

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

**ДОБРОРОДНИЙ АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 616.24-008.4-085.221]-92

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

14.03.04 – патологічна фізіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2012

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Олійник Олександр Валентинович**, державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри хірургії з анестезіологією № 2.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Гоженко Анатолій Іванович**, Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України, директор;

доктор медичних наук, професор **Заморський Ігор Іванович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фармакології.

Захист відбудеться 19 квітня 2012 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 14 березня 2012 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01

доктор біологічних наук, професор

І. М. Кліщ

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Останнім часом значної актуальності набуває проблема гострого респіраторного дистрес-синдрому. За даними різних авторів, частота гострого респіраторного дистрес-синдрому коливається від 150 тис. до 3,5 млн випадків на рік, а летальність сягає 30–65 % (А.И. Трещинский, 2004; С.Н. Авдеев, 2005; A. Ritesh, 2006; K.D. Liu, 2007; P.R. Rocco, 2009; В.І. Денисюк, 2010).

За останні декілька років в етіології гострого респіраторного дистрес-синдрому помітно виділяється вірус грипу А/Н1N1. Він зумовлює дифузний вірусний пневмоніт із тяжкою гіпоксемією, яка в багатьох випадках завершується розвитком цієї недуги, що виникає на 4–5 добу захворювання і швидко прогресує (В.П. Малы́й, 2009; R. James, 2010). За даними ВООЗ, у світі зафіксовано 17,7 тис. лабораторно підтверджених летальних випадків від цього виду грипу (J.R. Gill, 2010), а в Україні станом на 2009 рік – 202 (Е.М. Рекалова, 2010).

Запальний процес у легенях при гострому респіраторному дистрес-синдромі кардинально відрізняється від кардіогенного (гідростатичного) набряку легень. У запальній реакції беруть участь гуморальні та клітинні фактори. Відбувається підвищення продукції цитокінів, активація системи коагуляції. Збільшується кількість активних продуктів кисню, нейропептидів, вазоактивних пептидів, простагландинів та оксиду азоту, відбувається активація тромбоцитарних факторів, нейтрофілів, макрофагів та лімфоцитів (M. Perl, 2008; R.L. Zemans, 2009; A. Hidalgo, 2009; S.M. Moskowitz, 2010; E.R. Johnson, 2010).

У розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому основну роль відіграє пошкодження альвеоло-капілярної мембрани (G.D. Perkins, 2005), що значно погіршує дифузію газів через альвеолярну мембрану з розвитком гіпоксемії, яка негативно відбивається на тканинах й органах (K. Parthasarathi, 2006; D.S. Cheng, 2007; M.R. Looney, 2009; Y. Komarova, 2010; M.A. Matthay, 2011). Однак особливості розвитку кисневого дисбалансу в умовах експериментального гострого респіраторного дистрес-синдрому вивчені недостатньо.

Одне із ключових завдань у лікуванні хворих з даною патологією – пошук патогенетично обґрунтованих методик лікування, спрямованих насамперед на зниження потреби тканин в кисні. Особливий інтерес становлять дані щодо антигіпоксичних властивостей корвітину, який є розчинною формою кверцетину (О.М. Горошко, 2007; Є.О. Василенко, 2008; М.А. Мохорт, 2009). Застосування препарату зумовлює нормалізацію процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, а також зменшення руйнівних процесів у клітинних мембранах та стабілізацію мембран (Н.В. Пороховська, 2007). Аналіз літератури показав високу ефективність від застосування цього препарату як антигіпоксанта та антиоксиданта у схемах лікування багатьох захворювань (В.М. Василик, 2006; В.Д. Лук'яничук, 2009; О.М. Горошко, 2010; І.І. Заморський, 2011).

З антигіпоксантною та антиоксидантною метою останнім часом успішно використовують мексидол (Т.А. Воронина, 2005; С.П. Пасевич, 2009; В.Е. Новиков, 2010; В.В. Яснецов, 2010). Як похідний 3-оксипіридину він регулює функціонально-метаболичну активність клітин, перш за все, завдяки інгібуванню вільнорадикального окиснення ліпідів у біомембранах, підвищенню активності антиоксидантних ферментів, впливу на вміст біогенних амінів та енергетичний обмін клітин (Ю.Б. Дешевой, 2007; В.Г. Подсеваткин, 2008; О.Ю. Катикова, 2009; І.І. Заморський, 2011). Мексидол відрізняється від інших похідних 3-оксипіридину тим, що він містить сукцинат, котрий є компонентом циклу трикарбонових кислот (ФАД-залежна ланка циклу Кребса).

Однак в умовах розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому ці препарати вивчені недостатньо. Немає переконливих даних щодо доцільності їх включення в комплексну терапію даної недуги, що вимагає спеціального доклінічного вивчення. Це 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 гострому респіраторному дистрес-синдромі і встановити ефективність профілактичного застосування антигіпоксантів.

**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 та антиоксидантний захист, 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 визначення величини рН, напруження і загального вмісту вуглекислого газу, напруження і вмісту кисню та насичення ним артеріальної та венозної крові; лабораторні – для визначення кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну, оцінки інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, дослідження гуморальної ланки імунної системи та ендогенної інтоксикації; гістологічні і морфометричні – для якісного і кількісного аналізу ступеня структурних пошкоджень у легенях, серці і печінці при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі; математичні – для статистичної обробки цифрових даних.

**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 Н розчину соляної кислоти у дозі 2 мл·кг<sup>-1</sup>, і за профілактичного застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації.

Вперше встановлено, що впродовж двох годин після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому зростає напруження CO<sub>2</sub> 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 ГРДС: 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 мікрофото зйомку 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, конгресів, 1 патент на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 172 сторінках, ілюстрована 29 таблицями і 21 рисунком. Структура дисертації складається зі вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел, який налічує 315 найменувань вітчизняної та зарубіжної літератури, додатків. Бібліографічний опис та додатки викладені на 38 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** У дисертаційній роботі використано 198 білих безпородних статевозрілих щурів-самців віком 6–8 місяців масою 190–220 г, яких утримували в одному приміщенні при постійній температурі 18–22 °С на стандартному режимі віварію. Всі експерименти проведено із дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних

тварин, яких використовують 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 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол засідання № 5 від 10.05.2011 р.).

На першому етапі досліджень визначено індивідуальну стійкість тварин до гіпоксії, виконану за методикою В.Я. Березовського (1978). В основі даної методики лежать індивідуальні випробування лабораторних тварин, які проводили у вакуумній камері, де створювалося розрідження, що відповідало висоті 12 тис. м. Швидкість підйому становила  $50 \text{ м}\cdot\text{с}^{-1}$ . 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 вважали щурів з часом виживання менше 180 с, середньостійкими від 180 до 420 с, високостійкими – більше 420 с. Для подальших досліджень брали тварин із групи середньостійких щурів із часом виживання 240–360 с (В.А. Березовский, 1978). Оскільки метою роботи є з'ясування патогенетичних механізмів розвитку кисневої недостатності при ГРДС і встановлення впливу на них антигіпоксантів, для чистоти експерименту тваринам не проводили респіраторну підтримку.

Тваринам моделювали гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) за методикою G. Matute-Bello, 2008 р. та А.А. Гудими, 2010 р.: за 20 хвилин 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  $2 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}$ .

Залежно від термінів ГРДС та способів його корекції всіх тварин поділили на 5 експериментальних груп (табл. 1). Тварин виводили з експерименту на першу та другу години після моделювання ГРДС.

Таблиця 1

### Розподіл експериментальних тварин, використаних у дослідях

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



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

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

Для корекції гіпоксичних розладів застосували блокатор 5-ліпооксигенази – кверцетин в ін'єкційній формі – препарат «Корвітин» (виробник – Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, Україна) та етилметилгідрокси-піридину 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 (Л.Л. Алиев, 2008; И.И. Фомочкина, 2010). Мексидол після розведення у дистильованій воді для ін'єкцій вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1 мг·кг<sup>-1</sup> за 1 год до моделювання ГРДС (О.А. Суняйкина, 2005; Е.А. Катуніна, 2006). Препарати вводили за 1 год до моделювання ГРДС.

Для дослідження брали цільну кров, сироватку крові, гомогенат печінки. Крім цього, гістологічно і морфометрично вивчали тканину печінки, легень і серця.

Через 2 год розвитку досліджуваної патології в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг/кг) у тварин за розробленим методом забирали артеріальну та венозну кров з дослідженням на аналізаторі «ЭЦ-60Э» (ТОВ «Кверти-Мед», Росія).

Даний аналізатор автоматично вимірював величини рН, напружень вуглекислого газу (рСО<sub>2</sub>) і кисню (О<sub>2</sub>) в артеріальній та венозній крові. На основі цих показників, а також за введеними вмістом гемоглобіну, який визначалися гемоглобінціанідним методом, та вмістом кисню в атмосферному повітрі аналізатор автоматично розраховував додаткові показники кисневого обміну (табл. 2).

Таблиця 2

#### Розрахункові показники кисневого обміну та їх формули

Параметр	Позначення	Формула
Загальний СО <sub>2</sub> , ммоль·л <sup>-1</sup>	ТСО <sub>2</sub>	$ТСО_2 = HCO_3 + 0,0307 \times PCO_2$
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. %	$O_2CT$	$O_2CT=1,39 \times Hb \times SAT/100 + 0,00314 \times PO_2$
Альвеоларно-артеріальний градієнт за киснем, мм рт. ст.	$AaRO_2$	$AaRO_2=(P_{атм}-47,0) \times FIO_2 - 1,2 \times PCO_2 - PO_2$
Респіраторний індекс, %	RI	$RI=(AaRO_2/PO_2) \times 100,0$

З метою оцінки провідних патогенних механізмів розвитку ГРДС та кисневого дисбалансу, в окремій серії тварин встановлено показники ПОЛ, антиоксидантного захисту, імунологічної резистентності та ендогенної інтоксикації в динаміці розвитку патології та в умовах профілактичного застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації. Препарати вводили за 1 год до моделювання ГРДС. Через 1 і 2 год розвитку досліджуваної патології в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг/кг) тварин забивали методом тотального кровопускання. Досліджувані показники визначали у сироватці крові та гомогенаті печінки.

У сироватці крові встановлювали вміст дієнових і трієнових кон'югатів (ДК, ТК) (В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная, 1983), ТБК-активних продуктів ПОЛ (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977). Для оцінки антиоксидантної системи в гомогенаті печінки визначали активність супероксиддисмутази (СОД) (С. Чевари и др., 1985), у сироватці крові – активність каталази (КТ) (М.А. Королук и др., 1988), вміст глутатіону (GSH) і церулоплазміну (ЦП) (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1982). Для оцінки ступеня ендотоксикозу в сироватці за методом Н.И. Габриэлян і співавт. (1981) у модифікації В.К. Осиповича, З.А. Туликовой і И.М. Маркелова (1987) визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) при оптичній щільності 254 і 280 нм та еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ) (А.А. Тогайбаев и др., 1988). Для гістологічного дослідження забирали шматочки печінки, легень і серця, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступним ущільненням у парафіні. Отримані на санному мікроскопі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином за Ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом і суданом – Ш. Світлооптично вивчали гістологічні препарати в мікроскопах МБІ – 6, МБІ – 15, «Люмам Р-8». Морфометрично досліджували сегментарні бронхи, печінку та міокард (Г.Г. Автандилов, 1990; А.Г. Сапожников, А.Е. Доросевич, 2000; М.С. Гнатюк, 2008, 2009, 2010). Кількісні величини обробляли статистично. Різницю між порівнюваними морфометричними параметрами визначали з використанням критерія Стьюдента.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Проведені експерименти показали (табл. 3), що у тварин з ГРДС, порівняно із контрольною групою, в артеріальній крові статистично достовірно більшими були  $pCO_2$  і  $TCO_2$  (відповідно, на 28,5 і 16,0 %,  $p < 0,05$ ).

Водночас у венозній крові тварин з ГРДС величина досліджуваних показників практично не відрізнялася від аналогічних артеріальної, тоді як у контрольній групі у венозній крові  $pCO_2$  та  $TCO_2$  були істотно більшими. Інертність відхилень цих показників 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-артеріальну різницю за напруженням та вмістом загального CO<sub>2</sub>: R<sub>CO2</sub> та R<sub>TCO2</sub>. 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.

Порушення дифузії газів на тлі ГРДС торкнулося не тільки вуглекислоти, але й кисню (див. табл. 3). Результати показали, що показники насичення крові киснем (pO<sub>2</sub>, SAT, O<sub>2</sub>CT) в артеріальній крові тварин з ГРДС виявилися істотно нижчими, ніж у здорових (відповідно, на 59,0, 37,1 і 41,9 %, p<0,001). Нижчою виявилася й артеріо-венозна різниця за величинами pO<sub>2</sub> та O<sub>2</sub>CT у групі уражених тварин, ніж контрольних (RpO<sub>2</sub> і RO<sub>2</sub>CT). Ці два показники теж можна рекомендувати як додаткові критерії оцінки ГРДС та його динаміки.

Таблиця 3

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

Показник		Контроль (n=10/10)	ГРДС (n=15/4)	p
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
R <sub>CO2</sub> , мм рт. ст.		21,09±1,95	7,40±1,64	<0,001
R <sub>TCO2</sub> , ммоль·л <sup>-1</sup>		5,81±0,62	0,25±1,39	<0,01
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
RpO <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

Примітки: \* – достовірність відмінностей у групах між показниками артеріальної та венозної крові (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001);

n – кількість тварин, чисельник – загальна/знаменник, що вижили.

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  $AaDO_2$ ) – у 4,4 раза ( $p < 0,001$ ). У венозній крові не відмічалось істотних відмінностей за величиною даного показника. У фізіологічних умовах  $AaDO_2$  венозної крові суттєво переважав аналогічній артеріальній (у 4,2 раза,  $p < 0,001$ ), що вказувало на інтенсивне захоплення кисню тканинами. Водночас на тлі ГРДС не спостерігалось істотних відмінностей величини  $AaDO_2$ , 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 ( $RAaDO_2$ ) за показником  $AaDO_2$ . Результати показали, що в умовах патології він значно знижується (у 5,2 раза,  $p < 0,001$ ) 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 (відповідно, у 10,6 раза,  $p < 0,001$  та на 52,0 %,  $p < 0,05$ ), й додатково свідчив про порушення надходження кисню з альвеол у кров (В.А. Воинов, 2007).

Отже, провідним патогенетичним механізмом модельованого ГРДС є розвиток гіпоксії, провідне місце в якій займає порушення дифузії газів в альвеолах. Важливе місце в патогенезі гіпоксичних станів належить процесам ПОЛ та антиоксидантного захисту (И.Е. Голуб, 2005; В.В. Ляхович, 2006; Н.Е. Арзамасцева, 2007; Н.З. Imtiyaz, 2010). 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 (відповідно, на 40,0 і 39,5 % ( $p < 0,05$ ) та у 5,5 раза ( $p < 0,001$ ). Через 2 год – відповідно, на 77,3 і 89,5 % ( $p < 0,001$ ) та у 5,6 раза ( $p < 0,001$ ).

Показники антиоксидантного захисту в умовах моделювання ГРДС змінювалися по-різному. Активність СОД вже на першу годину після введення соляної кислоти суттєво знижувалася (на 27,6 % ,  $p < 0,01$ ), активність каталази – навпаки, різко зростала (на 66,3 %,  $p < 0,001$ ), вміст глутатіону практично не зазнавав змін, тоді як вміст ЦП збільшився у 2,7 раза ( $p < 0,001$ ). Виявлені відхилення стали підтвердженням того, що у патогенезі ГРДС істотне місце належить різкому накопиченню активних форм кисню, що призводить до інтенсифікації ПОЛ, виснаження СОД, збільшення вмісту пероксиду водню, на тлі якого компенсаторно підвищується активність каталази.

Через 2 год активність СОД зростає й повертається до рівня інтактних тварин, активність каталази залишається незмінно високою, відмічається істотне зниження у сироватці крові вмісту

GSH (на 29,3 %,  $p < 0,001$ ) та підвищення ЦП у 3,6 раза.

Аналіз динаміки імунологічних показників показав, що вже через одну годину після моделювання ГРДС у сироватці крові збільшувався вміст ЦК, який залишався підвищеним й на другу годину (у середньому в 3,35 раза,  $p < 0,001$ ). 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 (на 80,8 %,  $p < 0,001$ ). Водночас вміст Ig G як на першу, так і на другу годину, був більш ніж утричі вищим ( $p < 0,001$ ).

Розвиток ушкодження легеневої тканини, гіпоксія неминуче призводять до розвитку ендогенної інтоксикації. Дослідження показали, що вже на першу годину після моделювання ГРДС у крові експериментальних тварин значно зростав вміст обох фракцій МСМ й залишався підвищеним на другу годину (МСМ<sub>254</sub> у середньому на 91,6 %,  $p < 0,001$ ; МСМ<sub>280</sub> – у середньому на 96,9 %,  $p < 0,001$ ). Важливим фактором ендотоксикозу є динамічне зростання ЕП, який на першу годину перевищував показник контрольної групи майже удвічі, й на другу годину продовжував зростати ( $p < 0,001$ ).

Виявлені функціональні і біохімічні відхилення в організмі тварин з ГРДС підтверджують морфологічні та морфометричні зміни у тканинах легень, печінки і серця уражених тварин. Аналіз гістологічних препаратів легень показав, що у стінці сегментарних бронхів відбуваються виражені альтеративні (дистрофія, некробіоз, набряк строми, десквамація епітеліоцитів) та судинні розлади. На 2 год вказані вище процеси ставали більш вираженими: руйнування альвеол, спазм капілярів, розширення венозного русла, а також явища констриктивного бронхіоліту, розширені альвеолярні ходи, потовщення міжальвеолярних перегородок. Просвіт у деяких альвеолах був заповнений еритроцитами, десквамованим альвеолярним епітелієм, альвеолярними макрофагами та серозним вмістом. Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів сегментарних бронхів на 2 год перевищував аналогічний контрольний у 30,3 раза.

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. Морфометрично при цьому зменшувалися ядерно-цитоплазматичні відношення та відносний об'єм паренхіми. Відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів збільшувався у 20,57 раза ( $< 0,001$ ).

Подібні відхилення виявлено й у серцевому м'язі. При експериментальному ГРДС на 1 год виникали дистрофічні і некробіотичні зміни кардіоміоцитів та сполучнотканинних структур,

виражені судинні розлади. На 2 год експерименту в кардіоміоцитах істотно змінювалися ядерно-цитоплазматичні відношення, стромально-кардіоміоцитарні відношення зросли у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), капілярно-кардіоміоцитарні відношення зменшилися на 17,7 % ( $p < 0,05$ ), а відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів збільшився у 15,4 раза ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольними спостереженнями.

Застосування з профілактичною метою мексидолу, корвітину та їх комбінації впливало на напруження і вміст  $CO_2$  в артеріальній і венозній крові стосовно некорегованих тварин (табл. 4). Разом з тим, привертає увагу факт, що після застосування мексидолу та комбінації препаратів у венозній крові  $pCO_2$  ставало істотно більшим, ніж в артеріальній (відповідно, на 27,7 %,  $p < 0,001$  та на 21,7 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4

**Газовий склад 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+ комбінація 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
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 <sub>1</sub> <0,001	72,84±0,81 <sup>###</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001
	венозна кров	21,00±0,52 <sup>***</sup>	28,94±2,43 <sup>***</sup>	30,33±2,11 <sup>****</sup> p <sub>1</sub> >0,05	26,76±1,26 <sup>****</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
SAT,	артеріальна	60,05±2,18	89,27±1,24 <sup>###</sup>	81,40±1,58 <sup>###</sup>	90,61±0,81 <sup>###</sup>

%	кров			$p_1 < 0,01$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
	венозна кров	23,30±2,42 <sup>***</sup>	39,97±4,95 <sup>####</sup>	36,42±5,18 <sup>####</sup> $p_1 > 0,05$	34,41±2,46 <sup>####</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
O <sub>2</sub> CT, об. %	артеріальна кров	11,68±0,53	18,36±0,90 <sup>###</sup>	17,18±0,26 <sup>###</sup> $p_1 > 0,05$	18,84±0,52 <sup>###</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	венозна кров	4,18±0,29 <sup>***</sup>	7,60±1,18 <sup>####</sup>	7,13±0,93 <sup>####</sup> $p_1 > 0,05$	6,68±0,56 <sup>####</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітки: n – кількість тварин, чисельник – загальна/знаменник, що вижили;

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

2)  $p_1$  – достовірність відмінностей стосовно групи тварин з ГРДС, що отримували з корегувальною метою мексидол;

3)  $p_2$  – достовірність відмінностей стосовно групи тварин з ГРДС, що отримували з корегувальною метою корвітин;

4) \* – достовірність відмінностей між показниками артеріальної та венозної крові (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

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. В останньому випадку  $pO_2$  в артеріальній крові було вищим від некорегованих тварин на 95,8 % ( $p < 0,001$ ), SAT – на 50,9 % ( $p < 0,001$ ), O<sub>2</sub>CT – на 61,3 % ( $p < 0,001$ ).

Профілактичне застосування приводило до істотного зниження AaDO<sub>2</sub>, яке в артеріальній крові було найбільшими після застосування корвітину та комбінації препаратів (відповідно, на 67,7 і 61,2 %,  $p < 0,001$ ). Після профілактичного застосування комбінації препаратів найбільше зріс показник RAaDO<sub>2</sub> (у 4,6 раза,  $p < 0,001$ ) та відмічено зниження RI як в артеріальній, так і у венозній крові. В артеріальній крові найбільше зниження відмічається після застосування корвітину та комбінації препаратів (відповідно, у 4,9 раза та 5,1 раза,  $p < 0,001$ ). Порівняння результату з контрольною групою свідчить про високу інформативність запропонованого показника RAaDO<sub>2</sub>, який дозволяє встановити реальну ефективність комбінації препаратів, нівелюючи вплив

зниження напруження кисню венозної крові.

Наступним кроком нашої роботи стало дослідження ефективності запропонованих методів корекції за показниками ПОЛ та антиоксидантного захисту. Встановлено, що комбінація препаратів зумовлювала виражене зменшення на першу годину після моделювання ГРДС вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ сироватки крові (ДК – на 41,0 %,  $p < 0,01$ ; ТК – на 40,6 %,  $p < 0,01$ ; ТБК-активних продуктів ПОЛ – на 43,8 %,  $p < 0,001$ ). На другу годину відмічався виражений профілактичний ефект від усіх запропонованих методів.

На першу годину після ураження не спостерігалось істотного профілактичного впливу досліджуваних препаратів за величиною активностей каталази сироватки крові та СОД гомогенату печінки. Водночас після використання комбінації препаратів відмічався більший вміст GSH сироватки крові, а також менший рівень ЦП. Необхідно 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 на тлі застосування мексидолу та комбінації препаратів активність СОД і каталази ставали нижчими від рівня некорегованих тварин, причому мексидол проявляв вищий ефект (відповідно, на 27,5 і 14,1 %,  $p < 0,05$ ). В умовах корекції зростав вміст GSH, проте найбільшим він виявився на тлі комбінації препаратів (на 42,2 %,  $p < 0,001$ ). Внаслідок запропонованої терапії знижувався вміст у сироватці крові ЦП. Результат виявився найбільшим на 2 год після використання корвітину (на 65,5 %,  $p < 0,001$ ).

Як було встановлено, у патогенезі модельованого ГРДС значне місце посідав розвиток дизімунологічних реакцій. В умовах корекції мексидол та комбінація препаратів зумовлювали менший рівень ЦК, Ig A і G, ніж у некорегованих тварин, тоді як корвітин сприяв вищому рівню цих показників, особливо на другу годину. Найбільший ефект відмічався на другу годину після застосування мексидолу (ЦК виявився меншим від тварин з не корегованим ГРДС на 50,8 %,  $p < 0,001$ , Ig M – на 24,9 %,  $p < 0,001$ ; Ig G – на 37,2 %,  $p < 0,001$ ).

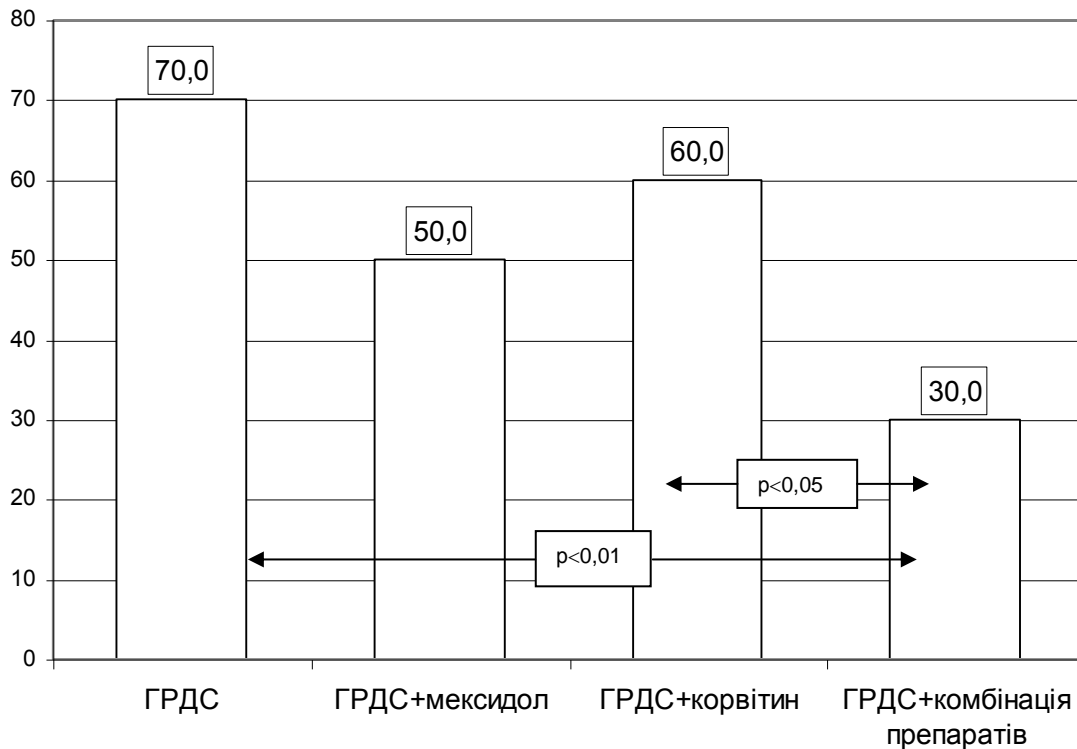
Аналогічний протекторний вплив відмічався й за показниками ендогенної інтоксикації. Корвітин і комбінація препаратів через 1 год після моделювання ГРДС зумовлювали нижчий рівень досліджуваних показників ендогенної інтоксикації, ніж мексидол. Проте на другу годину найефективнішою залишилася лише комбінація препаратів за вмістом у крові MCM<sub>254</sub>, MCM<sub>280</sub> та ЕП. Ці показники виявилися істотно нижчими порівняно із некорегованими тваринами (відповідно, на 44,1, 44,7 і 49,3 %,  $p < 0,001$ ).

Отже, профілактичне застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації зумовило певний профілактичний ефект. Необхідно 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. 1).



%

Рис. 1. Показник загибелі тварин із модельованим ГРДС після застосування мексидолу, корвітину та їх комбінації на другу годину.

Отримані нами експериментальні дані є теоретичним підґрунтям для подальшого дослідження комбінації мексидолу 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 раза ( $p < 0,001$ )). Динаміка антиоксидантного захисту проявляється значним підвищенням активності каталази (на 87,8 %,  $p < 0,001$ ), зниженням вмісту глутатіону (на 29,3 %,  $p < 0,001$ ) та зростанням вмісту церулоплазміну (у 3,6 раза ( $p < 0,001$ )).

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 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,  $p < 0,001$ )).

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 раза. В печінці виникає стромальний набряк, дистрофія гепатоцитів, дисконкомплексія печінкових балок, осередки стеатозу із зростанням відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів у 10,2 раза. 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 раза.

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 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. HCl-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром / А. А. Гуима, М. І. Марущак, Г. Г. Габор, Т. В. Дацко, А. В. Доброродній // Здобутки клін. та експерим. медицини. – 2010. – № 2. С. 39–42. (*Здобувач провів пошук літератури, розрахунок отриманих даних, оформлення статті*).

2. Особливості порушень кисневого гомеостазу при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів / О. В. Олійник, А. В. Доброродній, С. О. Савчук, Д. О. Цетнар // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – № 2 (63). – С. 119–122. (*Здобувач провів огляд літератури, експериментальні дослідження, статистичну обробку результатів, оформлення статті*).

3. 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.

4. 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.

5. Доброродній А. В. Стан перекисного окислення ліпідів в динаміці ГРДС під впливом різних методів корекції / А. В. Доброродній // Буковин. мед. вісник. – 2011. – № 3 (59). – С. 91–93.

6. Доброродній А. В. Морфологічні та морфометричні зміни в легенях при гострому респіраторному дистрес-синдромі в експерименті / А. В. Доброродній // Клін. та експерим. патологія. – 2011. – Т. X, № 3 (37). – С. 76–79.

7. 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.

8. Патент на корисну модель №63892, А61В 17/00. Спосіб відбору крові в експерименті у щурів / Гудима А. А., Доброродній А. В., Марушак М. І., Доброродній В. Б., Коптюх В. В. – № u 201103185 ; заявл. 18.03.2011 ; опубл. 25.10.2011, Бюл. № 20. *(Здобувач самостійно виконав дослідження, статистично опрацював отримані результати, сформулював найважливіші положення).*

9. Доброродній А. В. Порушення газообміну при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі у щурів. Нові погляди на стару проблему / А. В. Доброродній, Д. О. Цетнар // Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії : Галицькі анестезіологічні читання, науково-практична конференція з міжнародною участю, 19-20 травня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2011. – С. 44–47. *(Здобувач провів дослідження, статистичну обробку отриманих даних, оформлення статті).*

10. Доброродній А. В. Характеристика кисневого гомеостазу при експериментальному ГРДС / А. В. Доброродній, С. О. Савчук, Д. О. Цетнар // XV Міжнар. мед. конгрес студентів і молодих вчених, 27-29 квітня 2011 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2011. – С. 260. *(Здобувач провів дослідження, статистичну обробку результатів, сформулював найважливіші положення і висновки).*

11. Доброродній А. В. Особливості патофізіології газообміну при експериментальному респіраторному дистрес-синдромі / А. В. Доброродній // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 9 червня 2011 р. : зб. матеріалів конф. – С. 128–130.

## АНОТАЦІЯ

Доброродній А.В. Патогенетичні механізми розвитку кисневої недостатності при гострому респіраторному дистрес-синдромі та її корекція антигіпоксантами. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2012.

Дисертація присвячена з'ясуванню закономірностей кисневого дисбалансу при експериментальному гострому респіраторному дистрес-синдромі та ефективності мексидолу і корвітину при їх профілактичному застосуванні.

Впродовж двох годин після моделювання гострого респіраторного дистрес-синдрому зростає напруження та загальний вміст вуглекислого газу в артеріальній та венозній крові, значно знижуються показники насичення крові киснем та параметри ефективності оксигенації. Активується пероксидне окиснення ліпідів, підвищується активність ферментативної ланки антиоксидантного захисту, зменшується вміст глутатіону та зростає вміст церулоплазміну в

сироватці крові. Відмічаються дизімунологічні реакції, які проявляються суттєвим підвищенням вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів М і G. Аналогічно збільшується вміст продуктів ендогенної інтоксикації. У тканині легень, печінки та серця розвиваються виражені деструктивні процеси. Експериментально доведено вищу профілактичну ефективність поєднаного застосування мексидолу і корвітину, яка не тільки сприяє покращенню досліджуваних показників впродовж двох годин експерименту, але й підвищує виживання тварин.

**Ключові слова:** гострий респіраторний дистрес-синдром, кисневий дисбаланс, пероксидне окиснення ліпідів, гуморальний імунітет, ендогенна інтоксикація, антигіпоксанти.

## АННОТАЦІЯ

Добродний А.В. Патогенетические механизмы развития кислородной недостаточности при остром респираторном дистресс-синдроме и ее коррекция антигипоксантами. – На правах рукописи.

Диссертация на получение научной степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Тернополь, 2012.

Диссертация посвящена изучению закономерностей кислородного дисбаланса после моделирования острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного интратрахеальным введением 0,1 N раствора соляной кислоты в дозе 2 мл·кг<sup>-1</sup>, и эффективности мексидола, корвитина и их комбинации при профилактическом применении.

На протяжении двух часов после моделирования острого респираторного дистресс-синдрома увеличивается напряжение CO<sub>2</sub> в артериальной крови и его общее содержание в артериальной и венозной крови, значительно снижаются показатели насыщения крови кислородом и параметры оксигенации, увеличивается содержание первичных и вторичных продуктов пероксидного окисления липидов. Динамика антиоксидантной защиты показывает развитие адаптационных реакций и заключается в колебании активности супероксиддисмутазы, значительном повышении активности каталазы, уровня церулоплазмينا в сыворотке крови, уменьшении через два часа количества глутатиона.

В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома значительное место занимает развитие иммунологических реакций, которые уже с первого часа сопровождаются существенным повышением содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулина G. Через два часа после моделирования исследуемой патологии увеличивается также содержимое в сыворотке крови иммуноглобулина M. Аналогично увеличивается содержимое продуктов эндогенной интоксикации: молекул средней массы фракций 254 и 280, а

также повышается эритроцитарный индекс интоксикации.

При экспериментальном остром респираторном дистресс-синдроме через два часа после моделирования в микропрепаратах легких подопытных белых крыс наблюдается стромальный отек, разрушение альвеол, спазм капилляров, расширение венозного русла, с накоплением в альвеолах эритроцитов, десквамированного альвеолярного эпителия и серозного содержимого, а также ростом относительного объема поврежденных эпителиоцитов сегментарных бронхов в 30,3 раза. В печени также развивается стромальный отек, дистрофия гепатоцитов, дисконфлексация печеночных балок, очаги стеатоза с ростом относительного объема поврежденных гепатоцитов в 20,57 раза. В миокарде обнаружены дистрофические, некробиотические изменения кардиомиоцитов, выраженные сосудистые расстройства с ростом относительного объема поврежденных кардиомиоцитов в 15,4 раза.

Профилактическое введение (за 1 час до моделирования острого респираторного дистресс-синдрома) мексидола, корвитина и их комбинации оказывает положительное действие на кислородный обмен, интенсивность процессов липопероксидации, снижение нарушение гуморального иммунитета и эндотоксикоза, уменьшает гибель животных, особенно после комбинированного применения вышеуказанных препаратов.

Впервые в эксперименте применен отдельный забор артериальной и венозной крови у крысы (патент на полезную модель № 63892), что позволило использовать ряд дополнительных диагностических критериев развития острого респираторного дистресс-синдрома: венозно-артериальная разница за напряжением  $\text{CO}_2$  и содержанием общего  $\text{CO}_2$ , артерио-венозная разница за напряжением  $\text{O}_2$  и его объемным содержанием, венозно-артериальная разница за альвеоло-артериальным градиентом кислорода.

В диссертации теоретически обоснована целесообразность профилактического применения препаратов мексидола и корвитина и их комбинации в условиях экспериментального острого респираторного дистресс-синдрома.

**Ключевые слова:** острый респираторный дистресс-синдром, кислородный дисбаланс, пероксидное окисление липидов, гуморальный иммунитет, эндогенная интоксикация, антигипоксанты.

## SUMMARY

Dobrorodniy A.V. Pathogenetic mechanisms of oxygen deficiency at acute respiratory distress syndrome and its correction by antihypoxants. – Manuscript.

Thesis for Candidate of Medical Sciences scientific degree, speciality 14.03.04 – pathological physiology. – State Higher Educational Institution «Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky Ministry of Public Health of Ukraine», Ternopil, 2012.

The thesis is devoted to explaining the patterns of oxygen balance at experimental acute respiratory

distress syndrome and effectiveness of prophylactic Mexydol and Corvitin usage.

It was found the increasing of tension and the total content of carbon dioxide in arterial and venous blood, significantly reducing of blood oxygen saturation parameters and parameters of oxygenation within two hours after acute respiratory distress syndrome modeling. Also there were activated processes of lipid peroxidation, increased enzyme activity level of antioxidant protection, the content of glutathione was reduced and level of ceruloplasmin was increased. Immunological reaction was manifested by a significant increasing of serum circulating immune complexes and immunoglobulins M and G. Similarly, the content of products of endogenous intoxication was increased too. Substantial destructive processes were developing in lung tissue, liver and heart. Higher prophylactic efficacy of combined Mexydol and Corvitin application was experimentally proven. It improves not only the performance of researched parameters within two hours of the experiment, but also increases a number of survival animals.

**Key words:** acute respiratory distress syndrome, oxygen balance, lipid peroxidation, humoral immunity, endogenous intoxication, antihypoxants.