи стало встановити особливості реакції гуморальної ланки імунного захисту у лабораторних тварин при ГРДС за динамікою змін інтегральних імунологічних показників.

Дослідження показали, що вже на першу годину після моделювання ГРДС у сироватці крові збільшувався вміст ЦК, який залишався підвищеним й на другу годину. Вміст Ig A практично не зазнавав змін в усі терміни спостереження. Вміст Ig M на першу годину не відрізнявся від контролю, на другу – статистично достовірно зростав. Водночас, вміст Ig G, як на першу, так і на другу годину був більш ніж утричі вищим.

Одержані дані свідчать про те, що в динаміці ГРДС, очевидно, настає суттєве пошкодження імунокомпетентних клітин, зокрема плазмоцитів, яке супроводжується вивільненням імуноглобулінів й, відповідно, утворенням ЦК. Дане припущення має місце ще й з таких міркувань. По-перше, синтез імуноглобулінів, зокрема M та G, триває значний проміжок часу [313], тому їх поява

у кровоносному руслі не може бути пов'язана із стимульованим синтезом. По-друге, легені вміщують фактично близько половини об'єму циркулюючої крові і є місцем розвитку патологічного процесу. У них безпосередньо відбуваються деструктивні явища, пов'язані із дією соляної кислоти, які, очевидно, не можуть не торкнутися й клітин крові. Оскільки частка Ig G складає приблизно 70–80 % всіх сироваткових імуноглобулінів [314], не є дивною їх поява на першу годину після ураження соляною кислотою. На другу годину відмічається збільшення вмісту Ig M, частка якого серед сироваткових імуноглобулінів становить 5–10 %. Це означає, що ступінь деструкції імунокомпетентних клітин крові у легеневій тканині і, ймовірно, поза легенями, у зв'язку із розвитком системної реакції на запалення, наростає. Виявлений нами феномен, очевидно, є одним із патогенетичних механізмів розвитку вторинного імунодефіциту на тлі ГРДС.

Одержані результати дозволили сформулювати висновок: на тлі експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому виникають порушення імунологічної резистентності, які супроводжуються на першу і другу годину підвищенням вмісту в сироватці крові циркулюючих імуних комплексів (у середньому у 3,35 раза ( $p < 0,001$ ) та Ig G – у 3,00 раза ( $p < 0,001$ ), а через дві години також і підвищенням у сироватці крові вмісту Ig M (в 1,8 раза,  $p < 0,001$ ).

Розвиток ушкодження легеневої тканини, гіпоксія неминує призводять до розвитку ендогенної інтоксикації. Тому наступним нашим завданням було дослідити закономірності розвитку ендотоксикозу у лабораторних тварин при ГРДС.

Дослідження показали, що вже на першу годину після моделювання ГРДС у крові експериментальних тварин значно зростає вміст МСМ обох фракцій. На другу годину їх вміст залишався підвищеним. Враховуючи, що у фізіологічних умовах в організмі існує баланс між інтенсивністю катаболізму, накопиченням продуктів розпаду та їх нейтралізацією і виведенням, в умовах патології ендотоксикоз може бути зумовленим посиленням катаболізму, що перевищує компенсаторні можливості органів виділення, або ж порушенням

функціонального стану останніх на тлі нормального катаболізму [298]. У ситуації модельованого ГРДС беззаперечним є посилення деструктивних процесів у легеневій тканині з одночасним ушкодженням органів виділення. Об'єктивні дані щодо розвитку гіпоксії дозволяють припустити значну ймовірність ураження печінки і нирок, яким притаманна висока чутливість до кисневого голодування, а відтак – порушення їх функціональних можливостей як органів детоксикації та виділення.

Важливим фактором ендотоксикозу є динамічне зростання ЕП, який на першу годину перевищував показник контрольної групи майже удвічі, й на другу годину продовжував зростати. Враховуючи, що походження ЕП пов'язане із порушенням цілісності клітинної мембрани еритроцитів, можна припустити, що це явище зумовлене як безпосередньою дією соляної кислоти у легеневій тканині, так і впливом продуктів катаболізму і явищами гіпоксії. Цей факт додатково підтверджує ураження клітин крові в умовах моделювання ГРДС.

На основі одержаних даних сформульований наступний висновок: експериментальний гострий респіраторний дистрес-синдром вже через одну годину після моделювання зумовлює істотне зростання ендотоксикозу, який посилювався до другої години спостереження (вміст у сироватці крові молекул середньої маси фракції 254 зростав на 98,9 % ( $p < 0,001$ ), фракції 280 – на 107,6 % ( $p < 0,001$ ), еритроцитарний індекс інтоксикації – на 113,6 % ( $p < 0,001$ )).

Наведені функціональні і біохімічні відхилення яскраво підтверджувалися морфологічними та морфометричними змінами у тканинах легень, печінки і серця уражених тварин [252, 253, 286, 287, 315].

Аналіз гістологічних препаратів легень показав, що у стінці сегментарних бронхів відбуваються виражені альтеративні (дистрофія, некробіоз, набряк строми, десквамація епітеліоцитів) та судинні розлади при експериментальному ГРДС на 1 год. При експериментальному ГРДС на 2 год вказані вище процеси ставали більш вираженими і у стінці бронха з'являлися лімфоїдно-гістіоїдні інфільтрати. Аналіз отриманих морфометричних параметрів свідчить, що

найбільш вираженими альтеративні явища у сегментарних бронхах є при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту.

Гістологічно в мікропрепаратах легень дослідних білих щурів спостерігали стромальний набряк, руйнування альвеол, спазм капілярів, розширення венозного русла, місцями відмічалось емфізематозно розширені альвеоли, а також явища констриктивного бронхіоліту. Подекуди спостерігали розширені альвеолярні ходи, а також потовщення міжальвеолярних перегородок. Просвіт в деяких альвеолах був заповнений еритроцитами, десквамованим альвеолярним епітелієм, альвеолярними макрофагами та серозним вмістом. Виявлені морфологічні зміни в легенях домінували при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту.

Перераховані гістологічні та морфометричні зміни вказують на значний деструктивний вплив соляної кислоти на бронхи та легеневу тканину. Ці дані підтверджують вірогідність ураження клітин крові, зокрема імуноцитів, що призводить до накопичення імуноглобулінів і ЦІК у крові. В деякій мірі виявлені морфологічні відхилення дозволяють пояснити причину збільшення кількості еритроцитів та гемоглобіну в артеріальній крові, порівняно із венозною. Очевидно, важливим чинником є просочування і затримка рідкої частини плазми у легенях, що призводить до згущування крові, яка відтікає від легень і потрапляє у лівий шлуночок, звідки виконували забір крові. Отже, невідповідність між кількістю еритроцитів та гемоглобіну в артеріальній та венозній крові може бути додатковою ознакою ступеня пошкодження легеневої тканини на тлі ГРДС.

Наведені вище дані дозволили припустити високу ймовірність ураження органів, віддалених від легень, зокрема внаслідок розвитку гіпоксії.

Так, гістологічне і морфометричне дослідження тканини печінки показало, що у щурів з експериментальним ГРДС на 1 год експерименту виявлено стромальний набряк, дистрофію гепатоцитів, дисконкомплексацію печінкових



балок, осередки стеатозу печінки. На 2 год експерименту дистрофія печінки була більш вираженою, збільшувалася кількість дистрофічно та некротично змінених паренхіматозних клітин досліджуваного органа. При забарвленні мікропрепаратів печінки суданом – III в окремих гепатоцитах спостерігалися мікро- та макровакуолі жиру, які були забарвлені коричневим кольором. Спостерігалось також порушення структури печінки в результаті набряку стромы, дистрофії та некробіотичних змін гепатоцитів. Описані структурні зміни в печінці домінували при експериментальному ГРДС на 2 год експерименту. Морфометрично при цьому зменшувалися ядерно-цитоплазматичні відношення та відносний об'єм паренхіми. Стромально-паренхіматозні відношення в цих умовах експерименту в печінці зростали на 15,9 %, відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів збільшувався у 20,57 раза.

Отже, розвиток експериментального ГРДС супроводжувався значним ураженням печінки.

Подібні відхилення виявлені й у серцевому м'язі. При експериментальному ГРДС виникають дистрофічні, некробіотичні зміни кардіоміоцитів та сполучнотканинних структур, виражені судинні розлади. При експериментальному ГРДС на 2 год експерименту в кардіоміоцитах істотно змінювалися ядерно-цитоплазматичні відношення, стромально-кардіоміоцитарні відношення зросли у 1,8 раза, капілярно-кардіоміоцитарні відношення зменшилися на 17,7 %, а відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів збільшився у 15,4 раза, порівняно з контрольними спостереженнями.

В основі патогенезу цих уражень насамперед лежить гіпоксія, яка стимулює процеси вільнорадикального окиснення, що деструктивно впливають на клітини не тільки легеневої тканини, а й печінки та серця [295]. Не останнє місце, очевидно, займає розвиток системної відповіді на запалення із викидом відповідних прозапальних цитокінів, які, попри адаптаційну роль, займають важливе місце у поглибленні деструктивних процесів в органах-мішенях далеко від основного місця ураження [296].

Одержані результати дозволили сформулювати висновок: при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі через дві години після моделювання в мікропрепаратах легень дослідних білих щурів спостерігається стромальний набряк, руйнування альвеол, спазм капілярів, розширення венозного русла із накопиченням у просвіті альвеол еритроцитів, десквамованого альвеолярного епітелію, альвеолярних макрофагів та серозного вмісту і зростанням відносного об'єму ушкоджених епітеліоцитів сегментарних бронхів у 15,27 раз. В печінці виникає стромальний набряк, дистрофія гепатоцитів, дисконкомплексція печінкових балок, осередки стеатозу із зростанням відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів у 10,2 раз. У серцевому м'язі виявлено дистрофічні, некробіотичні зміни кардіоміоцитів та сполучнотканинних структур, виражені судинні розлади із зростанням відносного об'єму ушкоджених кардіоміоцитів у 15,4 раз.

Виявлені патологічні відхилення в умовах ГРДС загалом підтвердили існуючі уявлення про механізми розвитку цього патологічного процесу. Однак, нами вперше виявлені відхилення саме на моделі із інтратрахеальним введенням 0,1 Н розчину соляної кислоти. Всі вони можуть стати точкою відліку для подальших розробок методів корекції.

Одержані результати націлюють на необхідність застосування препаратів, які полегшують реакцію організму на гіпоксію або запобігають розвитку кисневого голодування клітин, прискорюють нормалізацію функцій в періоді постгіпоксії і збільшують резистентність організму або окремих його органів до дефіциту кисню. Дія антигіпоксантів повинна бути спрямованою на ефективну утилізацію того незначного об'єму кисню, який все ж потрапляє у тканини. У результаті можна очікувати на відновлення або зниження порушень енергосинтезуювальних функцій, а також на корекцію енергозалежних процесів в клітинах.

У спектрі фармакологічної активності препаратів цієї групи особливе значення має їх спроможність відновлювати біоенергетику клітини, а також

антиоксидантні властивості, що поєднують антирадикальну дію з інгібуванням процесів перекисного окислення ліпідів.

Однак дія цих препаратів в умовах ГРДС практично не вивчена, що спонукало нас до дослідження їх антигіпоксичних властивостей в умовах модельованого ГРДС.

Досліджувані препарати вводили внутрішньоочеревинно за 1 годину до моделювання ГРДС. Мексидол вводили внутрішньоочеревинно в дозі в дозі 1 мг/кг, корвітин – в дозі в дозі 10 мг/кг. В окремій групі дію обох препаратів поєднували.

Застосування з профілактичною метою мексидолу та комбінації препаратів супроводжувалося істотно меншими порушеннями напруження  $\text{CO}_2$  в артеріальній і венозній крові. На тлі корвітину ці показники, навпаки, збільшувалися.

Застосування обох препаратів та їх комбінації супроводжувалося збільшенням напруження, сатурації та вмісту кисню в артеріальній та венозній крові. Найвищий ефект, знову ж, проявили мексидол і комбінація препаратів. Причому результати в обох випадках були майже ідентичними. Це дає змогу припустити, що домінуючою в цих спостереженнях є дія мексидолу.

Одержаний результат, виходячи із механізмів дії препаратів, вказує на виражений протекторний вплив насамперед на тканину бронхів і легень. Цілком очевидно, що на тлі введення цих препаратів пошкодження легеневої тканини стає меншим. Саме цим можна пояснити покращення дифузії газів, зменшення ознак гіпоксії.

Стосовно контрольної групи, найгірший результат виявився після застосування корвітину, на тлі якого значно більшими були напруження  $\text{CO}_2$ ,  $\text{TCO}_2$  та  $\text{O}_2\text{CT}$  артеріальної крові та більшим  $\text{RO}_2\text{CT}$ .

Разом з тим, цікавим виявився феномен збільшення кількості гемоглобіну та еритроцитів в артеріальній і венозній крові під дією корвітину і комбінації препаратів, який ще вимагає свого пояснення.

Профілактичне застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації призводило до статистично достовірного зменшення  $AaDO_2$  в артеріальній крові, зниження у венозній тільки після корвітину, появи суттєвих відмінностей між артеріальною та венозною кров'ю, зростання  $RAaDO_2$ , який виявився максимальним на тлі комбінації препаратів. Досліджувана профілактична терапія сприяла зниженню  $RI$  як в артеріальній, так і у венозній крові. В артеріальній крові найбільше зниження відмічається після застосування корвітину та комбінації препаратів, у венозній – тільки після корвітину. Порівняння результату з контрольною групою засвідчує високу інформативність запропонованого показника  $RAaDO_2$ , який дозволяє встановити реальну ефективність комбінації препаратів, нівелюючи вплив зниження напруження кисню венозної крові.

Таким чином, додаткові показники оксигенації, такі як  $AaDO_2$ ,  $RI$  та запропонований нами  $RAaDO_2$ , дозволяють констатувати певну ефективність застосування самого корвітину, який, крім антиоксидантної дії, має виражений протизапальний ефект, знижуючи вироблення прозапальних цитокінів, а відтак зменшуючи ушкодження легеневої тканини.

Отже, профілактичне застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації здійснює протекторний вплив на стан легеневої тканини, що проявляється істотно меншими порушеннями напруження  $CO_2$  артеріальної та венозної крові,  $O_2$ ,  $SAT$  і  $RO_2$  артеріальної крові. За величиною  $RO_2$  ефективність комбінації препаратів, порівняно із самим мексидолом, була більшою. На тлі запропонованої корекції достовірно зменшується  $AaDO_2$  в артеріальній крові, знижується у венозній тільки після корвітину, з'являються істотні відмінності між артеріальною та венозною кров'ю, зростає  $RAaDO_2$ , який виявився максимальним на тлі комбінації препаратів. Відмічається істотне зниження  $RI$  в артеріальній крові після застосування корвітину та комбінації препаратів, у венозній – тільки після корвітину.

Наступним етапом роботи було визначення змін кислотно-основного стану крові. Величина рН артеріальної і венозної крові істотно не відрізнялася між групами корегованих та некорегованих тварин. Разом з тим корвітин сприяв достовірно більшому зниженню рН артеріальної і венозної крові, порівняно із мексидолом та комбінацією препаратів.

Застосування мексидолу практично не впливало на величину рН артеріальної і венозної крові стосовно контрольної групи. Водночас на тлі корвітину даний показник істотно знижувався і в артеріальній, і венозній крові ( $p < 0,01$ ). Після застосування комбінації препаратів даний показник мав тенденцію до меншої величини в артеріальній крові. Таким чином, в умовах цього патологічного процесу зникає відмінність між артеріальною та венозною кров'ю за показниками рН.

На тлі корвітину істотно нижчим стає рН артеріальної та венозної крові порівняно з застосуванням мексидолу та комбінації препаратів.

Порівняно із контрольною групою помітно виділяється вплив корвітину, на тлі якого нижче рН.

Отже, експериментальний ГРДС супроводжується зниженням відмінностей між артеріальною та венозною кров'ю за вмістом рН, корекція ГРДС корвітином істотно знижує рН артеріальної та венозної крові порівняно із застосуванням мексидолу та комбінації препаратів.

Наступним кроком нашої роботи стало дослідження ефективності запропонованих методів корекції за показниками ПОЛ та антиоксидантного захисту.

Було встановлено, що комбінація препаратів зумовлює виражене зменшення на першу годину після моделювання ГРДС вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Одержаний результат дозволяє зробити припущення про елементи сумування антиоксидантного впливу мексидолу та корвітину. Ці дані мають важливе практичне значення, адже завдяки комбінації препаратів пригнічується одна з основних ланок патогенезу ГРДС – інтенсифікація вільнорадикального окиснення, що після ретельного доклінічного дослідження може бути використано в ситуаціях з великою загрозою розвитку ГРДС.

На другу годину відмічався виражений профілактичний ефект від усіх запропонованих методів. Найвищий ефект на другу годину відмічався за вмістом ТБК-активних продуктів ПОЛ після застосування мексидолу, що, очевидно, все ж залежить від його потужних антиоксидантних властивостей.

На першу годину після ураження не відмічалось істотного профілактичного впливу досліджуваних препаратів за величиною активностей каталази та СОД. Водночас після використання комбінації препаратів відмічався більший вміст GSH, а також менший рівень ЦП. Слід зауважити, що найнижчий рівень ЦП на першу годину був після застосування корвітину, що може бути пов'язано із його протизапальними властивостями, які обмежують потребу в синтезі білків гострої фази.

На другу годину активність СОД і каталази та вміст у сироватці крові ЦП були нижчими від рівня некорегованих тварин, а вміст GSH – вищим, на тлі застосування мексидолу та комбінації препаратів. Разом з тим, після використання корвітину показники ферментативної ланки антиоксидантного захисту були більшими, ніж у інших групах, у яких застосовували інші методи корекції, а вміст GSH та, особливо, ЦП – нижчими.

Одержаний результат за показниками антиоксидантного захисту вказує на специфіку дії кожного із препаратів: мексидолу як потужного антиоксиданта, корвітину як дещо слабшого антиоксиданта, здатного впливати на процеси запалення. В цілому комбінація цих препаратів має вищий профілактичний ефект.

Отже, комбінація мексидолу і корвітину зумовлює виражений антиоксидантний вплив на першу годину після моделювання ГРДС за вмістом первинних і вторинних продуктів ПОЛ, на другу годину усі запропоновані методи сприяють зниженню показників ПОЛ. У цих експериментальних умовах активність СОД і каталази та вміст у сироватці крові ЦП є нижчими від показників некорегованих тварин, а вміст GSH – вищим на тлі застосування мексидолу та комбінації препаратів, тоді як корвітин сприяє вищій активності ферментів антиоксидантного захисту, зниженню GSH та найнижчій величині ЦП.

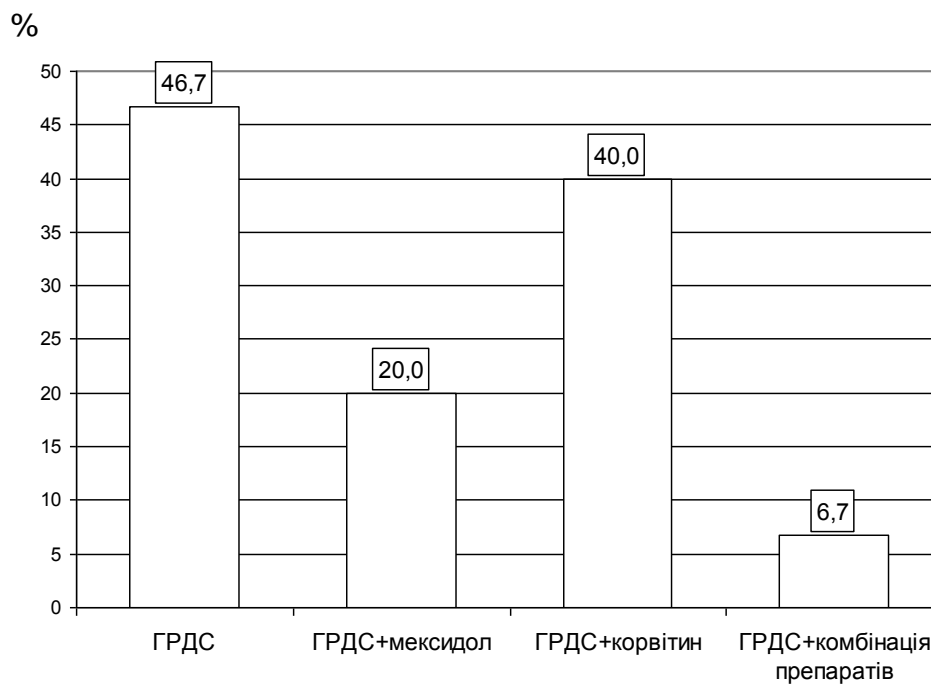
Як було сказано, у патогенезі ГРДС значне місце посідає розвиток імунологічних реакцій, який супроводжується вже з першої години суттєвим підвищенням вмісту в сироватці крові ЦК та Ig G. На другу годину після моделювання ГРДС збільшується також вміст у сироватці крові Ig M. В умовах корекції мексидол та комбінація препаратів зумовлюють менший рівень ЦК, Ig A і G, ніж у некорегованих тварин, тоді як корвітин сприяє вищому рівневі цих показників, особливо на другу годину.

Враховуючи робочу гіпотезу про механізм зростання вмісту імуноглобулінів та ЦК як елемента пошкодження імунокомпетентних клітин як в легенях, так і у віддалених органах, про що красномовно свідчили морфологічні відхилення не тільки в легенях, але й у печінці та серці, можна припустити, що зниження вмісту імуноглобулінів та ЦК є ознакою протекторного впливу на ці процеси досліджуваних препаратів, що дозволило сформулювати відповідний висновок.

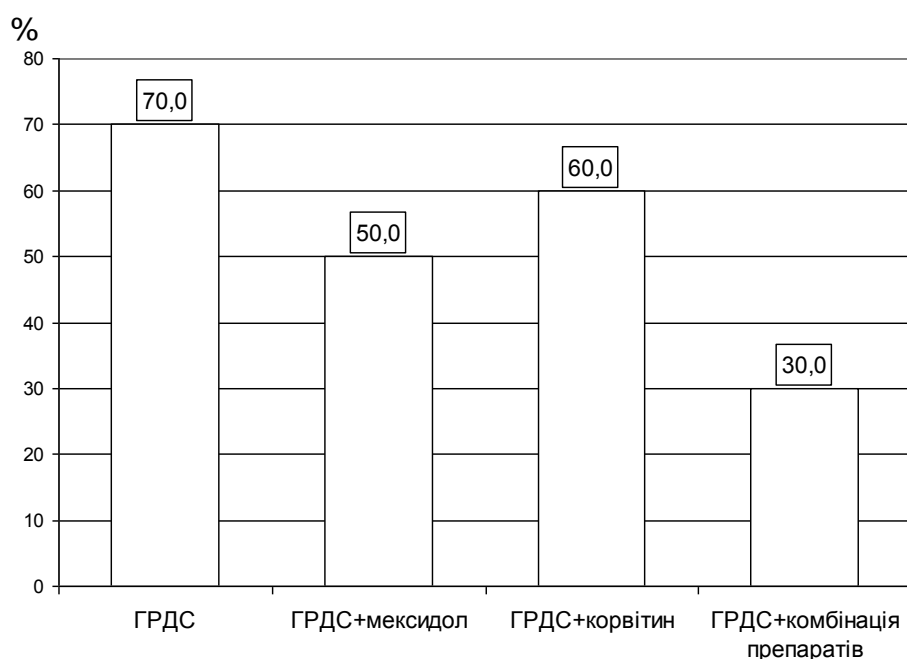
Аналогічний протекторний вплив відмічався й за показниками ендогенної інтоксикації. Корвітин і комбінація препаратів через 1 год після моделювання ГРДС зумовлювали нижчий рівень досліджуваних показників ендогенної інтоксикації, ніж мексидол. Проте на другу годину найефективнішою залишилася лише комбінація препаратів за вмістом у крові МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub> та ЕП. Отже, введення комбінації препаратів зумовлює протекторний вплив на мембрани еритроцитів, за рахунок чого знижується ЕП, а також сприяє зниженню утворення та, ймовірно, посиленому видаленню молекул середньої маси нирками та печінкою.

Проведені дослідження дають змогу виділити основні патогенетичні механізми перебігу ГРДС у лабораторних білих щурів, змодельованого інтра-трахеальним введенням 0,1 Н розчину соляної кислоти. Профілактичне застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації зумовило певний профілактичний ефект. Слід зазначити, що кожен із досліджуваних препаратів був по своєму ефективним, проте найбільший ефект зумовлювала комбінація препаратів.

Красномовним свідченням цього є показник загибелі тварин, яких використовували для досліджень (рис. 6.1).



А



Б

Рис. 6.1. Показник загибелі тварин із модельованим ГРДС після застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації: А – на першу годину (n=15 у кожній групі); Б – на другу годину (n=30 у кожній групі).



Як видно із рис. 6.1, А, на тлі використання комбінації препаратів загинули протягом першої години тільки 6,7 % тварин, що виявилися достовірно меншим, ніж у групі з ГРДС без корекції ( $p < 0,05$ ) та корегованих корвітином ( $p < 0,05$ ). Аналогічна ситуація відмічалася й на другу годину (див. рис. 6.1, Б). Комбінація препаратів зумовила загибель лише 30,0 % тварин, що було істотно меншим, ніж у групі тварин з ГРДС без корекції ( $p < 0,01$ ) та корегованих знову ж таки корвітином ( $p < 0,05$ ).

На основі аналізу профілактичної ефективності застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації в умовх досліджуваної патології був сформульований наступний висновок: профілактичне введення (за 1 годину до моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому) мексидолу, корвітину та їх комбінації чинить протекторний вплив на кисневий обмін, інтенсивність ліпопероксидації, порушення гуморального імунітету та ендотоксикозу, знижує загибель тварин, що найбільш вражено після їх поєданого застосування (сатурація крові киснем вища на 50,9 % ( $p < 0,001$ ), загальний вміст кисню – на 61,3 % ( $p < 0,001$ ), вміст дієнових кон'югатів та продуктів тіобарбітурової кислоти сироватки крові нижчі відповідно на 34,6 % ( $p < 0,001$ ) і на 33,03 % ( $p < 0,001$ ), вміст GSH сироватки крові вищий на 42,23 % ( $p < 0,001$ ), вміст циркулюючих комплексів нижчий на 31,0 % ( $p < 0,001$ ), вміст молекул середньої маси нижчий в середньому на 44,4 % ( $p < 0,001$ ), еритроцитарний індекс інтоксикації – на 49,3 % ( $p < 0,001$ ).

Якщо підійти до одержаного результату з позицій механізмів впливу препаратів, то можна констатувати, що у патогенезі ГРДС важливе місце займає активація зумовленого гіпоксією системного ПОЛ, деструкція мембран органел та клітинних мембран, стимуляція системної запальної реакції організму. Мексидолу притаманний виражений антиоксидантний і мембранопротекторний ефекти. Для корвітину характерним є протизапальний вплив за рахунок

зниження утворення прозапальних цитокінів, а також помірний антиоксидантний ефект. В умовах запропонованого експерименту дія обох препаратів сумується.

Отримані нами експериментальні дані є теоретичним підґрунтям для подальшого дослідження комбінації месидолу та корвітину з метою корегування ГРДС у тяжких клінічних ситуаціях.

## 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, а також структурних порушень легень, печінки, серця при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі та ефективності мексидолу, корвітину та їх комбінації при профілактичному застосуванні.

1. За умов експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому спостерігається значне зниження напруження кисню, насичення гемоглобіну киснем та вміст кисню в артеріальній крові (відповідно на 59,0, 37,1 і 41,9 %,  $p < 0,001$ ). Внаслідок цього нижчими стають венозно-артеріальна різниця за напруженням кисню та його вмістом (відповідно на 74,6 і 41,1 %,  $p < 0,001$ ).

2. На тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому порівняно із контрольною групою суттєво зростає альвеолярно-артеріальний градієнт за киснем артеріальної крові (у 4,4 раза,  $p < 0,001$ ), згладжується існуюча відмінність між артеріальною та венозною кров'ю.

3. У тварин з гострим респіраторним дистрес-синдромом, порівняно із контрольною групою, в артеріальній крові статистично достовірно більшими є напруження і вміст загального вуглекислого газу (відповідно на 28,5 і 16,0 %,  $p < 0,05$ ), у венозній крові вміст загального вуглекислого газу стає меншим. В уражених тварин втрачається відмінність між артеріальною та венозною кров'ю за величинами напруження і вмісту загального вуглекислого газу внаслідок чого істотно знижується їх венозно-артеріальна різниця (відповідно на 64,9 % ( $p < 0,001$ ) і на 95,7 % ( $p < 0,01$ )).

4. Експериментальний гострий респіраторний дистрес-синдром викликає істотне збільшення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів (вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові через 2 год підвищується на 77,3 %

( $p < 0,001$ ), продуктів тіобарбітурової кислоти – у 5,6 рази ( $p < 0,001$ ). Динаміка антиоксидантного захисту проявляється значним підвищенням активності каталази (на 87,8 %,  $p < 0,001$ ), зниженням вмісту відновленого глутатіону (на 29,3 %,  $p < 0,001$ ) та зростанням вмісту церулоплазміну (у 3,6 рази ( $p < 0,001$ )).

5. На тлі експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому виникають порушення імунологічної резистентності, які супроводжуються на першу і другу годину підвищенням вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (у середньому у 3,35 рази ( $p < 0,001$ )) та Ig G – у 3,00 рази ( $p < 0,001$ ), а через дві години також і підвищенням у сироватці крові вмісту Ig M (в 1,8 рази,  $p < 0,001$ ).

6. Експериментальний гострий респіраторний дистрес-синдром вже через одну годину після моделювання зумовлює істотне зростання ендотоксикозу, який посилювався до другої години спостереження (вміст у сироватці крові молекул середньої маси фракції 254 зростав на 98,9 % ( $p < 0,001$ ), фракції 280 – на 107,6 % ( $p < 0,001$ ), еритроцитарний індекс інтоксикації – на 113,6 % ( $p < 0,001$ )).

7. При експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі через дві години після моделювання в мікропрепаратах легень дослідних білих щурів спостерігається стромальний набряк, руйнування альвеол, спазм капілярів, розширення венозного русла із накопиченням у просвіті альвеол еритроцитів, десквамованого альвеолярного епітелію, альвеолярних макрофагів та серозного вмісту і зростанням відносного об'єму ушкоджених епітеліоцитів сегментарних бронхів у 15,27 рази. В печінці виникає стромальний набряк, дистрофія гепатоцитів, дисконкомплексація печінкових балок, осередки стеатозу із зростанням відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів у 10,2 рази. У серцевому м'язі виявлено дистрофічні, некробіотичні зміни кардіоміоцитів та сполучнотканинних структур, виражені судинні розлади із зростанням відносного об'єму ушкоджених кардіоміоцитів у 15,4 рази.

8. Комбіноване введення мексидолу і корвітину мало більш виражений, у порівнянні з роздільним їх застосуванням, профілактичний вплив на кисневий

обмін, інтенсивність ліпопероксидації, порушення гуморального імунітету, розвиток ендотоксикозу, викликаних експериментальним гострим респіраторним дистрес-синдромом, що проявилось підвищенням сатурації крові киснем на 50,9 % ( $p < 0,001$ ), загального вмісту кисню – на 61,3 % ( $p < 0,001$ ), зниженням вмісту дієнових кон'югатів та продуктів тіобарбітурової кислоти сироватки крові відповідно на 34,6 % ( $p < 0,001$ ) і на 33,03 % ( $p < 0,001$ ), підвищенням вмісту відновленого глутатіону сироватки крові на 42,23 % ( $p < 0,001$ ), зниженням вмісту циркулюючих комплексів на 31,0 % ( $p < 0,001$ ), зниженням вмісту молекул середньої маси в середньому на 44,4 % ( $p < 0,001$ ), і еритроцитарного індексу інтоксикації – на 49,3 % ( $p < 0,001$ ). Показник загибелі тварин зменшився на 40 % ( $p < 0,001$ ).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Ziliene V. Etiology and pathogenesis of acute respiratory failure / V. Ziliene, A. J. Kondrotas, E. Kevelaitis // *Medicina*. – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 286–294.
2. Мороз В. В. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких / В. В. Мороз, А. М. Голубев // *Общая реаниматол.* – 2006. – № 4. – С. 5–7.
3. Глумчер Ф. С. Острый респираторный дистресс-синдром: определение, патогенез, терапия [Электронный ресурс] / Ф. С. Глумчер // *Мистецтво лікування*. – 2004. – № 9. – Режим доступа к журн. : <http://m-1.com.ua/?aid=362#>.
4. Ware L. B. The acute respiratory distress syndrome / L. B. Ware // *NEJM*. – 2000. – Vol. 342. – P. 1334–1349.
5. Moss M. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock / M. Moss // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 869–877.
6. Incidence and outcomes of acute lung injury / Rubenfeld G. D., Caldwell E., Peabody E. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1685–93.
7. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury / Liu K. D., Glidden D. V., Eisner M. D. [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35. – P. 2755–61.
8. Rocco P. R. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome / P. R. Rocco, C. Dos Santos, P. Pelosi // *Minerva Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 75(12). – P. 730–740.
9. ARDS Network. Incidence of acute lung injury in the United States / C. H. Goss, R. G. Brower, L. D. Hudson [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 6. – P. 1607–1611.
10. Atabai K. The pulmonary physician in critical care: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology / K. Atabai // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57. – P. 452–458.

11. Agarwal R. Etiology and Outcomes of Pulmonary and Extrapulmonary Acute Lung Injury/ARDS in a Respiratory ICU in North India / R. Agarwal // CHEST. – 2006. – Vol. 130. – P. 724–729.

12. Susannah L. K. Acute respiratory distress syndrome / K. Susannah Leaver, W. Timothy // BMJ. – 2007. – Vol. 335. – P. 389–394.

13. Martin G. S. International Sepsis Forum. Airway and lung in sepsis / G. S. Martin // Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27. – P. 63–79.

14. Acute respiratory distress syndrome after liver transplantation: etiology, prevention and management / G. S. Li, Q. F. Ye, S. S. Xia [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2002. – Vol. 1, № 3. – P. 330–334.

15. Кассиль В. Л. Острый респираторный дистресс-синдром / В. Л. Кассиль, Е. С. Золотокрылина. – М. : Медицина, 2003. – 224 с.

16. Acute respiratory distress syndrome after bacteremic sepsis does not increase mortality / Eggimann P., Harbarth S., Ricou B. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1210–1214.

17. Авдеев С. Н. Острый респираторный дистресс-синдром / С. Н. Авдеев // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 4.

18. Соколов В. А. «Damage control» – современная концепция лечения пострадавших с критической политравмой / В. А. Соколов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Пирогова. – 2005. – № 1. – С. 81–84.

19. Лукач В. Н. Респираторный дистресс-синдром взрослых у больных с обширными ожогами [Электронный ресурс] / В. Н. Лукач, В. Т. Долгих, А. А. Рыбаков // VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов : тезисы доклада. – Омск, 2002. – С. 190. – Режим доступа к информации : <http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1508.htm>

20. Добрянський Д. О. Сучасні аспекти патогенезу та лікування захворювань легень у новонароджених дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Д. О. Добрянський. – К., 2002.

21. Посібник з неонатології / за ред. Дж. Клоерті, Енн Старк ; пер. з англ. – К. : Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 2002. – 772 с.
22. Сулима Е. Г. Неонатальная пульмонология на современном этапе: достижения, проблемы и пути их решения / Е. Г. Сулима, Н. Г. Гойда // Современная педиатрия. – 2004. – № 3 (4). – С. 34–36.
23. Pandemic (H1N1) 2009 – update 94. Geneva : World Health Organization, April 1, 2010 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : [http://www.who.int/csr/don/2010\\_04\\_01/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2010_04_01/en/index.html)
24. European Centre for Disease Prevention and Control and the World Health Organization Regional Office for Europe : Swine influenza A (H1N1) other European countries and Central Asia confirmed deaths December 28, 2009 : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : (<http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec34601/036.htm>)
25. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection // Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1708–1719.
26. Bellingan G. J. The pulmonary physician in critical care : The pathogenesis of ALI/ARDS / G. J. Bellingan // Thorax. – 2002. – Vol. 57, № 6. – P. 540–546.
27. Andrejaitiene J. Acute respiratory distress syndrome / J. Andrejaitiene // Medicina (Kaunas). – 2003. – Vol. 39, № 11. – P. 1044–1056.
28. Johnson E. R. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment / E. R. Johnson, M. A. Matthay // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 243–252.
29. Sartori C. Alveolar epithelial fluid transport in acute lung injury: new insights / C. Sartori, M. A. Matthay // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 20, № 5. – P. 1299–1313.
30. Mehta D. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability / Mehta D., Malik A. B. // Physiol. Rev. – 2006. – Vol. 86. – P. 279–367.
31. Connexin 43 mediates spread of Ca<sup>2+</sup>-dependent proinflammatory responses in lung capillaries / Parthasarathi K., Ichimura H., Monma E. [et al.] // J. Clin. Investig. – 2006. – Vol. 116. – P. 2193–200.



32. Airway epithelium controls lung inflammation and injury through the NF- $\kappa$ B pathway / D. S. Cheng, W. Han, S. M. Chen [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 6504–13.

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

34. Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways / Y. Komarova, A. B. Malik // *Annu. Rev. Physiol.* – 2010. – Vol. 72. – P. 463–93.

35. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment / Michael A. Matthay, Rachel L. Zemans // *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 147–63.

36. Патент на корисну модель № 30435, А61К 36/00. Застосування кверцетину (3,5,7,31,41-пентагідроксифлавонон) як антигіпоксанта / Вигівська О. А., Чекман І. С., Горчакова Н. О. / Заявл. 07.11.2007. Зареєстр. 25.02.2008, Бюл. № 4.

37. Мембранопротекторна та антиоксидантна властивість корвітину при експериментальному імунокомплексному процесі / Н. В. Пороховська, Г. П. Никитюк, П. Й. Дудаш [та ін.] // *Вісник наукових досліджень.* – 2007. – № 3. – С. 71–73.

38. Мохорт М. А. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм / М. А. Мохорт, І. В. Данова, С. О. Мисливець // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2009. – № 6. – С. 3–7.

39. Лук'янчук В. Д. Стан компонентів антиоксидантної системи захисту організму у щурів з каловим перитонітом на тлі фармакологічної корекції корвітином / В. Д. Лук'янчук, В. В. Деркачевська // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва.* – 2009. – Том 10, №1, – С. 55–61.

40. Горошко О. М. Нефропротекторні властивості препаратів Кверцетину (Корвітин та Ліпофлавонон) на моделі гентаміцинової нефропатії / О. М. Горошко, І. І. Заморський, О. В. Геруш // *Клініч. та експерим. патологія.* – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 19–22.

41. Василик В. М. Вплив корвітину на патоморфологію аерогематичного бар'єру легень щурів з каловим перитонітом / В. М. Василик // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13, № 4. – С. 14–16.

42. Горошко О. М. Вплив препарату Корвітин на перебіг експериментальної гострої ниркової недостатності / О. М. Горошко, І. І. Заморський // Ліки – 2007. – №1–2. – С. 35–41.

43. Мойбенко А. Патогенетическое обоснование эффективности нового отечественного кардиопротектора корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда / А. Мойбенко // Вісник фармакології та фармації – 2007. – № 5. – С. 38–47.

44. Мохорт М. А. Токсикологічна оцінка нового вітчизняного препарату корвітин, створеного на основі кверцетину / М. А. Мохорт, Л. М. Киричек, Н. М. Серединська // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 1. – С. 12–16.

45. Пасевич С. П. Антиоксидантна та антигіпоксична ефективність мексидолу при експериментальній гострій нирковій недостатності у щурів за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич, І. І. Заморський // Клініч. та експерим. патологія. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 51–53.

46. Воронина Т. А. Отечественный препарат нового поколения мексидол / Т. А. Воронина. – М., 2004. – 21 с.

47. Воронина Т. А. Мексидол. Основные эффекты, механизм действия, применение / Т. А. Воронина. – М., 2005. – 20 с.

48. Новиков В. Е. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена / В. Е. Новиков, Н. О. Крюкова, А. С. Новиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 5. – С. 15–18.

49. Яснецов В. В. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса / В. В. Яснецов, Т. А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 4. – С. 2–7.

50. Новиков В. Е. Фармакология и биохимия гипоксии / В. Е. Новиков, Н. П. Катунина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т. 1. – С. 73–87.

51. Клебанов Г. И. Антиоксидантная активность ингибиторов свободно-радикальных реакций, используемых в перевязочном материале для лечения ран / Г. И. Клебанов, О. Б. Любицкий, С. Е. Ильина // Биомед. хим.– 2006.– Т. 52, № 1.– С. 69–82.

52. Maccallum N. S. Epidemiology of acute lung injury / N. S. Maccallum, T. W. Evans // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 43–49.

53. Отечественные препараты легочного сурфактанта в патогенетической терапии острой дыхательной недостаточности критических состояний новорожденных и взрослых / О. А. Розенберг, А. А. Сейлиев, В. А. Волчков [и др.] // Отечественные препараты легочного сурфактанта. Терапия критических состояний новорожденных и взрослых : сб. тр. / под ред. А. И. Левшанкова и О. А. Розенберга. – СПб., 2001. – С. 5–27.

54. Грицан А. И. Значимость респираторного дистресс-синдрома взрослых в структуре острой хирургической и соматической патологии / А. И. Грицан, А. П. Колесниченко // Актуальные вопросы интенсивной терапии (Иркутск). –2001. – № 1–2 (8–9). – С. 12–16.

55. Community–Acquired Pneumonia in Alcoholic Patients / Andrés de Roux, Ewig Santiago, Torres Antoni // *Clinical Pulmonary Medicine.* – 2007. – Vol. 14, Issue 5. – P. 258–264.

56. Thomas W. Shields *General Thoracic Surgery*–7ed. / W. Thomas // Philadelphia, 2009. – P. 914–915.

57. The "wet lung" in war casualties / L. A. Brewer, B. Burbank, P. S. Samson, C. A. Schiff // *Amer. Surg.* – 1946. – Vol. 123, № 3. – P. 343–362.

58. Posttraumatic pulmonary insufficiency pathophysiology of respiratory failures and principles of respiratory care after surgical operations, trauma, hemorrhage, burns, and shock / F. D. Moore, J. H. Lyons, S. C. Pierre [et al.] // Philadelphia, L., Toronto, 1969. – 490 p.

59. Зильбер А. П. Респираторная медицина / А. П. Зильбер. – Петрозаводск : Изд-во ПТУ, 1996. – 488 с.

60. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management / T. L. Petty, D. G. Ashbaugh // *Chest.* – 1971. – Vol. 60. – P. 233–239.

61. An expanded definition of adult respiratory distress syndrome / J. P. Murray, M. A. Matthay, J. M. Luce [et al.] // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1988. – Vol. 138, № 3. – P. 720–733.

62. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation / E. Abraham, M. A. Matthay, C. A. Dinarello [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000 – Vol. 28, № 1. – P. 232– 235.

63. Report of the American–European consensus conference on acute respiratory distress syndrome definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 9. – P. 72–81.

64. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS / X. Monnet, N. Anguel, D. Osman [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33, № 3. – P. 448–453.

65. Reactive species and pulmonary edema / K. E. Iles, W. Song, D. W. Miller [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2009. – Vol. 3, № 5. – P. 487–496.

66. Колесниченко А. П. Синдром острого повреждения легких и острый респираторный дистресс-синдром (частота развития, этиопатогенез, диагностика и интенсивная терапия) [Электронный ресурс] / А. П. Колесниченко, А. И. Грицан // *Анестезия. Интенсивная терапия критических состояний.* – 2003. – Режим доступа к журн. : <http://arit.h1.ru/experience/ards1.htm>

67. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим і постраждалим з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) : наказ МОЗ України № 430 від 03.07.2006.

68. Гострый респираторный дистресс-синдром: стандарты диагностики та інтенсивного лікуванн / В. І. Денисюк, О. В. Денисюк // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* – 2010. – № 2. – С. 5–7.

69. Рекалова Е. М. Поражения легких в период пандемии свиного гриппа А(Н1N1) 2009–2010 гг. / Е. М. Рекалова // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 3. – С. 42–48.

70. James R. Pulmonary Pathologic Findings of Fatal 2009 Pandemic Influenza A/H1N1 Viral Infections / R. James // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2010. – Vol. 134, № 2. – P. 235–243.

71. Gill J. R. Pulmonary Pathologic Findings of Fatal 2009 Pandemic Influenza A/H1N1 Viral Infections / J. R. Gill // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2010. – Vol. 134. – P. 235–243.

72. Lazrak A. Influenza virus M2 protein inhibits epithelial sodium channels by increasing reactive oxygen species / A. Lazrak // The FASEB Journal. – 2009. – Vol. 23. – P. 3829–3842.

73. Малый В. П. Грипп : пособие для врачей / В. П. Малый, М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб. – СПб.–Х., 2007. – 84 с.

74. Малый В. П. Грипп А/Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, лечение и профилактика / В. П. Малый // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 3 (Спецвипуск). – С. 10–22.

75. Jong de M. D. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia / Jong de M. D. // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12. – P. 1203–1207.

76. Bermejo–Martin J. F. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza / J. F. Bermejo–Martin // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13. – P. 201–201.

77. To K. K. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection / K. K. To // Clin. Infect. Dis.– 2010. – Vol. 50. – P. 850–859.

78. Osterlund P. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive

to the antiviral actions of interferons / P. Osterlund // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 1414–1422.

79. Obenauer J. C. Large-Scale Sequence Analysis of Avian Influenza Isolates / J. C. Obenauer // *Science.* – 2006. – Vol. 311, № 5767. – P. 1576–1580.

80. Chen W. A. Novel Influenza A Virus Mitochondrial Protein That Induces Cell Death / W. Chen // *Nature Medicine.* – 2001. – Vol. 7. – P. 1306–1312.

81. Association of RBC transfusion with mortality in patients with acute lung injury / Giora Netzer; Chirag V. Shah; Theodore J. Iwashyna [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 132, № 4. – P. 1116–23.

82. Interleukin-1beta causes acute lung injury via alphavbeta5 and alphavbeta6 integrin-dependent mechanisms / M. T. Ganter, J. Roux, B. Miyazawa [et al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102, № 7. – P. 804–812.

83. Moskowitz S. M. Mechanisms of bacterial virulence in pulmonary infections / S. M. Moskowitz, J. P. Wiener-Kronish // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2010. – Vol. 16. – P. 8–12.

84. Lang J. D. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury / J. D. Lang // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 314–320.

85. Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь / Е. С. Золотокрылина // *Анест. и реаниматол.* – 2000. – № 6. – С. 68–73.

86. Heterotypic interactions enabled by polarized neutrophil microdomains mediate thromboinflammatory injury / A. Hidalgo, J. Chang, J. E. Jang [et al.] // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 384–91.

87. Regulation of vascular endothelial growth factor bioactivity in patients with acute lung injury / G. D. Perkins, J. Roberts, D. F. McAuley [et al.] // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60(2). – P. 153–158.

88. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients / S. Bucciarelli, G. Espinosa, R. A. Asherson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65, № 1. – P. 81–86.

89. Epithelial cell apoptosis and neutrophil recruitment in acute lung injury—a unifying hypothesis? What we have learned from small interfering RNAs / M. Perl, J. Lomas-Neira, C. S. Chung, A. Ayala // *Mol. Med.* – 2008. – Vol. (7–8). – P. 465–675.

90. Zemans R. L. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury / R. L. Zemans, S. P. Colgan, G. P. Downey // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 40, № 5. – P. 519–535.

91. Neutrophil-derived IL-6 limits alveolar barrier disruption in experimental ventilator-induced lung injury / P. J. Wolters, C. Wray, R. E. Sutherland [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182, № 12. – P. 8056–8062.

92. Decoy receptor 3 levels in peripheral blood predict outcomes of acute respiratory distress syndrome / C. Y. Chen, K. Y. Yang, M. Y. Chen [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 751–760.

93. Gropper M. A. The epithelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome / M. A. Gropper, J. Wiener-Kronish // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2008. – Vol. 14(1). – P. 11–15.

94. McCallister J. W. Obesity and acute lung injury / J. W. McCallister, E. J. Adkins, J. M. Jr. O'Brien // *Clin. Chest Med.* – 2009. – Vol. 30, № 3. – P. 495–508.

95. Xiang M. Pattern recognition receptor-dependent mechanisms of acute lung injury / M. Xiang, J. Fan // *Mol. Med.* – 2010. – Vol. 16, № 1–2. – P. 69–82.

96. Minamino T. Regeneration of the endothelium as a novel therapeutic strategy for acute lung injury / T. Minamino, I. Komuro // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 9. – P. 2316–2319.

97. Pietropaoli A. Resolving lung injury: a new role for Tregs in controlling the innate immune response / A. Pietropaoli, S. N. Georas // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 19, № 10. – P. 2891–2894.

98. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on biophysical and biochemical surfactant properties / A. Günther, R. Schmidt, J. Harodt [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19, № 5. – P. 797–804.

99. Geiser T. Mechanisms of alveolar epithelial repair in acute lung injury – a translational approach / T. Geiser // *Swiss Med. Wkly.* – 2003. – Vol. 133, № 43–44. – P. 586–590.

100. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury / S. Idell // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, Suppl 4. – P. 213–220.

101. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury / I. W. Cheng, L. B. Ware, K. E. Greene [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 1. – P. 20–27.

102. *Pseudomonas aeruginosa* causes acute lung injury via the catalytic activity of the patatin-like phospholipase domain of ExoU / R. R. Pankhaniya, M. Tamura, L. R. Allmond [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 11. – P. 2293–2299.

103. Effect of lung protective ventilation on severe *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and sepsis in rats / K. Kurahashi, S. Ota, K. Nakamura [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 2. – P. 402–410.

104. Lewis J. F. The future of surfactant therapy during ALI/ARDS / J. F. Lewis, R. A. Veldhuizen // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 27, № 4. – P. 377–388.

105. Playfor S. D. Exogenous surfactant in paediatric Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome / S. D. Playfor, V. K. Nootigattu // *Curr. Drug. Saf.* – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 159–168.

106. Bronchoalveolar lavage fluid from patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome induces myofibroblast differentiation / L. Synenki, N. S. Chandel, G. R. Budinger // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35, №3. – P. 842–848.

107. Acute lung injury edema fluid decreases net fluid transport across human alveolar epithelial type II cells / J. W. Lee, X. Fang, G. Dolganov [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 33. – P. 24109–24119.

108. Lee J. W. beta2 adrenergic agonists in acute lung injury? The heart of the matter / J. W. Lee // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 6. – P. 1011.

109. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury / J. A. Kropski, R. D. Fremont, C. S. Calfee, L. B. Ware // *Chest.* – 2009. – Vol. 135, № 6. – P. 1440–1447.



110. Amicus or adversary: platelets in lung biology, acute injury, and inflammation / F. A. Bozza, A. M. Shah, A. S. Weyrich, G. A. Zimmerman // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 40. – P. 123–34.

111. Hastings R. H. Monitoring alveolar epithelial function in acute lung injury / R. H. Hastings // *J. Clin. Monit. Comput.* – 2000. – Vol. 16, № 5–6. – P. 385–392.

112. Bowler R. P. Pulmonary edema fluid antioxidants are depressed in acute lung injury / R. P. Bowler, L. W. Velsor, B. Duda // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 9. – P. 2309–2315.

113. Matthay M. A. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management / M. A. Matthay, G. A. Zimmerman // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 33. – P. 319–27.

114. Neutrophil microdomains: linking heterocellular interactions with vascular injury / C. Scheiermann, Y. Kunisaki, J. E. Jang, P. S. Frenette // *Curr. Opin. Hematol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 25–30.

115. Hutchison J. Neutrophils in sepsis, septic shock, and adult respiratory distress syndrome: how stiff is too stiff / J. Hutchison // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 7. – P. 2659–2660.

116. Neutrophil-derived S100A12 in acute lung injury and respiratory distress syndrome / H. Wittkowski, A. Sturrock, M. A. van Zoelen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 1369–1375.

117. Greer R. The temporal evolution of acute respiratory distress syndrome following shock / R. Greer // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 27, № 3. – P. 226–232.

118. Aldridge A. J. Role of the neutrophil in septic shock and the adult respiratory distress syndrome / A. J. Aldridge // *Eur. J. Surg.* – 2002. – Vol. 168, № 4. – P. 204–214.

119. Guo Y. The pathogenic role of macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome / Y. Guo, C. Xie // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2002. – Vol. 25, № 6. – P. 337–340.

120. Role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome / K. N. Lai, J. C. Leung, C. N. Metz [et al.] // *J. Pathol.* – 2003. – Vol. 199, № 4. – P. 496–508.

121. Macrophage CD74 contributes to MIF-induced pulmonary inflammation / K. Takahashi, K. Koga, H. M. Linge [et al.] // *Respir. Re.* – 2009. – Vol. 10. – P. 33.

122. The regulation of interleukin-8 by hypoxia in human macrophages – a potential role in the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome (ARDS) / N. Hirani, F. Antonicelli, R. M. Strieter [et al.] // *Mol. Med.* – 2001. – Vol. 7, № 10. – P. 685–697.

123. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury / L. B. Ware, T. Koyama, D. D. Billheimer [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 288–296.

124. Manicone A. M. Role of the pulmonary epithelium and inflammatory signals in acute lung injury / A. M. Manicone // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 63–75.

125. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia: comparison with the acute respiratory distress syndrome / A. Gunther, P. Mosavi, S. Heinemann [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 454–462.

126. Ishii S. Platelet – activating factor (PAF) receptor and genetically engineered PAF receptor mutant mice / S. Ishii, T. Shimizu // *Prog. Lipid Res.* – 2000. – Vol. 39, № 1. – P. 41–82.

127. Role of platelet activating factor in pathogenesis of acute respiratory distress syndrome / W. Xu, S. H. Xia, H. Wang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2007. – Vol. 120, № 20. – P. 1840–1844.

128. Role of platelet-activating factor in pneumolysin-induced acute lung injury / M. Witzernath, B. Gutbier, J. S. Owen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35, № 7. – P. 1756–1762.

129. Lipoteichoic acid-induced lung inflammation depends on TLR2 and the concerted action of TLR4 and the platelet-activating factor receptor / S. Knapp, S. von Aulock, M. Leendertse [et al.] // *J. Immunol.* 2008. – Vol. 180, № 5. – P. 3478–3484.

130. Procoagulant alveolar microparticles in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome / J. A. Bastarache, R. D. Fremont, J. A. Kropski [et al.] // *Am J. Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. 1035–1041.

131. Zimmerman G. A. Thinking small, but with big league consequences: Procoagulant microparticles in the alveolar space / G. A. Zimmerman // *Am J. Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. 1033–1034.

132. Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia / R. Schmidt, U. Meier, M. Yabut-Perez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, № 1. – P. 95–100.

133. Patients with ARDS show improvement but not normalisation of alveolar surface activity with surfactant treatment: putative role of neutral lipids / P. Markart, C. Ruppert, M. Wygrecka // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62, № 7. – P. 588–594.

134. Potential application of mesenchymal stem cells in acute lung injury / J. W. Lee, N. Gupta, V. Serikov, M. A. Matthay // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2009. – Vol. 9, № 10. – P. 1259–1270.

135. Neither fibrin nor plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects lung function in a mouse model of acute lung injury / G. B. Allen, M. E. Cloutier, Y. C. Larrabee [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2009. – Vol. 296, № 3. – P. 277–285.

136. Pulmonary fibrosis induced by H5N1 viral infection in mice / J. Qiao, M. Zhang, J. Bi [et al.] // *Respir. Res.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 107.

137. Lung transplantation for acute respiratory failure in rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis / J. H. Meertens, W. Van der Bij, M. E. Erasmus [et al.] // *Transpl. Int.* – 2005. – Vol. 18, № 7. – P. 890–891.

138. Luh S. P. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS): the mechanism, present strategies and future perspectives of therapies / S. P. Luh, C. H. Chiang // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 60–69.

139. Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibrosis suggest an important role for TGF-beta and IL-10 / A. Bergeron, P. Soler, M. Kambouchner [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 69–76.

140. Ware L. B. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / L. B. Ware, M. A. Matthay // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, № 6. – P. 1376–1383.

141. Widdicombe J. H. How does cAMP increase active Na absorption across alveolar epithelium? / J. H. Widdicombe // *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. 231–232.

142. Alveolar epithelial barrier. Role in lung fluid balance in clinical lung injury / M. A. Matthay, N. Fukuda, J. Frank [et al.] // *Clin. Chest Med.* – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 477–490.

143. Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats: reversal by beta-adrenergic agonist treatment / M. L. Vivona, M. Matthay, M. B. Chabaud [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 25, № 5. – P. 554–561.

144. Jiang X. Adrenergic regulation of ion transport across adult alveolar epithelial cells: effects on Cl<sup>-</sup> channel activation and transport function in cultures with an apical air interface / X. Jiang, D. H. Ingbar, S. M. O'Grady // *J. Membr. Biol.* – 2001. – Vol. 181, № 3. – P. 195–204.

145. Invited review: biophysical properties of sodium channels in lung alveolar epithelial cells / S. Matalon, A. Lazrak, L. Jain, D. C. Eaton // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 93, № 5. – P. 1852–1859.

146. Water and solute permeability of rat lung caveolae: high permeabilities explained by acyl chain unsaturation / W. G. Hill, E. Almasri, W. G. Ruiz [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 1. – P. 33–41.

147. Beta2-adrenergic stimulation blunts inhibition of epithelial ion transport by hypoxia of rat alveolar epithelial cells / B. Loeh, E. Baloglu, A. Ke [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 123–134.

148. Folkesson H. G. Alveolar epithelial ion and fluid transport: recent progress / H. G. Folkesson, M. A. Matthay // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 35, № 1. – P. 10–19.

149. Hastings R. H. Mechanisms of alveolar protein clearance in the intact lung / R. H. Hastings, H. G. Folkesson, M. A. Matthay // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 286, № 4. – P. 679–689.

150. Kim K.–J. Protein transport across the lung epithelial barrier / K.–J. Kim, A. B. Malik // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2003. – Vol. 28, № 2. – P. 247–259.

151. Net absorption of IgG via FcRn–mediated transcytosis across rat alveolar epithelial cell monolayers / K.–J. Kim, T. E. Fandy, V. H. L. Lee [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 3. – P. 616–622.

152. Matrix Metalloproteinase–8 Inactivates Macrophage Inflammatory Protein–1{alpha} To Reduce Acute Lung Inflammation and Injury in Mice / P. A. Quintero, M. D. Knolle, L. F. Cala [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184, № 3. – P. 1575 – 1588.

153. Sartori C. Transepithelial sodium and water transport in the lung. Major player and novel therapeutic target in pulmonary edema / C. Sartori, M. A. Matthay, U. Scherrer // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2001. – Vol. 502. – P. 315–338.

154. Berthiaume Y. Alveolar edema fluid clearance and acute lung injury / Y. Berthiaume, M. A. Matthay // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 159, № 3. – P. 350–359.

155. The role of apoptosis in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): an up-to-date cell-specific review / V. Galani, E. Tatsaki, M. Bai [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2010. – Vol. 206, № 3. – P. 145–150.

156. Elevated levels of markers of apoptosis in the biological fluids of patients with early acute lung injury / L. B. Ware, T. Geiser, T. Nuckton, M. A. Matthay // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. A380.

157. Apoptosis and epithelial injury in the lungs / T. R. Martin, N. Hagimoto, M. Nakamura, G. Matute–Bello // *Proc. Am Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2, № 3. – P. 214–220.

158. Matthay M. A. Alveolar epithelium: role in lung fluid balance and acute lung injury / M. A. Matthay, L. Robriquet, X. Fang // *Proc. Am Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2, № 3. – P. 206–213.

159. Integrating acute lung injury and regulation of alveolar fluid clearance / D. M. Guidot, H. G. Folkesson, L. Jain [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, № 3. – P. 301–306.

160. Piantadosi C. A., Schwartz D. A. The Acute Respiratory Distress Syndrome // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – V.141. – P. 460–470.

161. Fan J. Transcriptional mechanisms of acute lung injury / J. Fan // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 1037–1050.

162. Opal S. M. Endotoxin as a drug target / S. M. Opal // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 21. – P. 57–64.

163. Bosma K. J. Pharmacotherapy for prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome: current and experimental approaches / K. J. Bosma, R. Taneja, J. F. Lewis // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70, № 10. – P. 255–82.

164. [http:// www. emedicinehealth.com/acute\\_respiratory\\_distress\\_ syndrome/ article\\_em.htm](http://www.emedicinehealth.com/acute_respiratory_distress_syndrome/article_em.htm). Treatment of acute respiratory disstres-syndrome.

165. Early changes in lung gene expression due to high tidal volume / I. B. Copland, B. P. Kavanagh, D. Engelberts [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 1051–1059.

166. Jacobson J. R. Genomics made functional in ventilator-associated lung injury / J. R. Jacobson, J. G. Garcia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 1023–1025.

167. Weinert C. R. Impact of randomized trial results on acute lung injury ventilator therapy in teaching hospitals / C. R. Weinert, C. R. Gross, W. A. Marinelli // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. –P. 1304–1309.

168. Ventilator-induced cell wounding and repair in the intact lung / O. Gajic, J. Lee, C. H. Doerr [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P.1057–1063.

169. McNeil P. L. Cell suffering and its prevention in lung / P. L. McNeil // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P.1046–1047.

170. Результаты использования современных методов респираторной поддержки / Ф. С. Глумчер, А. В. Макаров, В. М. Скубрий [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003. – № 2. – С. 8–16.

171. Atelectasis causes vascular leak and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs / M. Duggan, C. L. McCaul, P. J. McNamara [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1633–1640.

172. Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment / J. M. Halter, J. M. Steinberg, H. J. Schiller [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1620–1626.

173. Briel M, Meade M, Mercat A [et al.] JAMA. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. – 2010. – Vol. 303, № 9. – P. 865–73.

174. Lim L. H. Airway distension promotes leukocyte recruitment in rat tracheal circulation / L. H. Lim, E. M. Wagner // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 1068–1074.

175. Uhlig S. Taking a peep at the upper airways / S. Uhlig // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 1026–1027.

176. Kavanagh B. P. Lung recruitment in real time: learning was never so easy / B. P. Kavanagh // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1585–1586.

177. Effect of inspiratory flow pattern and inspiratory to expiratory ratio on nonlinear elastic behavior in patients with acute lung injury / C. Edibam, A. J. Rutten, D. V. Collins, A. D. Bersten // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 702–707.

178. Extending inspiratory time in acute respiratory distress syndrome / A. Mercat, J. L. Diehl, F. Michard [et al.] // Crit Care Med. – 2001. – Vol. 29, № 1. – P. 40–44.

179. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial / Stephen Derdak, Sangeeta Mehta,

Thomas E. Stewart [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – Vol. 166, № 6 (15 September 2002), P. 801–808.

180. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial / N. D. Ferguson, R. M. Kacmarek, J. D. Chiche, [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 1111–1116.

181. Hemmila M. R. Severe respiratory failure: advanced treatment options / M. R. Hemmila, L. M. Napolitano // Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 34. – Issue 9. – P. 278–290.

182. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation Influenza Investigators / A. Davies, D. Jones, M. Bailey [et al.] // Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza a(H1N1) acute respiratory distress syndrome. – JAMA 2009. – Vol. 302. – P. 1888–1895.

183. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial / G. J. Peek, M. Mugford, R. Tiruvoipati, [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 1351–1363.

184. Treatment of ventilation induced lung injury with exogenous surfactant / G. F. Vazquez de Anda, R. A. Lachmann [et al.] // Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27, № 3. – P. 559–565.

185. Вермель А. Е. Острый респираторный дистресс-синдром / А. Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2003. – № 8. – С. 10–16.

186. Хайкин И. В. Диагностика и лечение острого посттравматического респираторного дистресс-синдрома / И. В. Хайкин, В. Е. Розанов, Г. Е. Майлова // Военно-медицинский журнал. – 2006. – Т. 327, № 11. – С. 62.

187. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / J. Kesecioglu, R. Beale, T. E. Stewart [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 989–994.



188. Применение сурфактанта-БЛ у взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом / А. В. Власенко, Д. А. Остапченко, В. В. Мороз [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2005. – № 1 (6). С. 21–29.

189. Опыт сочетанного применения препарата сурфактанта и маневра «открытия» легких при лечении ОРДС / А. В. Власенко, Д. А. Остапченко, И. Н. Павлюхин [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 118–123.

190. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome / K. P. Steinberg, L. D. Hudson, R. B. Goodman [et al.] // *N Engl J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 16. – P. 1671–84.

191. Effect of dexamethasone on acute respiratory distress syndrome induced by the H5N1 virus in mice / T. Xu, J. Qiao, L. Zhao [et al.] // *Eur Respir J.* – 2009. – Vol. 33, № 4. – P. 852–60.

192. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome / C. Brun-Buisson, J. C. Richard, A. Mercat [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 183, № 9. – P. 1200–6.

193. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection / I. Martin-Loeches, T. Lisboa, A. Rhodes [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 272–83.

194. Annane D. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome / D. Annane, V. Sebille, E. Bellissant // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 22–30.

195. Meduri G. U., Golden E., Freire A. X. [et al.] Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest.* – 2007. – Vol. 131. – P. 954–63.

196. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury / H. P. Wiedemann, A. P. Wheeler, G. R. Bernard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2564–75.

197. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial / R. W. Taylor, J. L. Zimmerman, R. P. Dellinger [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 13. – P. 1603–9.

198. Griffiths M. J. Inhaled nitric oxide therapy in adults / M. J. Griffiths, T. W. Evans // *N. Engl J. Med.* – 2005. – Vol. 353, № 25. – P. 2683–95.

199. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis / A. Afshari, J. Brok, A. M. Møller, J. Wetterslev // *Anesth Analg.* – 2011. – Vol. 112, № 6. – P. 1411–21.

200. Intrapulmonary delivery of bone marrow–derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice / N. Gupta, X. Su, B. Popov [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 1855–63.

201. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats / T. van Haaften, R. Byrne, S. Bonnet [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 1131–42.

202. Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease / M. Aslam, R. Baveja, O. D. Liang, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 1122–30.

203. Abman S. H. Mesenchymal stem cells for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: delivering the secretome / S. H. Abman, M. A. Matthay // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 1039–41.

204. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung / J. W. Lee, X. Fang, N. Gupta [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106. – P. 16357–62.

205. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial // R. W. Taylor, J. L. Zimmerman, R. P. Dellinger [et al.] // *JAMA.* – 2004. – № 13. – P. 1603–1609.

206. Cepkova M. Pharmacotherapy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / M. Cepkova, M. A. Matthay // *J. Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 21. – P. 119–43.

207. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic

shock / A. Pontes-Arruda, A. M. Aragao, J. D. Albuquerque // Crit Care Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 2325–2333.

208. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury / P. Singer, M. Theilla, H. Fisher [et al.] // Crit Care Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 1033–1038.

209. A diet enriched in eicosapentanoic acid, gammalinolenic acid and antioxidants in the prevention of new pressure ulcer formation in critically ill patients with acute lung injury: A randomized, prospective, controlled study / M. Theilla, P. Singer, J. Cohen, F. Dekeyser // Clin. Nut. – 2007. – Vol. 26, № 6. – P. 752–7.

210. An Early PEEP/FIO<sub>2</sub> Trial Identifies Different Degrees of Lung Injury in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome / Jesus Villar, Lina Perez-Mendez, Jose Lopez [et al.] // AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE. – 2007. – Vol. 176.– P. 795–804.

211. Adhikari N. K. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / N. K. Adhikari, K. E. Burns, M. O. Meade // Cochrane Database Syst Rev. – 2004. – Vol. (4):CD004477.

212. Шулутко Б. И. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней / Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко. – СПб. : Элби-СПб., 2007. – 700 с.

213. Авдеев С. Н. Использование высоких доз Флуимуцила при заболеваниях легких / С. Н. Авдеев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 1. – С. 29–34.

214. Evidence-based medicine in the therapy of acute respiratory distress syndrome / R. Kopp, R. Kuhlen, M. Max [et al.] // Intensive Care Med. – 2002. – Vol. 28. – P. 244–255.

215. Хурані І. Ф. Вплив кверцетину та тіотріазоліну на хіміопроменеве пошкодження легень у щурів різних генетичних ліній / І. Ф. Хурані // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 3. – С. 57–63.

216. Зависимость между антиоксидантным действием флавоноидов и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 10. – С. 14–16.

217. Халимова Х. М. Эффективность Корвитина при остром ишемическом инсульте с сердечно-сосудистыми нарушениями / Х. М. Халимова, М. М. Якубова // УКР. МЕД. ЧАСОПИС. – 2011. – № 4 (84). – С. 61–63.

218. Ватутин Н. Т. Применение корвитина для профилактики окислительного стресса, обусловленного острым токсическим действием антрациклиновых антибиотиков / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Т. С. Гончаренко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 482–484.

219. Горошко О. М. Вплив антиоксидантних властивостей корвітину на перебіг гострої експериментальної ниркової недостатності / О. М. Горошко, М. Н. Гарас // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 119–122.

220. Вплив кверцетину на стан антиоксидантної системи і процесів ПОЛ при експериментальній моделі геморагічного інсульту у щурів / Є. О. Василенко, Я. Б. Раєцька, Ю. В. Степанов [та ін.] // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 116–119.

221. Стефанов О. В. Вплив різних доз ліпофлавонолу при корекції постпроменевого ураження в експерименті / О. В. Стефанов, Л. М. Шеремета // Галицький лікарський вісник. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 48–51.

222. Стефанов О. В. Вплив ліпосомальної форми кверцетину на реактивність та ендотеліозалежні судинні реакції в опромінених щурів / О. В. Стефанов, Л. М. Шеремета // Ліки. – 2007. – № 1–2. – С. 42–46.

223. Олейник С. А. Антигипоксанти в спортивній медицині та практиці спортивної підготовки / С. А. Олейник, Н. А. Горчакова, Л. М. Гунина // Спортивна медицина. – 2008. – № 1. – С. 67–73.

224. Изучение антистрессорного и анальгетического эффектов мексидола, диазепама, парацетамола и их комбинации / Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, И. И. Бабаев [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2006. – Т. 69, № 4. – С. 6–9.

225. Фаращук Н. Ф. Мексидол и гепатит: результаты в эксперименте и перспективы в клинике / Н. Ф. Фаращук // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Приложение 1. – С. 242–249.

226. Острая лучевая болезнь в эксперименте в условиях применения мексидола / Ю. Б. Дешевой, Б. Б. Мороз, Г. В. Сукоян [и др.] // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2007. – Вып. 3. – С. 22–24.

227. Вплив мексидолу на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз та процеси окисного фосфорилування в мітохондріях міокарда щурів за умов гострої гіпоксії / М. М. Стешенко, О. О. Гончар, В. І. Носарь [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4. – С. 64–69.

228. Динамика поведенческих реакций и уровня кортизола у мышей под влиянием комбинированного применения мексидола, диазепама, тимогена и гипербарической оксигенации в условиях иммобилизационного стресса / В. Г. Подсеваткин, С. В. Кирюхина, Д. В. Подсеваткин [и др.] // Эксп. и клин. фармакол. – 2008. – № 71(1). – С. 22–25.

229. Вплив похідного 2-оксиіндолін-3-гліоксилової кислоти на емоційно-поведінкові реакції щурів при гострому стресі / Р. В. Луценко, Т. О. Дев'яткіна, А. Г. Сидоренко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 3. – С. 3–7.

230. Опыт применения мексидола в комплексной терапии конверсионного расстройства / В. Г. Подсеваткин, С. В. Кирюхина, Д. С. Блинов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 4. – С. 72–74.

231. Луценко Р. В. Гепатозахисна дія мексидолу і її системний аналіз / Р. В. Луценко // Ліки. – 2007. – № 1–2. – С. 71–76.

232. Катикова О. Ю. Влияние мексидола на функции и структуру печени, параметры перекисного окисления липидов при длительной гиподинамии / О. Ю. Катикова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 2. – С. 51–54.

233. Яснецов В. В. Действие семакса и мексидола на моделях ишемии мозга у крыс / В. В. Яснецов, Т. А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 1. – С. 68–70.

234. Гнездилова А. В. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного эффекта мексидола / А. В. Гнездилова, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 10. – С. 11–13.

235. Мексидол и сочетанная сосудистая патология мозга и сердца / А. В. Гнездилова, М. А. Лебедева, Т. С. Ганьшина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 6. – С. 20–23.

236. Девяткина Т. А. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени / Т. А. Девяткина, Р. В. Луценко, Е. М. Важничая // Эксперим. и клин. фармакология. – 2003. – Т. 66, № 3. – С. 56–58.

237. Соловьев Н. А. Экспериментально-клиническое исследование действия мексидола при некоторых видах патологии / Н. А. Соловьев, В. В. Яснецов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Приложение 1. – С. 230–242.

238. Мельникова Д. В. Использование антиоксидантов в коррекции функционального состояния сердца при остром внепеченочном холестазах / Д. В. Мельникова, А. Н. Беляев, С. А. Беляев // Тез. докл. XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 6–10 апреля 2009 г., Москва. – М., 2009. – С. 547.

239. Малкова О. Л. Изменение гемостаза при экспериментальном инфаркте миокарда на фоне введения мексидола и пикамилона / О. Л. Малкова, А. Г. Меркурьева, В. М. Третьяк // Матер. III съезда фармакологов России «Фармакология – практическому здравоохранению», 23–27 сентября 2007 г., Санкт-Петербург // Психофармакол. биол. наркол. – 2007. – Т. 7, спец. вып. – Ч. 2. – С. 1845.

240. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора / В. П. Михин, Т. Ю. Михайлова, А. В. Харченко [и др.] // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2003. – № 2. – С. 23–26.

241. Верещагина В. С. Исследование некоторых аспектов механизма противоаритмического действия димефосфона и мексидола: автореф. дисс. на соискание степени канд. мед. наук / В. С. Верещагина. – М., 2002. – 16 с.

242. Исследование влияния мексидола, эмоксипина и димефосфона на электрофизиологические эффекты нибентана / А. А. Котляров, Н. В. Куркина, Л. Э. Смирнова [и др.] // Эксперим и клин. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 2. – С. 27–30.

243. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г. И. Клебанов, О. Б. Любицкий, О. В. Васильева [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2001. – № 3. – С. 25–27.

244. Гусева Л. В. Применение мексидола в комплексном лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Л. В. Гусева // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Приложение 1. – С. 108–111.

245. Васильева Л. В. Мексидол в терапии бронхиальной астмы / Л. В. Васильева, Е. В. Орлова, М. А. Золотарева // Фарматека. – 2007. – № 17. – С. 80–86.

246. Калинина Е. П. Оценка иммуотропного действия антиоксидантного препарата «Мексидол» при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. П. Калинина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Приложение 1. – С. 119–123.

247. Влияние мексидола и димефосфона на углеводный обмен и состояние перекисного окисления липидов у крыс с аллоксановым диабетом / Е. В. Кокорева, В. И. Инчина, Е. Ю. Цыганова [и др.] // Труды Нац. научно-практ. конф. с международн. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2004. – С. 181–182.

248. Девяткина Т. А. Влияние мексидола на процессы гликолиза при остром стрессе / Т. А. Девяткина, Е. М. Важничая, Р. В. Луценко // Эксперим. и клин. фармакология. – 2004. – Т. 67, № 4. – С. 47–49.

249. Пасевич С. П. Антиоксидантна та антигіпоксична ефективність мексидолу при експериментальній гострій нирковій недостатності у щурів за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич, І. І. Заморський // Клінічна та експериментальна патологія. – № 2. – 2009. – С. 51–53.

250. Хафизьянова Р. Х. Лимфотропный эффект димефосфона, мексидола и кеторолака реализуется через активацию лимфангиона и стимуляцию образо-

вания лимфы / Р. Х. Хафизьянова, Г. Н. Алевева, Д. А. Мухутдинев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 446–448.

251. Верижникова Е. В. Применение препарата мексидол в интенсивной терапии пациентов с мультиорганной недостаточностью / Е. В. Верижникова, И. И. Шоломов, Л. М. Дорошенко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Приложение 1. – С. 104–107.

252. Gustavo Matute-Bello. 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.

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

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

255. Алієв Л. Л. Вплив корвітину і контрікалу на патоморфологічні зміни в міокарді щурів при моделюванні реперфузійного синдрому на фоні впливу іонізуючого випромінювання / Л. Л. Алієв, В. З. Харченко, Т. Г. Філоненко // Світ медицини та біології. – 2008. – № 2. – С. 9–12.

256. Фомочкина И. И. Патогенетическая коррекция метаболических нарушений при реперфузионных расстройствах в эксперименте / И. И. Фомочкина // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т.13, № 3. – С. 206–212.

257. Суняйкина О. А. Иммунометаболические и актопротекторный эффекты взаимодействия активаторов биологического окисления при тепловом поражении / О. А. Суняйкина, И. Л. Бровкина, Н. А. Быстрова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2005. – № 4. – С. 5–10.

258. Антиоксиданты в комплексной терапии болезни Паркинсона / Е. А. Катунина, Е. А. Малыхина, Н. В. Кузнецов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 9. – С. 22–28.



259. Патент на корисну модель № 63892, А61В 17/00. Спосіб відбору крові в експерименті у щурів / Гудима А. А., Доброродній А. В., Марущак М. І., Доброродній В. Б., Коптюх В. В./ Заявл. 18.03.2011. Зареєстр. 25.10.2011, Бюл. № 20.

260. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Медицина, 1972. – 252 с.

261. Гріднєв О. Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О. Є. Гріднєв // Сучасна гастроентерол. – 2005. – № 5 (25). – С. 80–83.

262. Чевари С. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

263. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

264. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований / под. ред. М. И. Прохоровой. – Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.

265. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – М. : Минск, 1982. – 311 с.

266. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [и др.]. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

267. Клінічна та лабораторна діагностика. Нормативні директивні правові документи. – К. : МВЦ «Медінформ», 2003. – 856 с.

268. Ellman G. L. Tissue Sulfhydryl Group / G. L. Ellman // Arch. of Bioch. and Biophys. – 1959. – Vol. 82. – P. 70–77.

269. Уйбо Р. М. Циркулирующие иммунные комплексы у больных с острым и хроническими заболеваниями печени / Р. М. Уйбо, Х. Р. Нутт, Т. Я. Прюкк // Терапевт. арх. – 1992. – Т. 64, № 2. – С. 61–63.

270. Гаєвська М. Ю. Циркуючі імунні комплекси за умов норми та патології // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 4. – С. 37–40.

271. Иммунологические методы исследований в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К. : Здоров'я, 1978. – 159 с.

272. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.

273. Средние молекулы как вероятные регуляторы системы эритрона у спортсменов-лыжников / И. А. Волчегорский, Д. А. Дятлов, Е. И. Львовская [и др.] // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 3. – С. 136–137.

274. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 382 с.

275. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск: САУ, 2000. – 476 с.

276. Гнатюк М. С. Морфологічні зміни печінки та їх корекція при змодельованій обтураційній жовтяниці. / М. С. Гнатюк, І. М. Кліщ, М. М. Галей // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 78–82.

277. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка вікових особливостей ремоделювання артерій дванадцятипалої кишки / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, М. В. Данів // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – № 4. – С. 54–57.

278. Гнатюк М. С. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в кардіоміоцитах частин серця дослідних тварин / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, А. М. Пришляк [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – № 4. – С. 29–32.

279. Доброродній А. В. порушення газообміну при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів. Нові погляди на стару проблему / А. В. Доброродній, Д. О. Цетнар // Галицькі анестезіологічні читання «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» : збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Тернопіль, 2011. – С. 44–47.

280. Особливості порушень кисневого гомеостазу при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів / О. В. Олійник,

А. В. Доброродній, С. О. Савчук [та ін.] // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – № 2. – С. 119–122.

281. Доброродній А. В. Характеристика кисневого гомеостазу при експериментальному ГРДС / А. В. Доброродній, С. О. Савчук, Д. О. Цетнар // Матеріали XV Міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2011. – С. 260.

282. Доброродній А. В. Особливості патофізіології газообміну при експериментальному респіраторному дистрес-синдромі / А. В. Доброродній // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: Збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції 9 червня 2011 року. – С. 128–130.

283. Доброродній А. В. Газовий склад артеріальної та венозної крові при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі / А. В. Доброродній // Шпит. хірургія. – 2011. – №3. – С. 38–40.

284. 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.

285. Доброродній А. В. Стан перекисного окислення ліпідів в динаміці ГРДС під впливом різних методів корекції / А. В. Доброродній // Буковин. мед. вісник. – 2011. – № 3. – С. 91–93.

286. Доброродній А. В. Морфологічні та морфометричні зміни в легенях при гострому респіраторному дистрес-синдромі в експерименті / А. В. Доброродній // Клін. та експерим. патологія. – 2011. – № 3. – С. 76–79.

287. Доброродній А. В. Клітинно-структурні зміни в міокарді при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі / А. В. Доброродній // Клін. анатомія та операт. хірургія. – 2011. – № 3. – С. 27–29.

288. Mendelson C. L. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia / C. L. Mendelson // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1946. – Vol. 52. – P. 191.

289. Inhibition of acid-induced lung injury by hyperosmolar sucrose in rats / Z. Safdar, M. Yiming, G. Grunig, J. Bhattacharya // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 172, № 8. – P. 1002–1007.

290. Zarbock A. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet–neutrophil aggregation / A. Zarbock, K. Singbartl, K. Ley // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 3211–3219.

291. Lung injury and recovery in a murine model of unilateral acid aspiration: functional, biochemical, and morphologic characterization / M. Amigoni, G. Bellani, M. Scanziani [et al.]. // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108. – P. 1037–1046.

292. Luk'ianova L. D. Molecular mechanisms of tissue hypoxia and organism adaptation / L. D. Luk'ianova // *Fiziol. Zh.* – 2003. – Vol. 49, № 3. – P. 17–35.

293. Luk'ianova L. D. The role of the bioenergetic disorders in pathogenesis of hypoxia / L. D. Luk'ianova // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* – 2004. – Vol (2). – P. 2–11.

294. Imtiyaz H. Z. Hypoxia – inducible factors as essential regulators of inflammation / H. Z. Imtiyaz, M. C. Simon // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2010. – Vol. 345. – P. 105–120.

295. Green D. R. Gone but not forgotten / D. R. Green, H. M. Beere // *Nature.* – 2000. – Vol. 405. – P. 28–29.

296. Increased expression of functionally active membrane-associated Tumor Necrosis Factor in Acute Respiratory Distress Syndrome / L. Armstrong, D. R. Thickett, S. J. Christie [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 1, № 22. – P. 68–74.

297. Pharmacotherapy of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / K. Raghavendran, G. S. Pryhuber, P. R. Chess [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 15, № 19. – P. 1911–1924.

298. Воинов В. А. Острый респираторный дистресс синдром / В. А. Воинов, С. В. Орлов, К. С. Карчевский // *Біль, знеболювання й інтенсивна терапія.* – 2007. – № 1–2 (д). – С. 13–16.

299. Липидный дистресс-синдром Савельева: результаты многоцентрового плацебоконтролируемого исследования / В. А. Петухов, А. И. Крюков, Н. А. Петухова [и др.] // Трудный пациент. – 2004. – Т. 2, № 4. – С. 3–10.

300. Кузьмин В. В. Перекисное окисление липидов у пациентов с атеросклеротической гангреной конечностей / В. В. Кузьмин, О. Л. Андреева // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 5. – С. 45–46.

301. Голуб И. Е. Перекисное окисление липидов у пациентов с атеросклеротической окклюзией артериальных сосудов нижних конечностей / И. Е. Голуб, А. В. Ковыршин, Л. В. Сорокина // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 5. – С. 212–214.

302. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант–респонсивный элемент / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, Н. К. Зенков [и др.] // Биохимия. – 2006. – Т. 71, № 9. – С. 1183–1197.

303. Окислительный стресс при хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете типа 2 / Н. Е. Арзамасцева, В. З. Ланкин, А. К. Тихадзе [и др.] // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии : материалы XV Междунар. конф. и дискус. научн. клуба. – Крым, Ялта–Гурзуф, 2007. – С. 413–415.

304. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко [та ін.] // Одес. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 22–25.

305. Проскураков С. Я. Некроз – активная, управляемая форма программируемой клеточной гибели / С. Я. Проскураков, В. Л. Габой, А. Г. Коноплянников // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 4. – С. 467–491.

306. Свободнорадикальное окисление и старение / В. Х. Хавинсон, В. А. Баринов, А. В. Арутюнян [и др.]. – СПб. : Наука, 2003. – 327 с.

307. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросовский Образовательный Журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.

308. Зенков Н. К. Окислительный стресс (биохимический и патофизиологический аспекты) / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова. – М., 2001. – 343 с.

309. Воейков В. Л. Регуляторные функции активных форм кислорода в крови и в водных модельных системах : автореф. дис. на соискание учёной степени д-ра мед. наук / В. Л. Воейков. – М., 2003. – 48 с.

310. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода и функциональной активности клеток (жизнь и смерть, создание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические аспекты / Е. Е. Дубинина. – СПб. : Медицинская пресса, 2006. – 440 с.

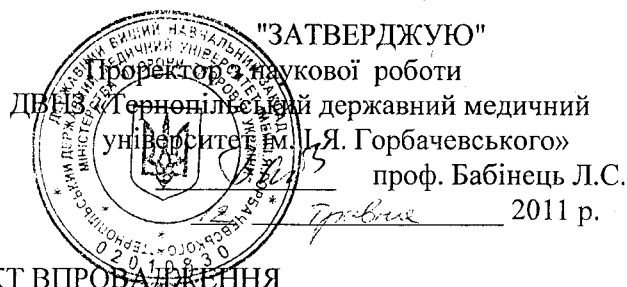
311. Modulating GSH synthesis using glutamate cysteine ligase transgenic and gene-targeted mice / Botta D., White C. C., Vliet-Gregg P. [et al.] // *Drug Metab Rev.* – 2008. – Vol. 40, № 3. – P. 465–77.

312. Sakamoto T. A membrane protease regulates energy production in macrophages 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.

313. Hangartner L. Antiviral antibody responses : the two extremes of a wide spectrum / L. Hangartner, R. M. Zinkernagel, H. Hengartner // *Nature Reviews Immunology.* – 2006. – № 6. – P. 231–243.

314. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Брюсстофф, Д. Мейл; пер. с англ. – М. : Мир, 2000. – 592 с.

315. Capelozzi V. L. What have anatomic and pathologic studies taught us about acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? / V. L. Capelozzi // *Curr Opin Crit Care.* – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 56–63.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості впливу мексидолу, корвітину та їх комбінації на розвиток кисневої недостатності при експериментальному гострому респіраторному дистрес – синдромі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського", кафедра хірургії з анестезіологією № 2. Здобувач – А.В. Доброродній.
3. **Джерела інформації:**
  1. НСІ-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром. А. А. Гудима, М. І. Марущак А. В. Доброродній [та ін.] / Здобутки клін. та експерим. медицини. – 2010. – № 2. С. 39–42.
  2. 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.
  3. Доброродній А. В. Стан перекисного окислення ліпідів в динаміці ГРДС під впливом різних методів корекції / А. В. Доброродній // Буковин. мед. вісник. – 2011. – № 3. – С. 91–93.
  4. Матеріали дисертації "Патогенетичні механізми розвитку кисневої недостатності при гострому респіраторному дистрес – синдромі та її корекція антигіпоксантами" Профілактичне введення мексидолу, корвітину та їх комбінації чинить протекторний вплив на кисневий обмін, інтенсивність ліпопероксидації, порушення гуморального імунітету та ендотоксикозу, знижує загибель тварин. що найбільш вражено після їх послідовного застосування (сатурація крові киснем вища на 50,9 %, загальний вміст кисню – на 61,3 %, вміст діснових кон'югатів та продуктів тіобарбітурової кислоти сироватки крові нижчі відповідно на 34,6 % і на 33,03 %, вміст SH-груп сироватки крові вищий на 42,23 %, вміст циркулюючих комплексів нижчий на 31,0 % , вміст молекул середньої маси нижчий в середньому на 44,4 %, еритроцитарний індекс інтоксикації – на 49,3 %.
4. **Впроваджено:** на кафедрі екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом військової підготовки
5. **Включено:** У лекційний курс і практичні заняття за темою "Гострі захворювання на травматичні ушкодження окремих локалізацій".
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи А.В. Добророднього дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми гострого респіраторного дистрес – синдрому та їх корекцію антигіпоксантами.
7. **Терміни впровадження:** 2010 - 2011 рр.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра медицини катастроф Тернопільського державного медичного університету
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри,  
д-р мед. наук, професор

А.А. Гудима



ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний  
університет ім. І.Я. Горбачевського»  
проф. Бабінець Л.С.

серпень 2011 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості впливу мексидолу, корвітину та їх комбінації на розвиток кисневої недостатності при експериментальному гострому респіраторному дистрес – синдромі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського", кафедра хірургії з анестезіологією № 2. Здобувач – А.В. Доброродний.
3. **Джерела інформації:**
  1. НСІ-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром. А. А. Гудима, М. І. Марущак А. В. Доброродний [та ін.] / Здобутки клін. та експерим. медицини. – 2010. – № 2. С. 39–42.
  2. Доброродний А. В. Газовий склад артеріальної та венозної крові при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі / А. В. Доброродний // Шпит. хірургія. – 2011. – №3. – С. 38–40.
  3. Доброродний 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. Доброродний // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – № 3. – С. 99–101.
  4. Доброродний А. В. Стан перекисного окислення ліпідів в динаміці ГРДС під впливом різних методів корекції / А. В. Доброродний // Буковин. мед. вісник. – 2011. – № 3. – С. 91–93.

Профілактичне введення мексидолу, корвітину та їх комбінації чинить протекторний вплив на кисневий обмін, інтенсивність ліпопероксидації, порушення гуморального імунітету та ендотоксикозу, знижує загибель тварин, що найбільш виражено після їх поєднаного застосування (сатурація крові киснем вища на 50,9 %, загальний вміст кисню – на 61,3 %, вміст дієнових кон'югатів та продуктів тіобарбітурової кислоти сироватки крові нижчі відповідно на 34,6 % і на 33,03 %, вміст SH-груп сироватки крові вищий на 42,23 %, вміст циркулюючих комплексів нижчий на 31,0 %, вміст молекул середньої маси нижчий в середньому на 44,4 %, еритроцитарний індекс інтоксикації – на 49,3 %.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету.
5. **Включено:** У лекційний курс і практичні заняття за темою "Гіпоксія".
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи А.В. Доброродного дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми гострого респіраторного дистрес – синдрому та їх корекцію антигіпоксантами.
7. **Терміни впровадження:** 2010 - 2011 рр.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри,  
д-р мед. наук, професор

Волхова Н.М.



**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**  
 Перший проректор з науково-педагогічної роботи  
 ДЗ “Луганський державний медичний університет”  
 д. мед. н., професор *В.В. Сімрок*  
*травень* 2011 рік

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості патогенетичних механізмів розвитку кисневої недостатності при експериментальному гострому респіраторному дистрес – синдромі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського”, кафедра хірургії з анестезіологією № 2. Здобувач – А.В. Доброродний.
3. **Джерела інформації:**
  1. НСІ-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром. А. А. Гудима, М. І. Марущак А. В. Доброродний [та ін.] / Здобутки клін. та експерим. медицини. – 2010. – № 2. С. 39–42.
  2. Особливості порушень кисневого гомеостазу при експериментальному гострому респіраторному дистрес синдромі у щурів / О. В. Олійник, А. В. Доброродний, С. О. Савчук, Д. О. Цетнар // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – № 2. – С. 119–122.

Моделювання гострого респіраторного дистрес - синдрому (ГРДС) у щурів призводить до достовірних змін більшості показників кисневого гомеостазу. Спостерігалось зменшення сатурації та парціального тиску кисню, як артеріальної так і венозної крові, та діагностовано зростання парціального тиску вуглекислого газу як в артеріальній, так і венозній крові. Модифікована модель ГРДС включає 3 компоненти: неврогенний, гуморальний і хімічний та зумовлює розвиток змішаного типу гіпоксії, який складається з 3 типів: гіпоксичного, циркуляторного в поєднанні з гемічною інактивувальною гіпоксією, які надзвичайно тісно переплітаються.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології ДЗ «Луганський державний медичний університет».
5. **Включено:** До педагогічного процесу: в курсі лекцій та практичних занять за темою “Порушення зовнішнього дихання”, “Гіпоксія”.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи А.В. Доброродного у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенез та механізми розвитку кисневої недостатності при гострому респіраторному дистрес – синдромі.
7. **Терміни впровадження:** 2011 рр.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології ДЗ «Луганський державний медичний університет».
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження: доц. В.М. Шанько.

Завідувач кафедри патологічної фізіології  
 заслуж. діяч науки і техніки України  
 д. мед. н., професор

*Н. К.*

Н. К. Казімірко

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор з наукової роботи  
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

 проф. Пустовий Ю.Г.  
2011 р.


## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості патоморфологічних змін легень при експериментальному гострому респіраторному дистрес – синдромі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського", кафедра хірургії з анестезіологією № 2. Здобувач – А.В. Доброродній.
3. **Джерела інформації:**
  1. НСІ-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром. А. А. Гудима, М. І. Марущак А. В. Доброродній [та ін.] / Здобутки клін. та експерим. медицини. – 2010. – № 2. С. 39–42.

Запропонована модель НСІ-індукованого ГРДС в найбільш повній мірі відтворює основні патоморфологічні зміни в легенях. В легеневій тканині спостерігаються ознаки гострої бронхо-легеневої недостатності. Картина структури легеневої тканини стерта, альвеолярна будова порушена. Просвіти ацинусів повністю вивопнені серозним та серозно-геморагічним ексудатом. Епітеліоцити з явищами дистрофічно-некротичних змін, базальна мембрана потовщена, із явищами мукоїдного і фібриноїдного набряку. Порушення структури стінки бронха проявляється різко вираженою місцевою деструкцією слизової оболонки: некрозом та десквамацією епітеліального покриву, фібриноїдним некрозом підслизового шару. Дрібні кровоносні судини паретично розширені, містять велику кількість еритроцитів; навколо них виражена периваскулярна інфільтрація і набряк.

4. **Впроваджено:** на кафедрі патоморфології, судової медицини та медичного законодавства Луганського державного медичного університету.
5. **Включено:** У лекційний курс і практичні заняття за темами "Хвороби органів дихання".
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи А.В. Добророднього у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патоморфологічні зміни легень при гострому респіраторному дистрес – синдромі.
7. **Терміни впровадження:** 2010-2011 рр.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патоморфології, судової медицини та медичного законодавства Луганського державного медичного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав. кафедрою патоморфології,  
судової медицини і медичного законодавства,  
професор



 О. С. Решетнікова



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
Кримського державного медичного  
університету імені С. І. Георгієвського

проф. Кубишкін А.В.

2011 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості перекисного окиснення ліпідів у динаміці гострого респіраторного дистрес – синдрому під впливом різних методів корекції.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського", кафедра хірургії з анестезіологією № 2. Здобувач – А.В. Доброродній.
3. **Джерела інформації:**
  1. НСІ-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром. А. А. Гудима, М. І. Марущак А. В. Доброродній [та ін.] / Здобутки клін. та експерим. медицини. – 2010. – № 2. С. 39–42.
  2. Доброродній А. В. Стан перекисного окиснення ліпідів в динаміці ГРДС під впливом різних методів корекції / А. В. Доброродній // Буковин. мед. вісник. – 2011. – № 3. – С. 91-93.

Моделювання ГРДС за методикою G. Matute-Bello, 2008 р. в авторській модифікації, у щурів призводить до активації процесів перекисного окиснення ліпідів. Так, вміст у сироватці крові ДК і ТК збільшувався на першу годину на 40,0 % , на другу годину ДК– на 77,3 % та ТК – на 89,5%. ТБК-активні продукти ПОЛ збільшуються у 5,5 та 5,6 разів на першу і другу годину відповідно. На тлі корекції мексидолом і корвітином на першу годину не виявлено істотних відхилень вмісту в сироватці крові ДК, ТК порівняно з некорегованими тваринами, хоча на тлі їх комбінації даний показник був менший на 41,0 %. Вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ на першу годину був найнижчим після застосування комбінації препаратів на 43,8%, на другу годину – після застосування лише мексидолу на 39,9 %. Усі запропоновані методи сприяють зниженню утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів, причому найвищий ефект відмічається після застосування мексидолу.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського.  
**Включено:** У лекційний курс і практичні заняття студентів 2 та 3 року навчання медичного та стоматологічного факультетів.
5. **Результати впровадження:** використання результатів роботи А.В. Добророднього у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про ПОЛ при гострому респіраторному дистрес – синдромі.
6. **Терміни впровадження:** 2011 р.
7. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри патофізіології,  
д-р мед. наук, професор

А. В. Кубишкін



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи  
Кримського державного медичного  
університету імені С. І. Георгієвського  
проф. Кубишкін А.В.

2011 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості патоморфологічних змін міокарда при експериментальному гострому респіраторному дистрес – синдромі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського", кафедра хірургії з анестезіологією № 2. Здобувач – А.В. Доброродній.
3. **Джерела інформації:**
  1. НСІ-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром. А. А. Гудима, М. І. Марущак А. В. Доброродній [та ін.] / Здобутки клін. та експерим. медицини. – 2010. – № 2. С. 39–42.
  2. Доброродній А. В. Клітинно-структурні зміни в міокарді при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі / А. В. Доброродній // Клін. анатомія та операт. хірургія. – 2011. – № 3. – С. 27-29.

Моделювання ГРДС за методикою G. Matute-Bello, 2008 р. в авторській модифікації, у щурів призводить до морфологічних порушень в органах-мішенях. Комплексом морфологічних та морфометричних методів виявлено, що при експериментальному ГРДС відбуваються дистрофічні, некробіотичні зміни кардіоміоцитів та сполучнотканинних структур, виражені судинні розлади. Отримані дані свідчать про погіршення кровопостачання міокарда. При ГРДС на 2 год експерименту в кардіоміоцитах також істотно змінюються ядерно-цитоплазматичні відношення, стромально-кардіоміоцитарні відношення зростають у 1,8 раза, капілярно-кардіоміоцитарні відношення зменшуються на 17,7 %, а відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів збільшується у 15,4 раза, порівняно з контрольними спостереженнями. Поєднання морфологічних та морфометричних методів дослідження, які доповнюють один одного, дає змогу більш детально зрозуміти порушення клітинно-структурного гомеостазу в міокарді при ГРДС в динаміці.
4. **Впроваджено:** на кафедрі гістології, цитології, ембріології Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського.  
**Включено:** У лекційний курс і практичні заняття студентів 1 та 2 року навчання медичного та стоматологічного факультетів.
5. **Результати впровадження:** використання результатів роботи А.В. Добророднього у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патоморфологічні зміни міокарда при гострому респіраторному дистрес – синдромі.
6. **Терміни впровадження:** 2010-2011 рр.
7. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології, ембріології Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Зав. кафедрою  
гістології, цитології, ембріології,  
професор

О.Ю. Шаповалова