

УДК 616-008.6-02:616.24-099.036.1:546.131
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i3.6946

О. О. Костіна, А. А. Гудима

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ІНДУКОВАНОМУ СОЛЯНОЮ КИСЛОТОЮ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ

В експериментальних дослідженнях на щурах встановлено, що при гострому ураженні легень зростають показники ендogenous інтоксикації – вміст у сироватці крові фракцій молекул середньої маси впродовж 48 год спостереження та еритроцитарний індекс інтоксикації протягом 24 год з наступним зменшенням через 72 год експерименту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостре ураження легень, ендogenous інтоксикація, молекули середньої маси.

ВСТУП. У клінічній практиці найбільш поширеним є синдром ендogenous інтоксикації [1]. Він виникає в результаті порушення балансу між процесами утворення і накопичення токсичних продуктів метаболізму, швидкістю їх нейтралізації і виведення різними системами, які відповідають за дезінтоксикаційну функцію організму [2, 3]. Явища інтоксикації виникають при різноманітних захворюваннях та їх ускладненнях, зокрема як наслідок системної відповіді організму на запалення, при підвищеному розпаді тканин, порушенні мікроциркуляції, вираженій гіпоксії [3, 5–7]. Враховуючи поліетіологічність та поліорганність порушень, що призводять до виникнення ендogenous інтоксикації, її діагностика включає в себе ряд показників, порушення яких вказують на прояви синдрому. Вважають, що одним із діагностичних критеріїв ендogenous інтоксикації є визначення в сироватці крові хворих вмісту молекул середньої маси (МСМ) [4, 5]. Кількісний вміст МСМ у біологічних рідинах дає можливість визначити стадію і тяжкість ендogenous інтоксикації. МСМ проявляють властивості неспецифічних ендотоксинів, внаслідок дії яких порушуються фізико-хімічні властивості мембран клітин, пригнічуються тканинне дихання та окисне фосфорилування, активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) зі зниженням антиоксидантної активності, пригнічується синтез ДНК. Накопичення в крові МСМ супроводжується пригніченням реакції лімфоцитів та

еритропоезу, зменшенням функціональної активності імункомпетентних клітин [8, 9]. Проте є дані й про протекторні властивості МСМ [10, 11].

На сьогоднішній день переконаливо доведено важливу роль ендотоксемії у виникненні гострого ураження легень (ГУЛ) при непрямому їх пошкодженні (панкреатит, сепсис та ін.) [12, 13]. У процесі прогресування ГУЛ відбувається гіперпродукування перекисних сполук зі зниженням антиоксидантних резервів. Внаслідок цього виникає дисбаланс утворення, накопичення та знешкодження продуктів ПОЛ. Накопичення в організмі недоокиснених продуктів ліпідного та вуглеводневого обміну при ГУЛ викликає зсув рН середовища в кислу сторону. Виникнення респіраторного ацидозу спричинює лабільність лізосомальних мембран та протеолітичну легеневу деструкцію. Накопичення в організмі ендотоксинів призводить до гемодинамічних порушень, підвищення проникності судинної стінки та порушення функціонування дихальних ферментів, що зумовлює виникнення метаболічного ацидозу, порушення кількісного складу біологічно активних речовин, імунного стану і впливає на апоптоз клітин [14].

У зв'язку з тим, що ГУЛ має поліетіологічну природу та в більшості випадків призводить до виникнення поліорганної недостатності [15, 16], розвиток синдрому ендogenous інтоксикації має складний та багатогранний характер і потребує подальшого вивчення.

© О. О. Костіна, А. А. Гудима, 2016.

Метою проведеного дослідження було вивчити особливості порушень показників ендогенної інтоксикації у крові лабораторних тварин при модельованому ГУЛ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Тварин відбирали з урахуванням їх резистентності до гіпоксії. Для оцінки стійкості до гіпоксії використовували методику В. Я. Березовського (1975). При моделюванні ГУЛ використовували лише середньостійких до гіпоксії щурів. Моделювання ГУЛ проводили за методикою G. Matute-Bello [17]. Тварин анестезували шляхом внутрішньочеревного введення тіопентал-натрію (з розрахунку 40 мг·кг⁻¹). Проводили цервікотомію, знаходили трахею. Тварин розміщували під кутом 45° та вводили в трахею інсуліновим шприцом на вдиху розчин соляної кислоти (рН=1,2) з розрахунку 1 мл·кг⁻¹ маси щура. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в еквівалентній дозі.

Через 12, 24, 48 та 72 год після моделювання ГУЛ за умов тіопентал-натрієвого знеболювання проводили евтаназію тварин шляхом тотального кровопускання із серця. Вираження ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом у сироватці крові фракцій МСМ при довжині хвилі 254 і 280 нм (МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀) та еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) [18, 19].

Експериментальні досліді проведено з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страс-

бург, 1986) та постанови Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Отримані результати піддавали математичній обробці. Вірогідність відмінностей оцінювали на основі непараметричного критерію Манна–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як видно з таблиці, в ході моделювання ГУЛ у сироватці крові спостерігали зростання продуктів ендогенної інтоксикації: МСМ₂₈₀, МСМ₂₅₄, ЕІІ.

Так, через 12 год після моделювання ГУЛ вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₈₀, порівняно з контрольною групою, зріс на 76,5% (p<0,05), через 24 год – на 81,9% (p<0,05), що виявилось на 20,9% більшим порівняно з 12 год ГУЛ (p<0,05). Найбільший рівень МСМ₂₈₀ виявлено через 48 год експерименту. Він перевищував контроль на 81,9% (p<0,05) та на 23,4% був більшим порівняно з 12 год ГУЛ (p<0,05). Через 72 год вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₈₀ знизився, що виявилось статистично вірогідно меншим, ніж у попередні терміни спостереження, проте показник залишався на 66,6% більшим порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ через 12 год після моделювання ГУЛ, порівняно з контрольною групою, збільшився на 75,4% (p<0,05). В подальшому він продовжував зростати й через 24 год експерименту перевищував контрольний рівень на 80,2% (p<0,05) та на 19,6% був більшим порівняно з 12 год експерименту (p<0,05). Через 48 год після моделювання ГУЛ вміст у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ досягав максимальної величини й на 80,8% (p<0,05) ставав

Таблиця – Показники ендогенної інтоксикації в сироватці крові через 12, 24, 48 та 72 год після моделювання гострого ураження легень (M±m)

Показник	Контроль (n=10)	ГУЛ			
		12 год (n=10)	24 год (n=10)	48 год (n=8)	72 год (n=8)
МСМ ₂₈₀ , ум. од.	0,034±0,001	0,146±0,001*	0,185±0,001* p ₁ <0,05	0,191±0,006* p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,103±0,004* p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
МСМ ₂₅₄ , ум. од.	0,036±0,001	0,148±0,001*	0,184±0,003* p ₁ <0,05	0,190±0,004* p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,107±0,010* p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
ЕІІ, %	43,811±0,905	64,960±1,748*	73,034±1,566* p ₁ <0,05	60,841±1,566* p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	48,628±1,289* p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітки:

1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05).
2. p₁ – вірогідність відмінностей стосовно 12 год спостереження ГУЛ.
3. p₂ – вірогідність відмінностей стосовно 24 год спостереження ГУЛ.
4. p₃ – вірогідність відмінностей стосовно 48 год спостереження ГУЛ.

істотно більшим, ніж у контролі, та на 22,2 % порівняно з 12 год спостереження ($p < 0,05$). Через 72 год після моделювання ГУЛ показник суттєво зменшувався порівняно з попередніми термінами спостереження ($p < 0,05$), проте на 65,8 % залишався більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Рівень ЕІІ, порівняно з контрольною групою, через 12 год після моделювання ГУЛ зріс на 32,6 % ($p < 0,05$). Через 24 год його величина продовжувала зростати і він перевищував контроль на 40,0 % ($p < 0,05$) та на 11,1 % був більшим, ніж через 12 год експерименту ($p < 0,05$). Через 48 год рівень ЕІІ зменшився на 16,7 % порівняно з 24 год ГУЛ ($p < 0,05$), проте залишався статистично вірогідно більшим, ніж у контролі, на 27,9 % ($p < 0,05$). Через 72 год ГУЛ показник продовжував знижуватися і виявився суттєво меншим, ніж у попередні терміни спостереження (на 25,1 % порівняно з 12 год, на 33,4 % порівняно з 24 год та на 20,1 % порівняно з 48 год, $p < 0,05$). Разом із тим, він не досягав рівня контролю і на 11,0 % був більшим ($p < 0,05$).

Аналізуючи динаміку порушень вмісту в сироватці крові різних фракцій МСМ, ми відмітили їх однонаправлені зміни, які свідчать про істотне наростання ендогенної інтоксикації протягом 48 год спостереження. Через 72 год спостереження показники зменшилися. Що стосується величини ЕІІ, то показник теж зростав у ході експерименту, проте вірогідне його зниження наставало швидше – починаючи з 48 год спостереження, так само не досягаючи рівня контролю

через 72 год. Отримані результати відображають етапність задіяння механізмів ендогенного са-ногенезу і свідчать про дисметаболічні порушення за умов експериментального ГУЛ, які призводять до накопичення МСМ.

Отримані нами результати вказують на те, що ендогенна інтоксикація відіграє одну з важливих ролей у патогенезі ГУЛ. Вона замикає чергове “хвибне” патологічне коло, поглиблюючи тяжкість основного захворювання, та є фактором ризику розвитку поліорганної недостатності. Тому боротьба з ендотоксикозом – провідний напрямок корекції патології, яка супроводжується ГУЛ.

ВИСНОВКИ. При гострому ураженні легень, спричиненому інтратрахеальним введенням розчину соляної кислоти, активуються процеси ендогенної інтоксикації, що проявляються накопиченням у сироватці крові фракцій МСМ₂₈₀ та МСМ₂₅₄, величини яких досягають максимуму через 48 год експерименту з наступним зниженням до 72 год. Аналогічно зростає величина ЕІІ, проте з 48 год експерименту показник починає зменшуватися. Через 72 год після моделювання ГУЛ показники ендогенної інтоксикації не досягають рівня контролю, що вказує на провідну роль ендотоксикозу в патогенезі експериментального ГУЛ.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі передбачається проведення дослідження ефективності засобів для детоксикації за умов ГУЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин С. М. Сучасні уявлення про метаболічну ендогенну інтоксикацію / С. М. Андрейчин, Т. О. Голомаша // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 1. – С. 84–88.
2. Дубовая А. В. Экзогенная и эндогенная интоксикация. Функциональная система детоксикации. Методы активной детоксикации / А. В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2011. – № 5 (32). – С. 93–96.
3. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации (обзор литературы) / А. А. Кишкун, А. Д. Кудинова, А. Д. Офитова [и др.] // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 2. – С. 41–49.
4. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации : метод. рек. / под ред. И. П. Корюкиной. – Пермь, 2012. – 35 с.
5. Чайковская И. В. Синдром эндогенной интоксикации и его роль при патологических процессах / И. В. Чайковская, Л. В. Яворская // Питання експерим. та клініч. медицини. – 2012. – 1, вип. 16. – С. 144–151.

6. Бахолдина Е. И. Новый метод биотестирования проявления эндогенной интоксикации / Е. И. Бахолдина, Т. А. Золотарева, А. Я. Олешко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 4. – С. 63–65.
7. Копытова Т. В. Молекулы средней массы как субстрат эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах / Т. В. Копытова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 9. – С. 7–10.
8. Шмойлов Д. К. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации / Д. К. Шмойлов, И. З. Каримов, Т. Н. Одинец // Лаб. діагностика. – 2012. – № 2. – С. 65–69.
9. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова // Эффективная терапия. – 2000. – 6, № 4. – С. 3–14.
10. Матвеев С. Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемолекулярных пептидов при неотложных состояниях / С. Б. Матвеев, Н. В. Фе-

дорова, М. А. Годков // Клинич. лаб. диагностика. – 2009. – № 5. – С. 16–18.

11. Казимирко В. К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев // Здоров'я України. – 2007. – № 5. – С. 15–24.

12. Юдакова О. В. Интенсивность ПОЛ и АОО, уровень молекул средней массы как показателя эндогенной интоксикации при распространенном перитоните / О. В. Юдакова, Е. В. Григорьев // Клинич. лаб. диагностика. – 2004. – № 10. – С. 20–22.

13. Газин И. К. Информативность маркеров в оценке тяжести эндотоксикоза при гнойно-некротических поражениях нижних конечностей у больных диабетом / И. К. Газин // Клинич. лаб. диагностика. – 2008. – № 12. – С. 17–20.

14. Грищук Л. А. Динаміка перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в щурів за умов гострого ураження легень / Л. А. Грищук, М. І. Мару-

щак // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 16–20.

15. Теслюк І. І. Критичні стани: гострий респіраторний дистрес-синдром / І. І. Теслюк // Therapia. – 2010. – 52, № 11. – С. 41–43.

16. Matthay M. A. The acute respiratory distress syndrome / M. A. Matthay, L. B. Ware, G. A. Zimmerman // J. Clin. Invest. – 2012. – 122, № 8. – P. 2731–2740.

17. Matute-Bello G. Animal models of acute lung injury / G. Matute-Bello, C. W. Frevert, T. R. Martin // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2008. – 295, № 3. – P. 379–399.

18. Способ определения “средних молекул” / В. В. Николайчик, В. М. Моин, В. В. Кирковский [и др.] // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13–18.

19. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации : метод. рек. / В. М. Аксенова, В. Ф. Кузнецов, Ю. Н. Маслов [и др.]. – Пермь, 2005. – 39 с.

О. А. Костина, А. А. Гудыма

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ СОЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ ОСТРОМ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ

Резюме

В экспериментальных исследованиях на крысах установлено, что при остром поражении легких растут показатели эндогенной интоксикации – содержание в сыворотке крови фракций молекул средней массы в течение 48 ч наблюдения и эритроцитарный индекс интоксикации в течение 24 ч с последующим уменьшением через 72 ч эксперимента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острое поражение легких, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы.

O. O. Kostina, A. A. Hudyma

I. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

PECULIARITIES OF DYNAMICS INDICATORS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN ACUTE LUNG INJURY INDUCED BY HYDROCHLORIC ACID

Summary

In experimental studies on rats we found out that in acute lung injury rates there is increasing an endogenous intoxication – content serum fractions of average molecular weight within 48 hours of observation and erythrocytic index of intoxication for 24 hours followed by 72 hours of decrease in the experiment.

KEY WORDS: acute lung injury, endogenous intoxication, average molecular weight.

Отримано 19.07.16

Адреса для листування: О. О. Костіна, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: kostinaoo@tdmu.edu.ua.